



FGF23 – PTH – Vitamin D - System

Bedeutung für Entzündung, Knochenstoffwechsel und Herzkreislaufkrankungen

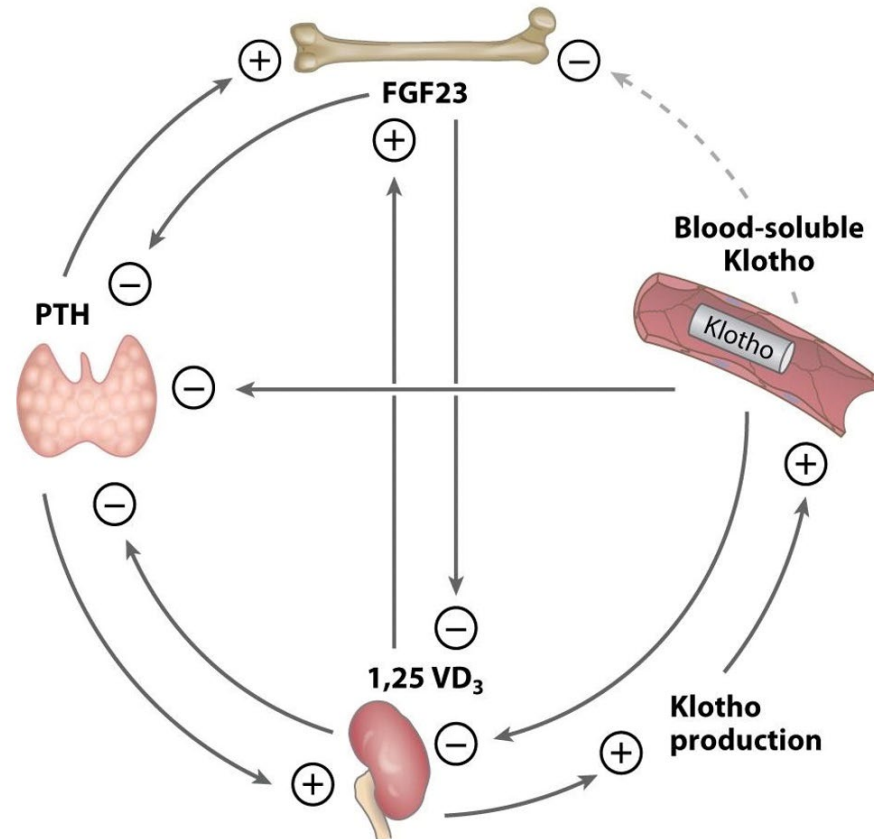
Prof. Dr. Berthold Hoher

IMD Berlin

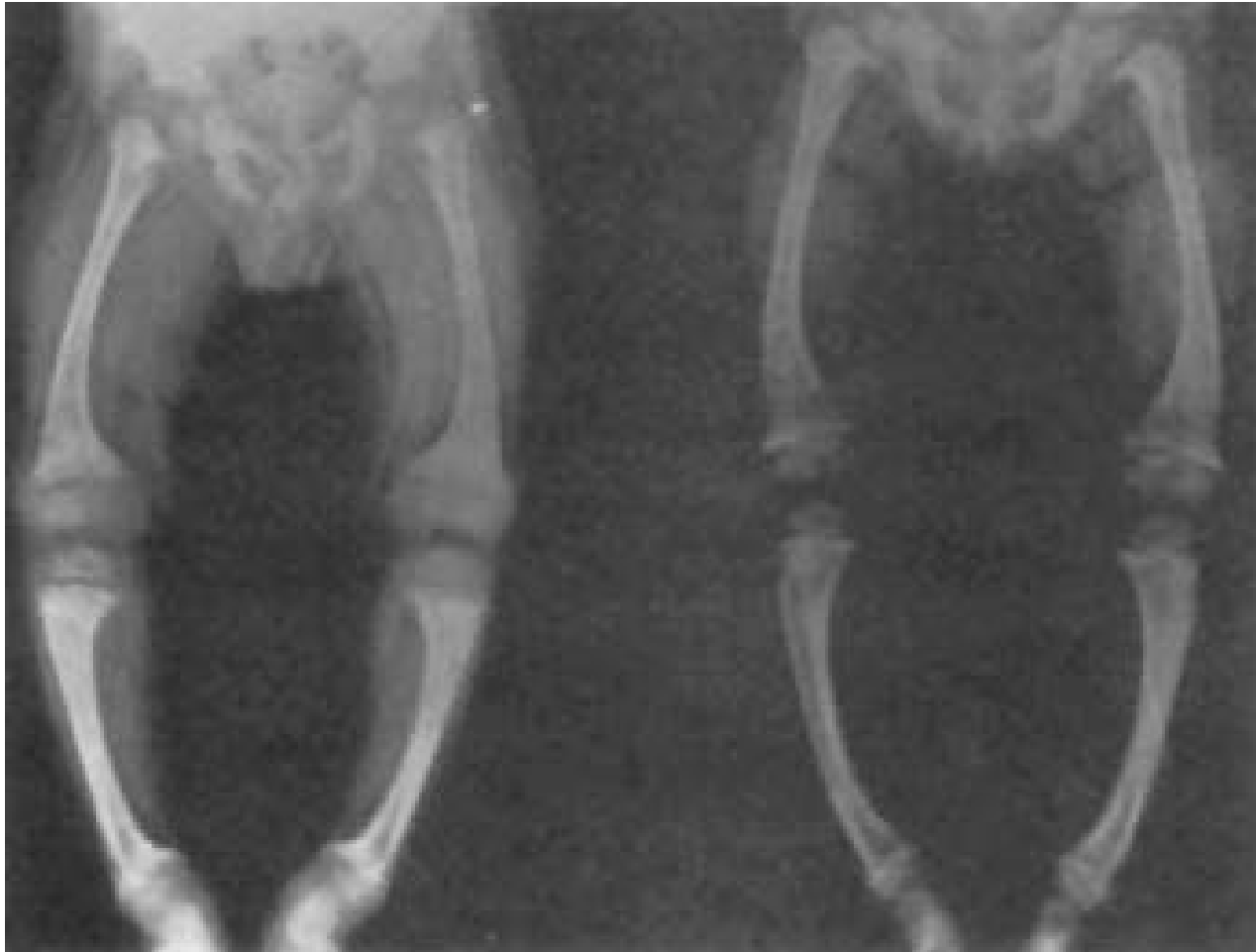
University Medical Centre Mannheim, University of Heidelberg
Reproductive and Genetic Hospital of CITIC-Xiangya, Changsha, China
Central South University, Changsha , China



- ***FGF23 – PTH – Vitamin D System Einführung***
- PTH
- Vitamin D
- FGF23
- Komplexe Interaktion am Beispiel seltener Erkrankungen



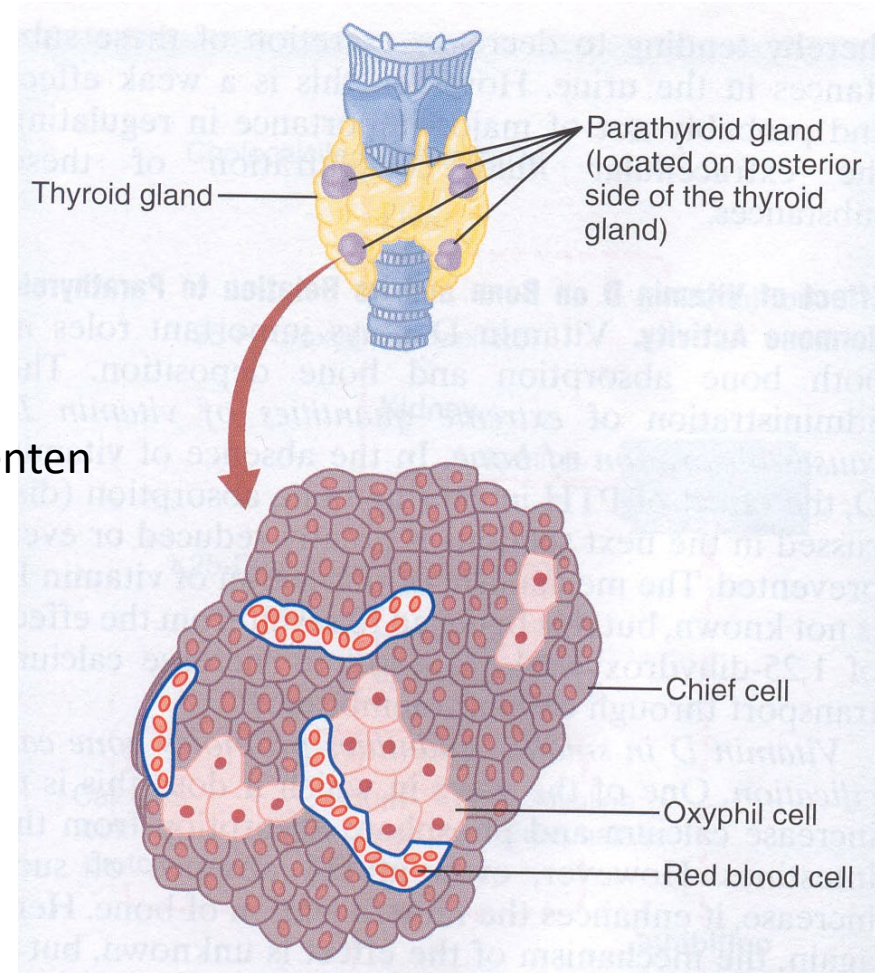
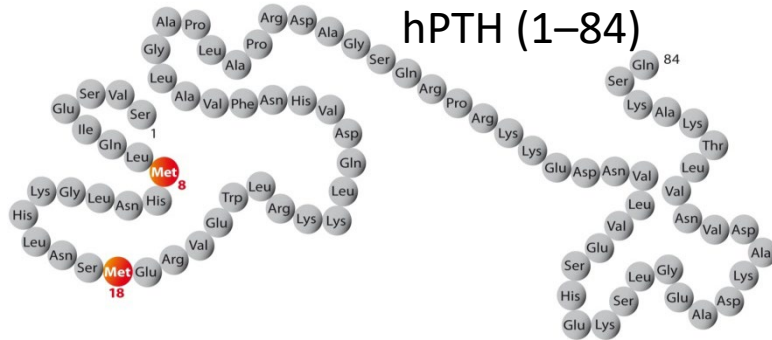
18 Monate alter Junge mit sehr niedrigem Phosphat



Neugeborener mit Epilepsie und Hypercalziämie



PTH: Synthesis



Control of PTH release

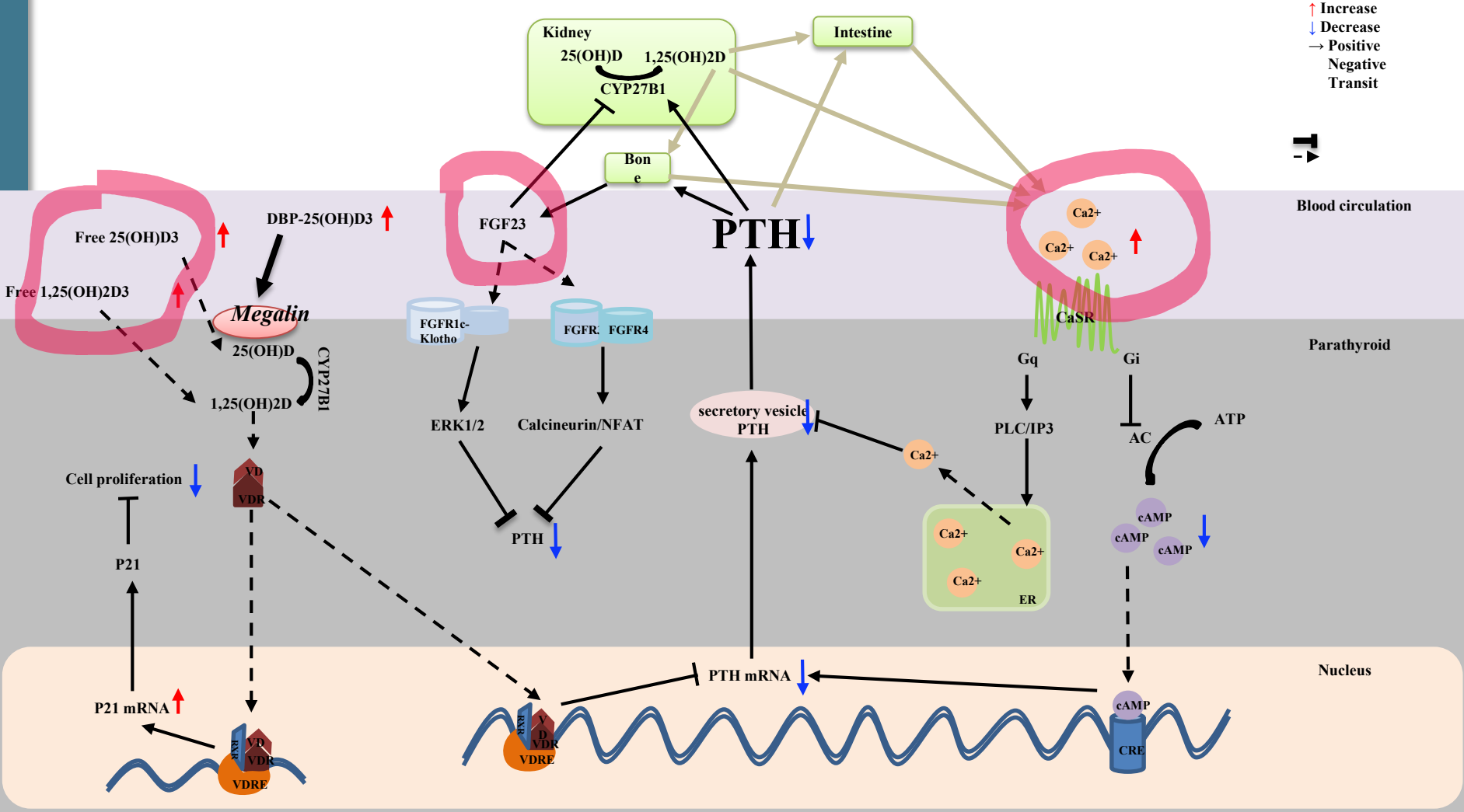
iCa

1,25-OH vitamin D

FGF23 via FGF23/Klotho receptor

iCa, ionized calcium

↑ Increase
 ↓ Decrease
 → Positive
 ← Negative
 ⇄ Transit





Vitamin D status and its association with parathyroid hormone in 23,134 outpatients

Xin Chen^{a,b}, Chang Chu^{a,b}, Cornelia Doebis^c, Yingquan Xiong^{a,b}, Yaochen Cao^{a,b}, Bernhard K. Krämer^a, Volker von Baehr^c, Berthold Hocher^{a,c,d,e,*}

^a Fifth Department of Medicine (Nephrology/Endocrinology/Rheumatology), University Medical Centre Mannheim, University of Heidelberg, Germany

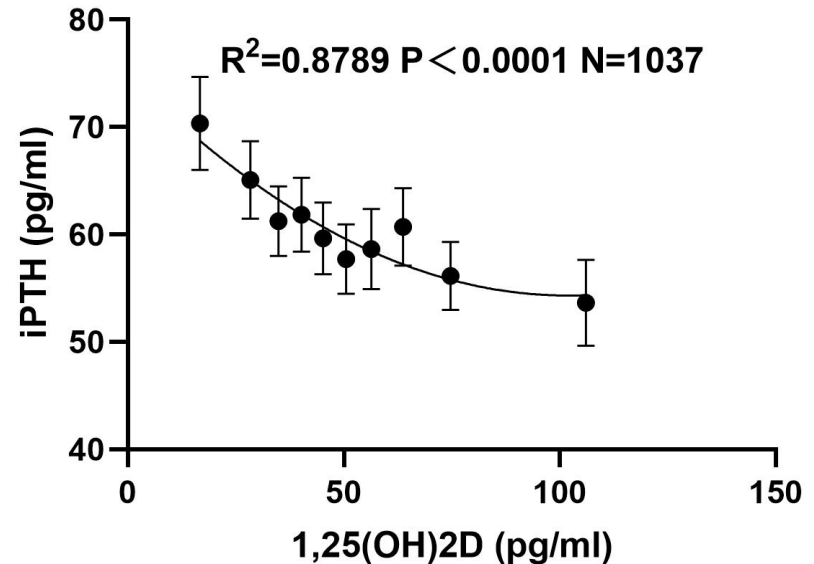
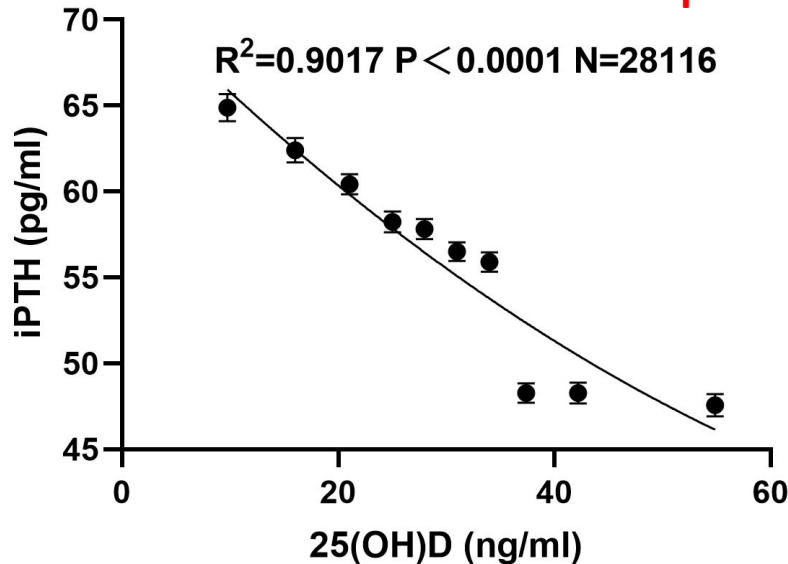
^b Department of Nephrology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Berlin, Germany

^c Institute of Medical Diagnostics, IMD Berlin-Potsdam, Berlin, Germany

^d Key Laboratory of Study and Discovery of Small Targeted Molecules of Hunan Province, School of Medicine, Hunan Normal University, Changsha, China

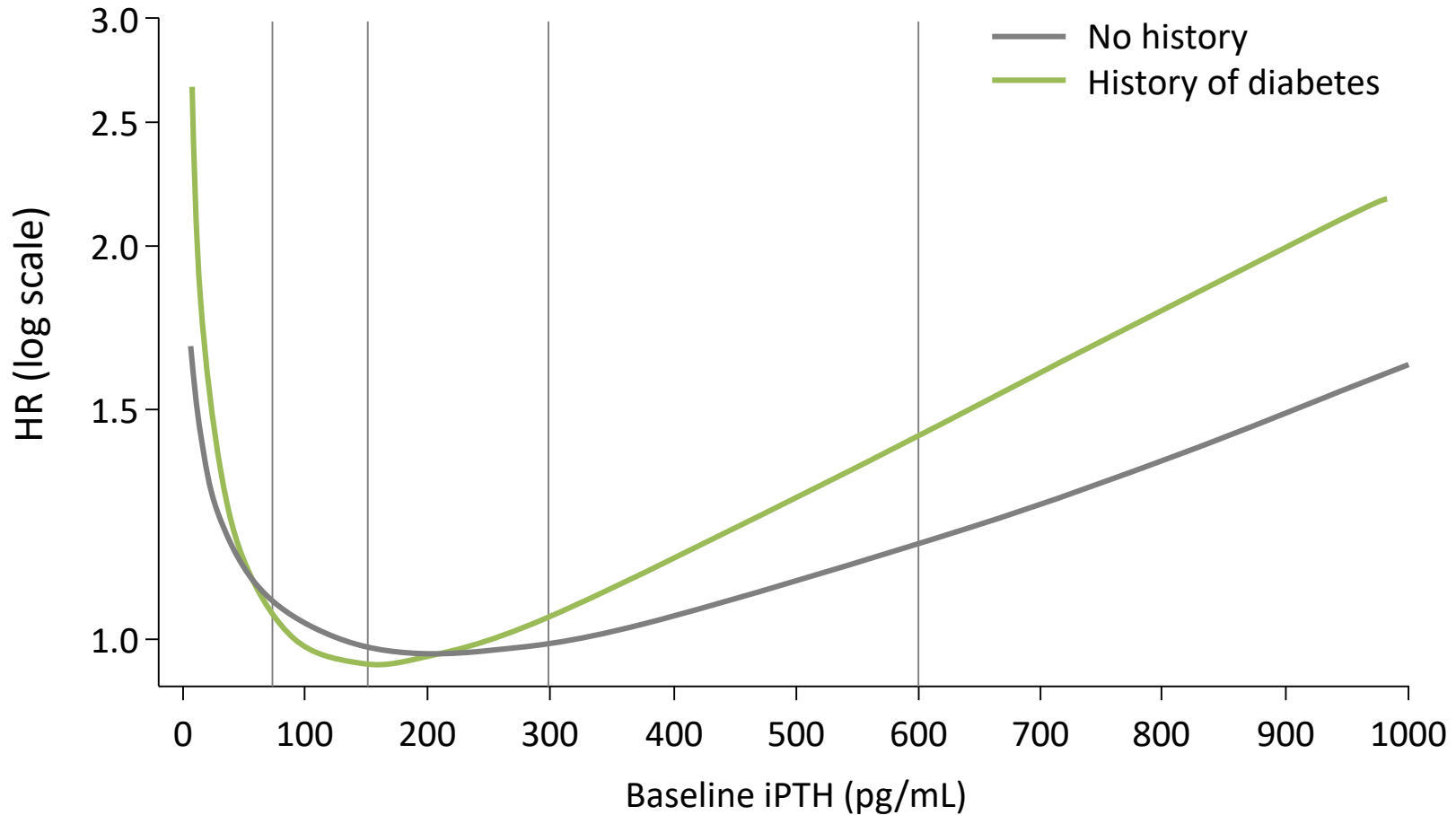
^e Reproductive and Genetic Hospital of CITIC-Xiangya, Changsha, China

UpDate Daten 2024



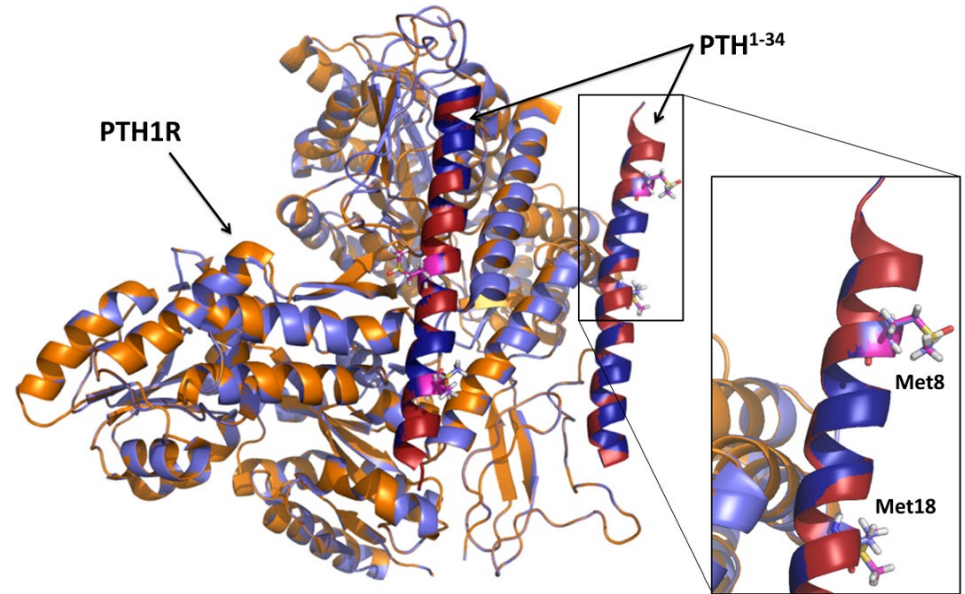
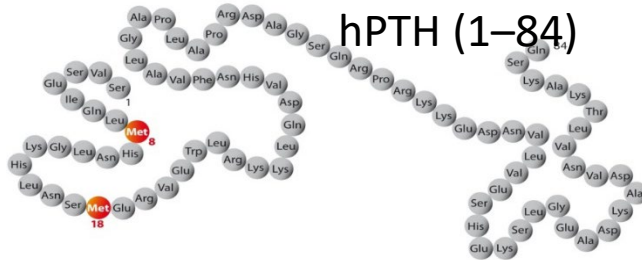
iPTH korreliert invers mit 25(OH) D und 1,25(OH)₂ D

PTH-based risk of all-cause mortality

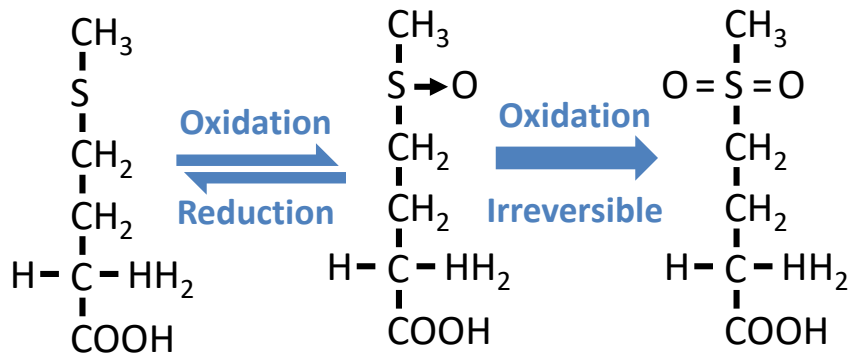


iPTH, intact parathyroid hormone
Floege J, et al. Nephrol Dial Transplant 2011;26:1948–55

PTH structure and oxidation products



Structures of methionine and its oxidation products



Methionine

Methionine
sulfoxide

Methionine
sulfone

PTH receptor binding domain:
2 methionine residues at positions 8 and 18

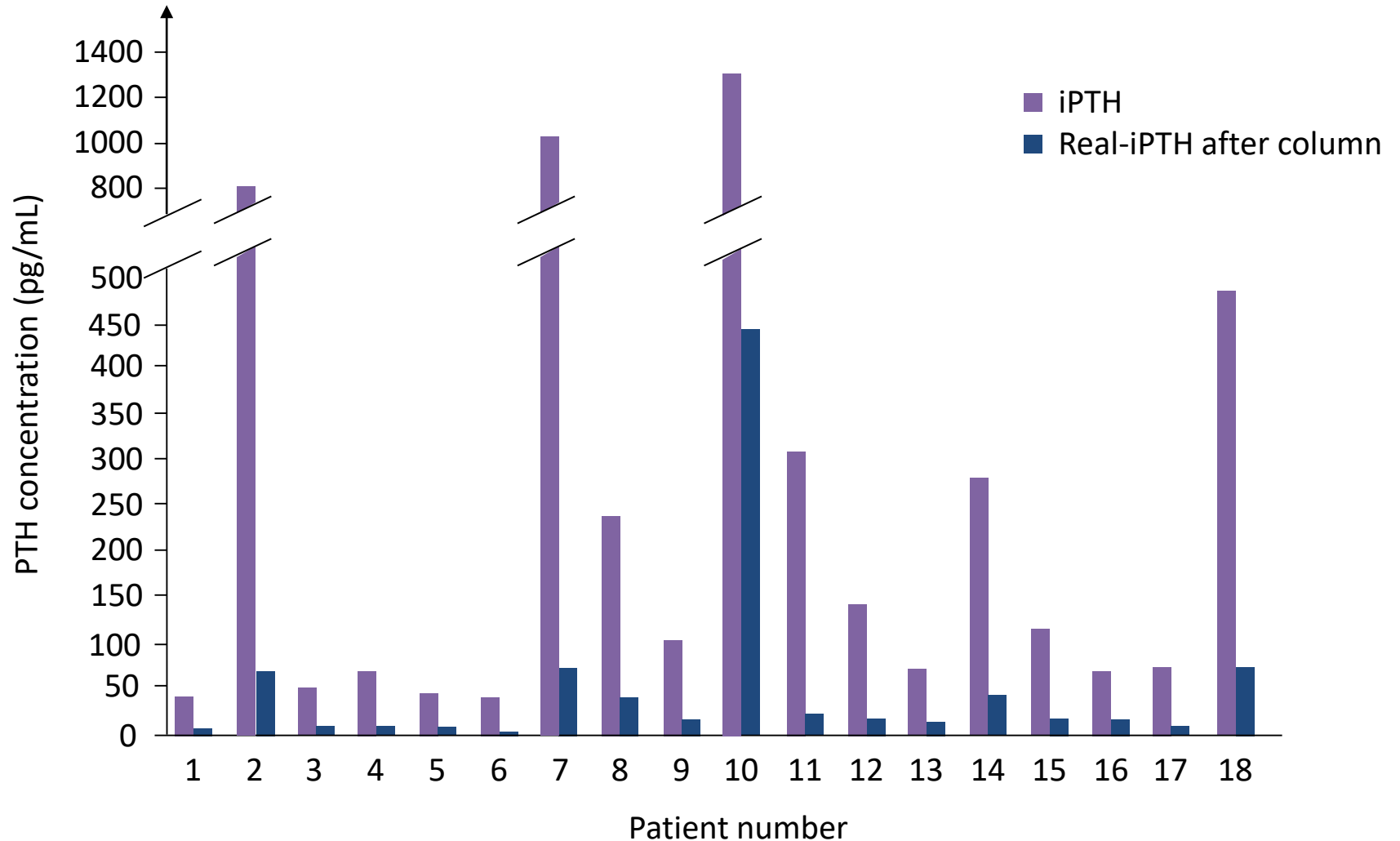
4 Forms of PTH:

N-oxPTH;
met8(ox)-PTH;
met18(ox)-PTH;
met8, met18 (di-ox)-PTH

Hoche B, et al. PlosOne 2012;7:e40242

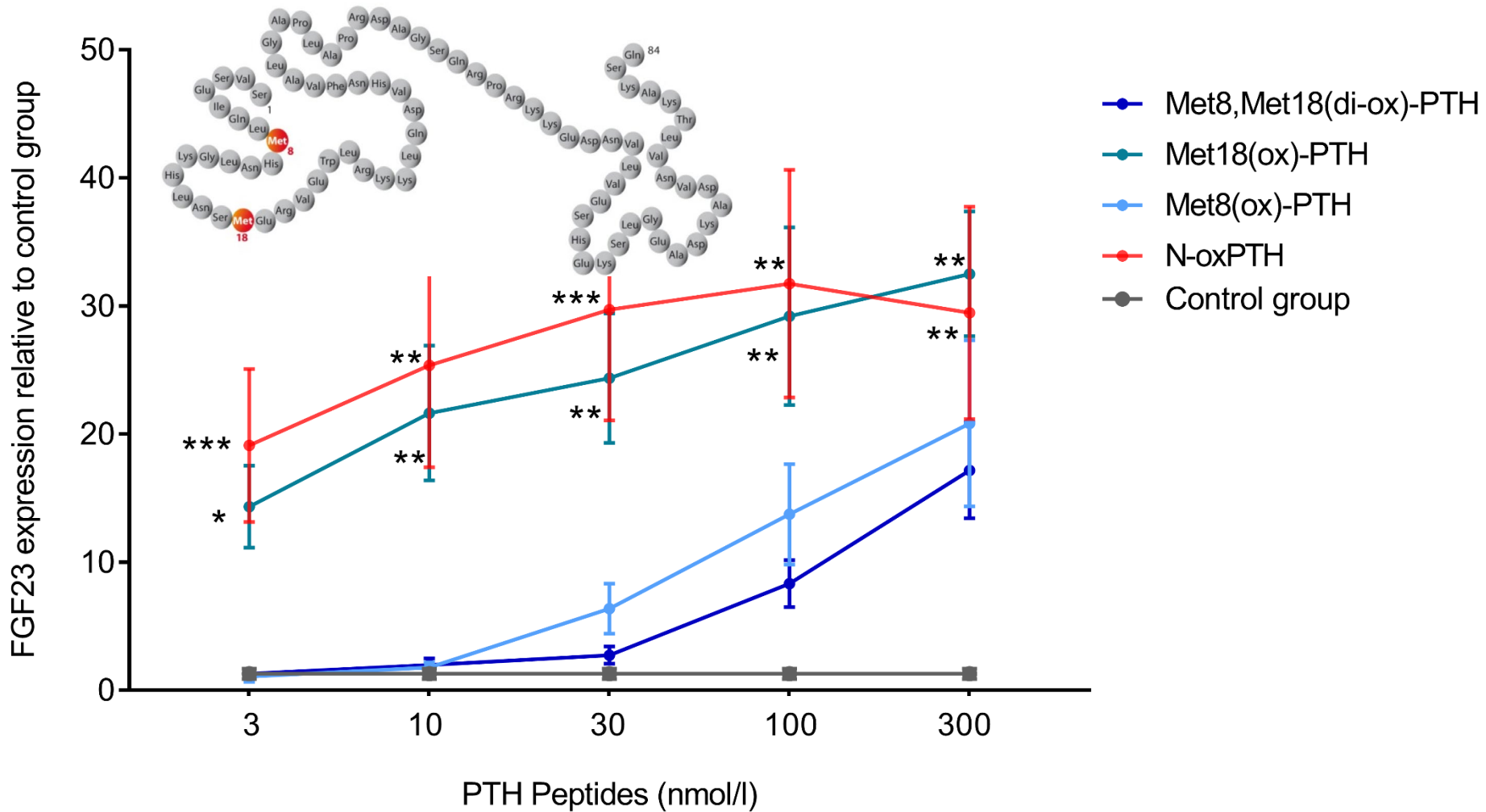
Hoche B, et al. Kidney Blood Pressure Res 2013;37:240-51

Individual variation in iPTH vs. n-oxPTH

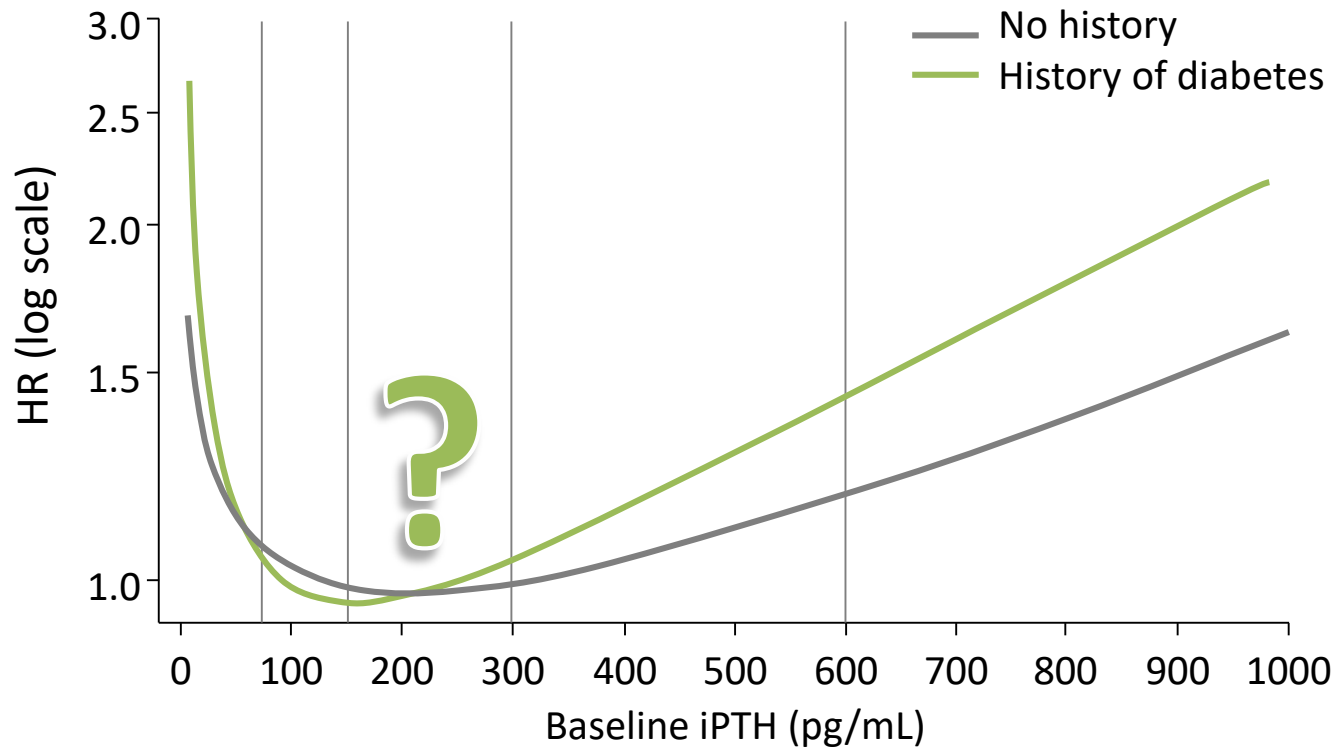


n-oxPTH, non-oxidized PTH
Hocher B, et al. PLoS One 2012;7:e40242

hPTH(1-84)



Zeng, Hocher. Relationship between GFR, intact PTH, oxidized PTH, non-oxidized PTH as well as FGF23 in patients with CKD. *FASEB J.* 2020 Nov;34(11):15269-15281. doi: 10.1096/fj.202000596R.

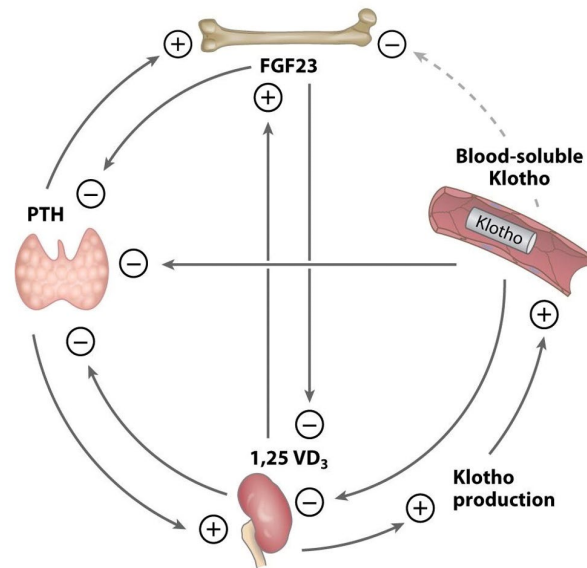


Die iPTH-Mortalitätskurve ergibt sich aus einer Überschneidung von 2 Kurven

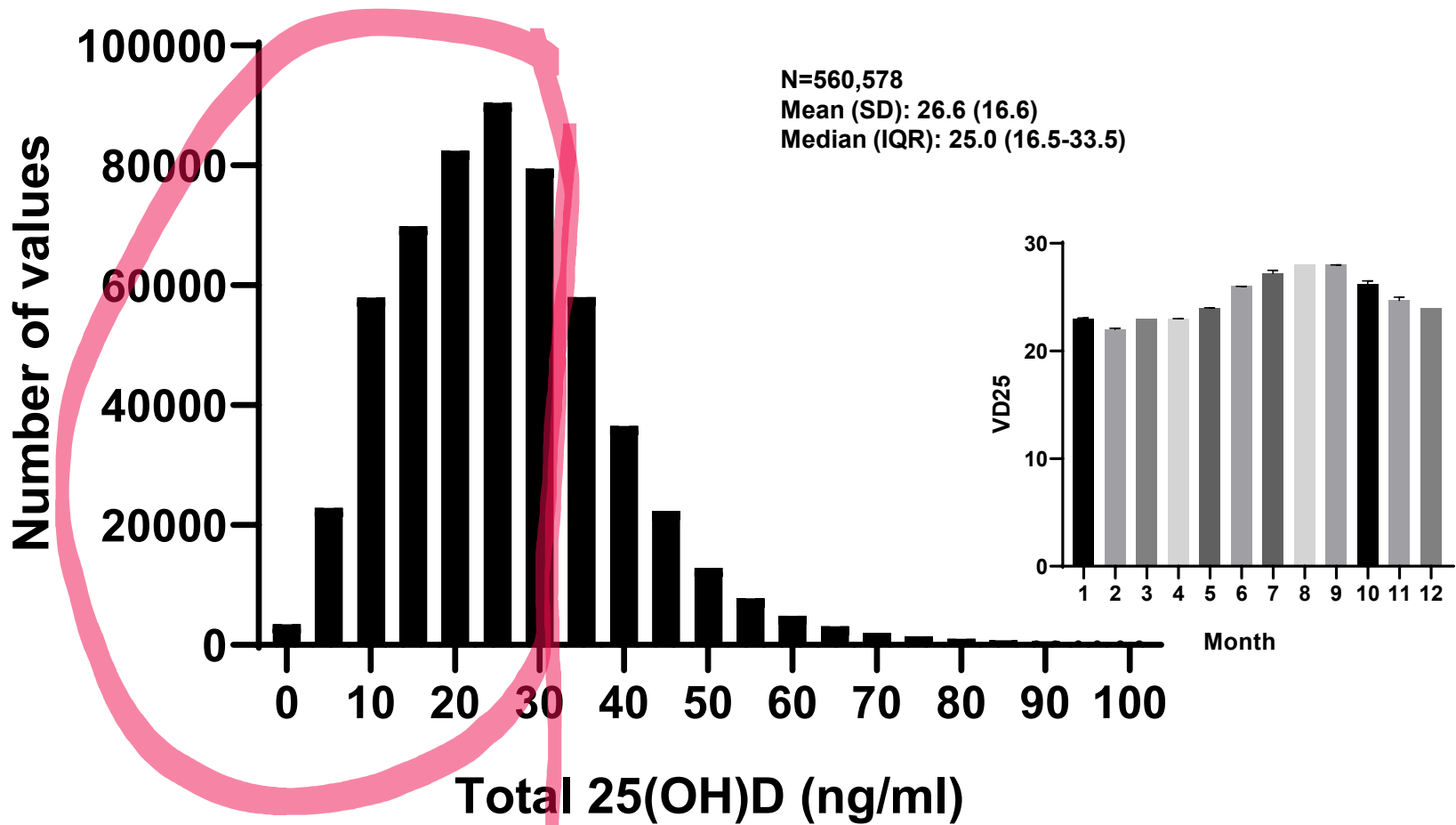
- einer mit oxidativem Stress verbundenen Mortalitätskurve
- einer nicht oxidierten, bioaktiven PTH-bezogenen Mortalitätskurve

Die derzeit klinisch verwendeten iPTH Assays sind ungeeignet bioaktives von nicht bioaktiven PTH zu unterscheiden

- FGF23 – PTH – Vitamin D System Einführung
- PTH
- **Vitamin D**
- FGF23
- Komplexe Interaktion am Beispiel seltener Erkrankungen

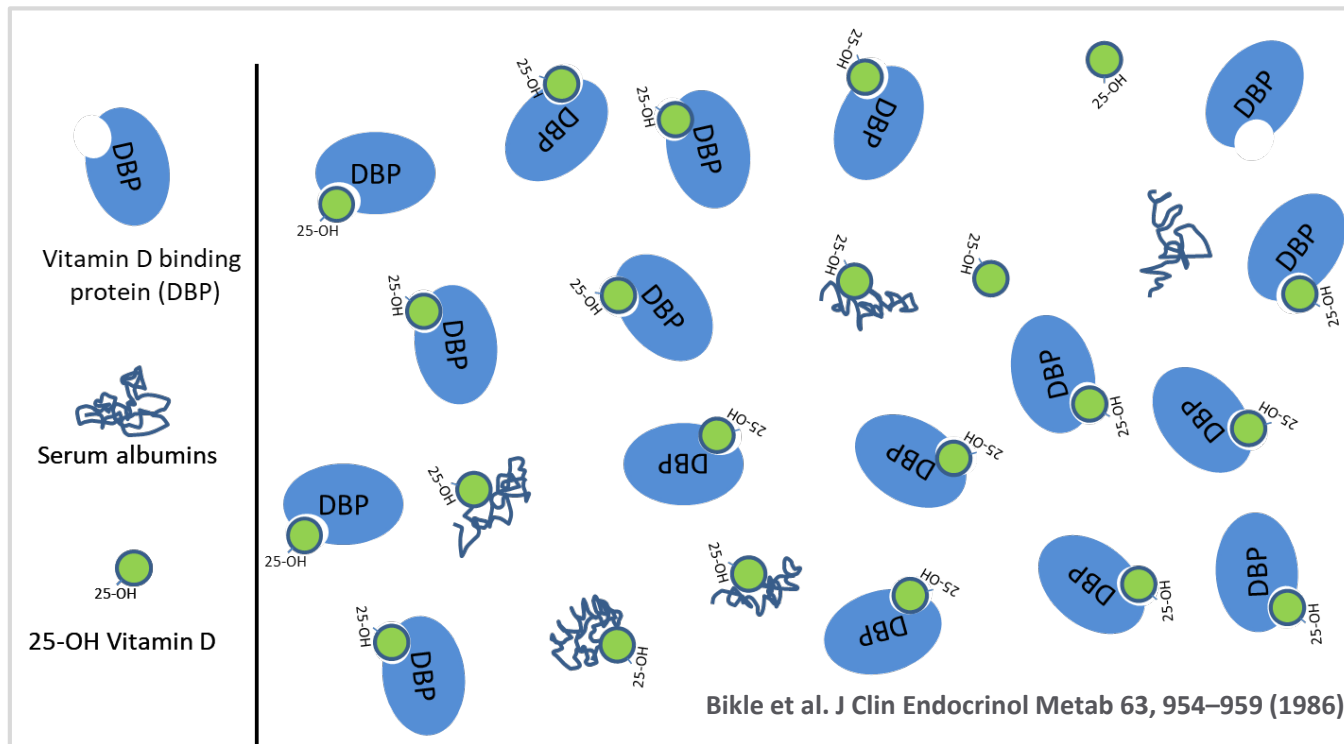


25(OH)Vitamin D - Analysen von 560578 Patientenproben am IMD Berlin



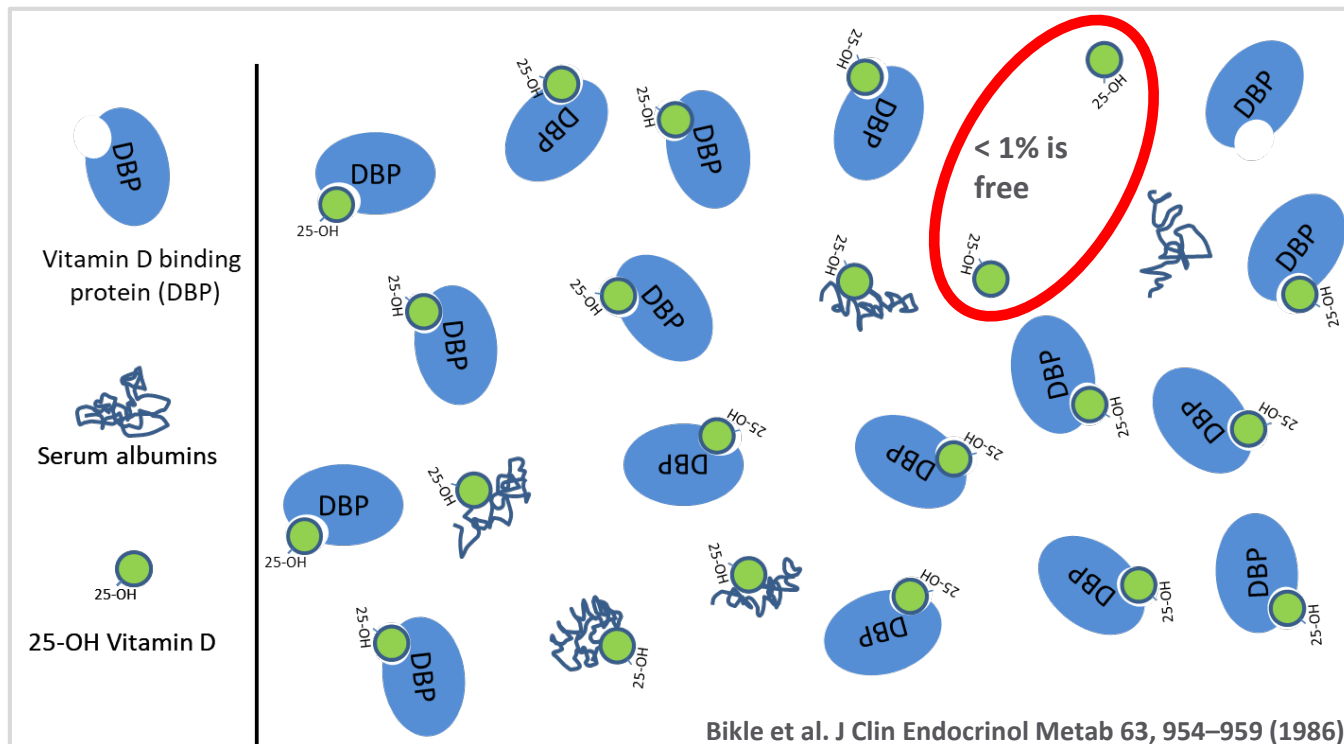
Vitamin D Serum Isoforms

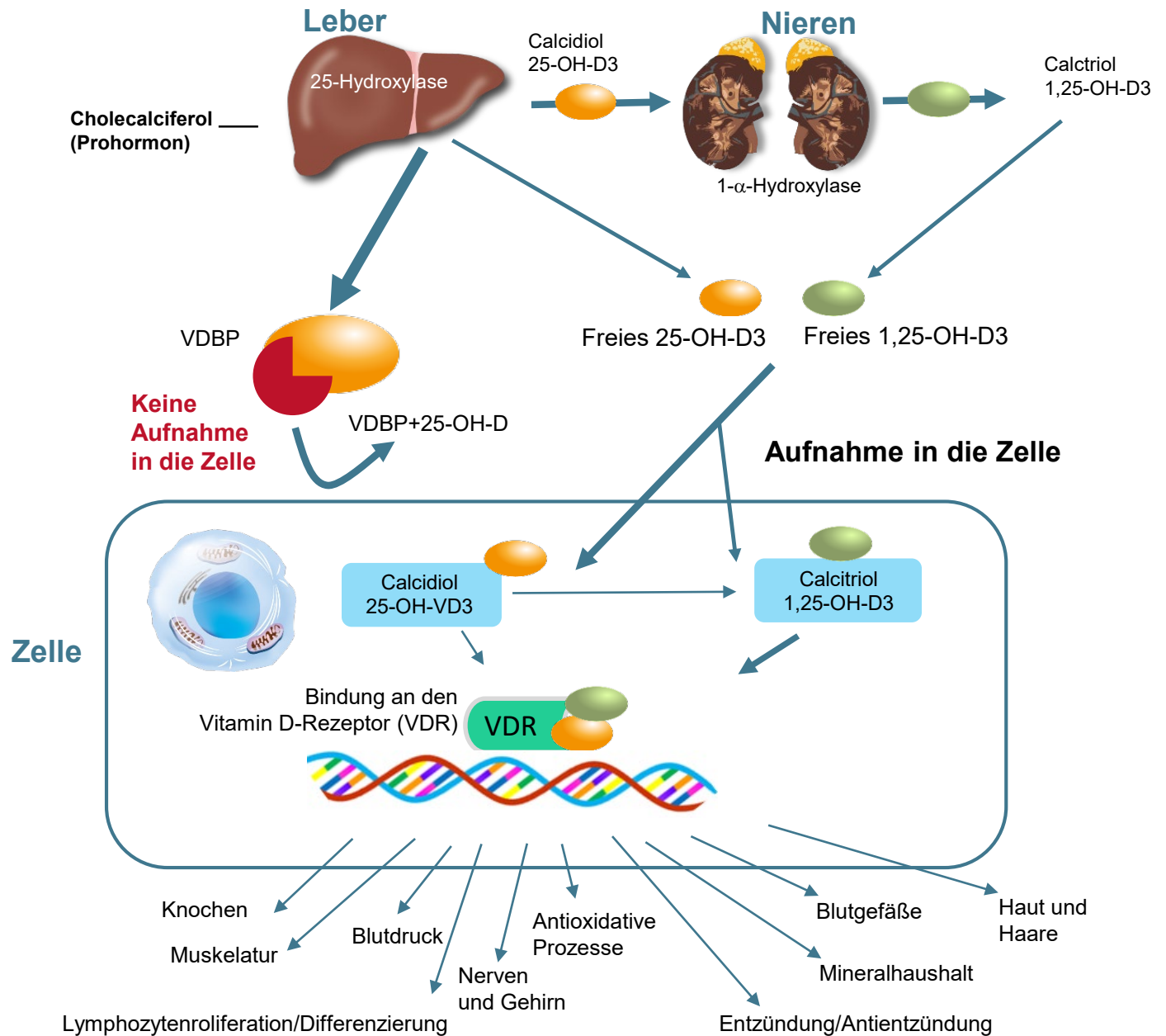
Der größte Anteil (ca. 85-90%) von 25 (OH)Vitamin D ist an VDBP gebunden, ungefähr 10–15% an Serumalbumine, während freies 25 (OH) Vitamin D nur weniger als 1% ausmacht.



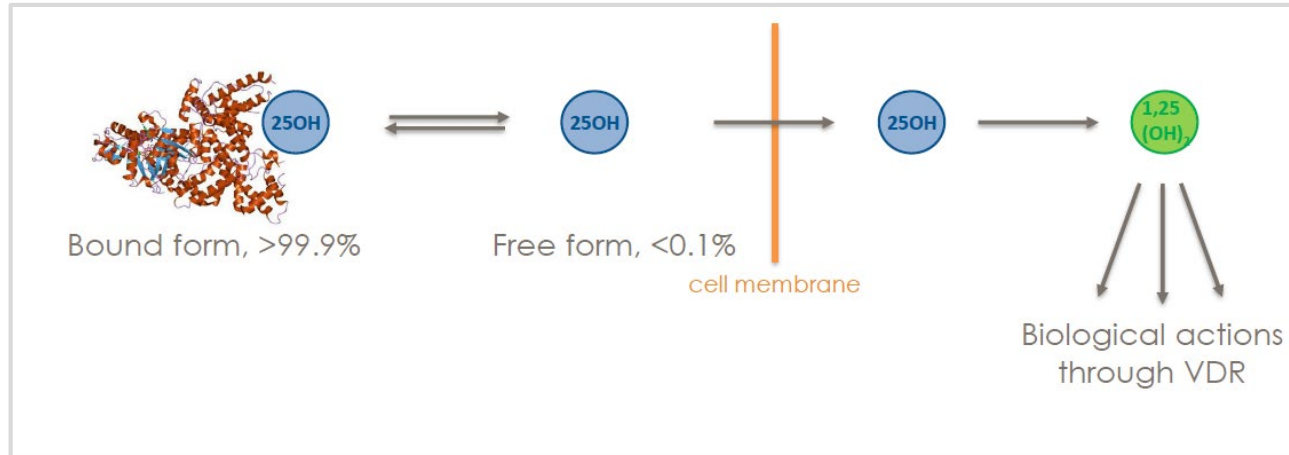
Vitamin D Serum Isoforms

Der größte Anteil (ca. 85-90%) von 25 (OH)Vitamin D ist an VDBP gebunden, ungefähr 10–15% an Serumalbumine, während freies 25 (OH) Vitamin D nur weniger als 1% ausmacht.

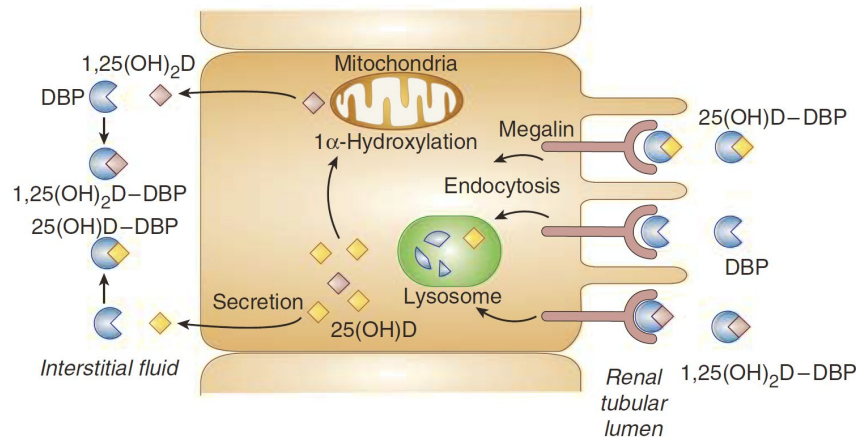




Nur freies Vitamin D kann in der Regel die Zellmembran passie



Ausnahme: Megalin-vermittelte Aufnahme des 25(OH)D – Vitamin D Bindungsprotein-Komplex in der Niere, Nebenschilddrüse und Placenta

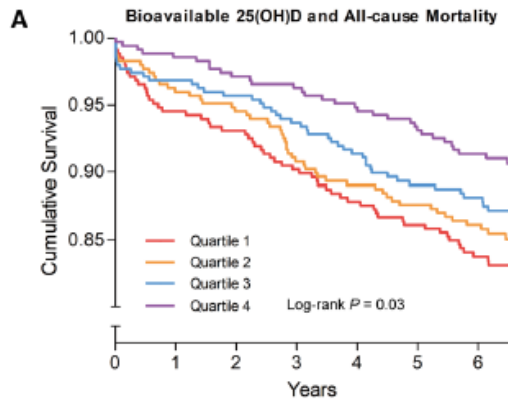


Variable, units	Free 25(OH)D, pg/mL	Total 25(OH)D, ng/mL
BSAP, µg/mL	-0.203, p<0.001	-0.108, p=0.038
LDL, mg/dL	-0.191, p<0.001	0.033, p=0.539
Free T3, pg/mL	-0.172, p=0.001	-0.114, p=0.029
LDL/HDL ratio	-0.164, p=0.002	-0.076, p=0.154
PTH, pg/mL	-0.138, p=0.008	-0.227, p<0.001
WBC count, 10 ³ /µL	-0.138, p=0.029	0.018, p=0.774
Gestational age, weeks	-0.134, p=0.021	0.081, p=0.165
RDW, %	-0.126, p=0.047	-0.110, p=0.084
DBP, mg/L	-0.121, p=0.022	0.161, p=0.002
Platelet count, 10 ³ /µL	-0.120, p=0.059	-0.093, p=0.145
HDL, mg/dL	-0.032, p=0.546	0.178, p=0.001
Phosphate, U/L	0.012, p=0.820	0.080, p=0.124
MCV, fL	0.036, p=0.567	0.099, p=0.120
Sodium, mmol/L	0.043, p=0.417	0.054, p=0.313
MCHC, g/dL	0.061, p=0.334	0.029, p=0.652
MCH, pg	0.062, p=0.334	0.093, p=0.144
RBC count, 10 ⁶ /µL	0.065, p=0.302	0.013, p=0.835
TSH, uU/mL	0.084, p=0.108	0.050, p=0.336
Hemoglobin, g/dL	0.105, p=0.079	0.050, p=0.403
Free T4, ng/dL	0.106, p=0.041	-0.071, p=0.176
Hematocrit, %	0.107, p=0.091	0.068, p=0.288
Urea, mg/dL	0.114, p=0.032	0.008, p=0.887
Albumin, g/dL	0.127, p=0.015	-0.088, p=0.092
Calcium, mmol/L	0.141, p=0.007	0.060, p=0.251
Adiponectin, µg/mL	0.142, p=0.008	0.054, p=0.307
Zinc, µmol/L	0.217, p=0.090	0.029, p=0.822
Vitamin B12, pg/mL	0.246, p<0.001	0.099, p=0.062
Vitamin B6, ng/mL	0.246, p<0.001	0.122, p=0.024
Maternal age, years	0.251, p<0.001	0.194, p<0.001

Spearman's rho color gradient
-0.2 > rho > -0.3
-0.1 > rho > -0.2
0.0 > rho > -0.1
0.0 < rho < 0.1
0.1 < rho < 0.2
0.2 < rho < 0.3

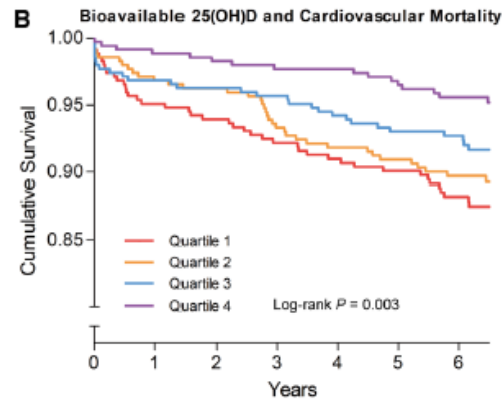
Freies Vitamin D korreliert besser mit Routine Parametern mit einer Ausnahme: PTH

Tsuprykov O, Buse C, Skoblo R, Haq A, Hocher B.
J Steroid Biochem Mol Biol. 2019, n pressi



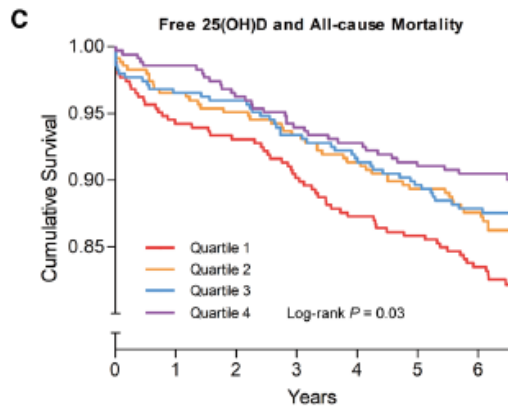
No. at risk

Quartile 1	346	327	322	312	304	298	267
Quartile 2	347	333	328	315	309	304	263
Quartile 3	347	336	332	325	317	309	277
Quartile 4	347	342	337	334	329	323	286



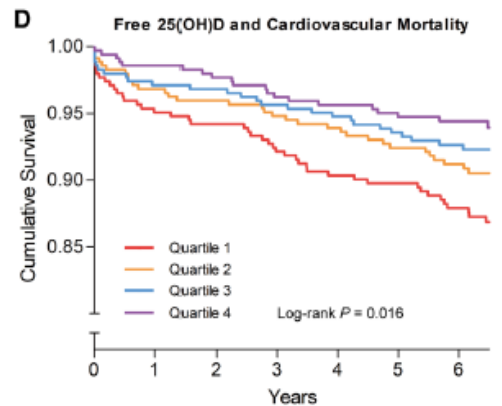
No. at risk

Quartile 1	346	327	322	312	304	298	267
Quartile 2	347	333	328	315	309	304	263
Quartile 3	347	336	332	325	317	309	277
Quartile 4	347	342	337	334	329	323	286



No. at risk

Quartile 1	346	327	323	313	303	298	279
Quartile 2	347	336	331	325	318	311	277
Quartile 3	347	336	334	326	320	312	272
Quartile 4	347	343	336	327	323	317	270



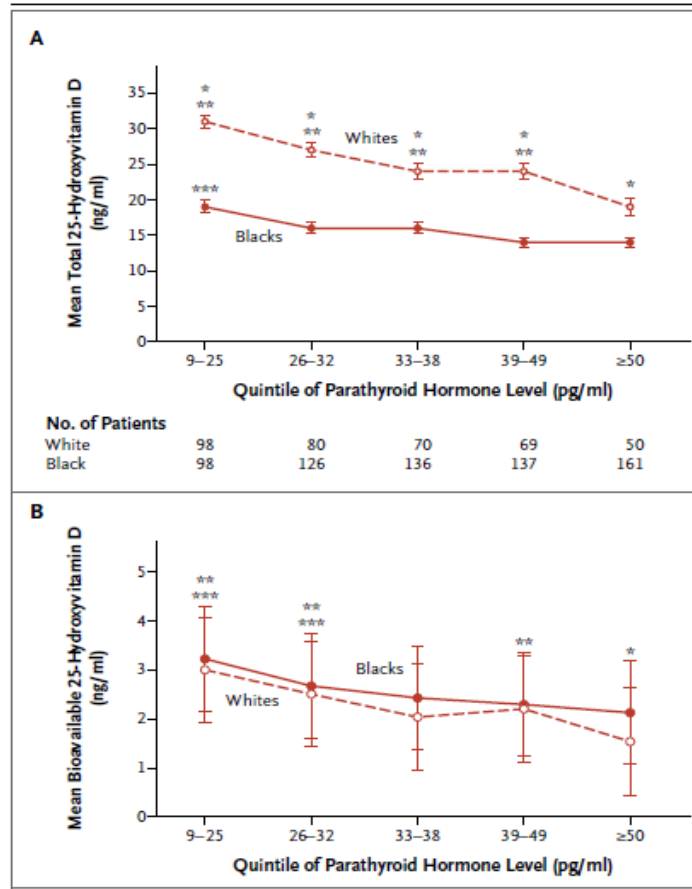
No. at risk

Quartile 1	346	327	323	313	303	298	279
Quartile 2	347	336	331	325	318	311	277
Quartile 3	347	336	334	326	320	312	272
Quartile 4	347	343	336	327	323	317	270

Niedrigere bioverfügbares und freies 25 (OH) Vitamin D nicht aber gesamtes 25 (OH) Vitamin D sind unabhängig voneinander mit einem erhöhten Risiko für Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität in einer bevölkerungsbasierten CAD-Kohorte verbunden.
(Circ Res. 2018;123:996-1007. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313558.)

Vitamin D-Binding Protein and Vitamin D Status of Black Americans and White Americans

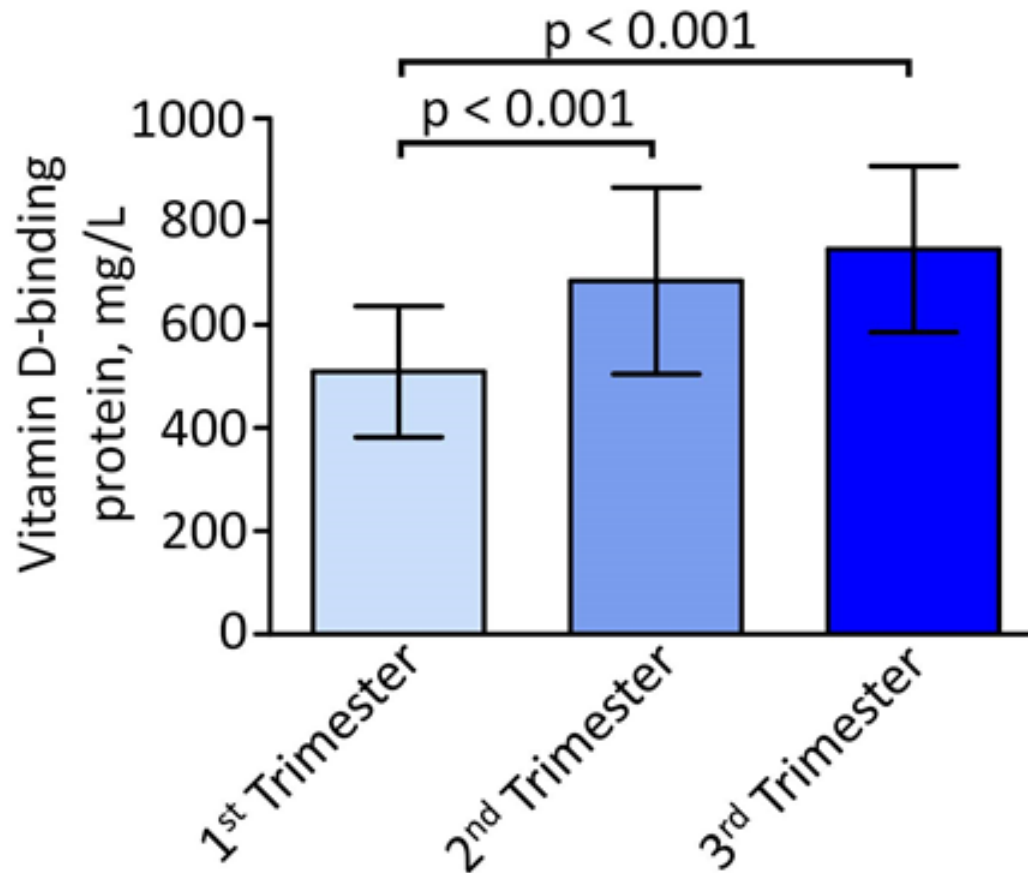
Camille E. Powe, M.D., Michele K. Evans, M.D., Julia Wenger, M.P.H., Alan B. Zonderman, Ph.D., Anders H. Berg, M.D., Ph.D., Michael Nalls, Ph.D., Hector Tamez, M.D., M.P.H., Dongsheng Zhang, Ph.D., Ishir Bhan, M.D., M.P.H., S. Ananth Karumanchi, M.D., Neil R. Powe, M.D., M.P.H., M.B.A., and Ravi Thadhani, M.D., M.P.H.



Genetik des Vitamin D Bindungsproteins erklärt Unterschiede

Comparison of free and total 25-hydroxyvitamin D in normal human pregnancy.

J Steroid Biochem Mol Biol. 2019 Jun;190:29-36. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.03.008.

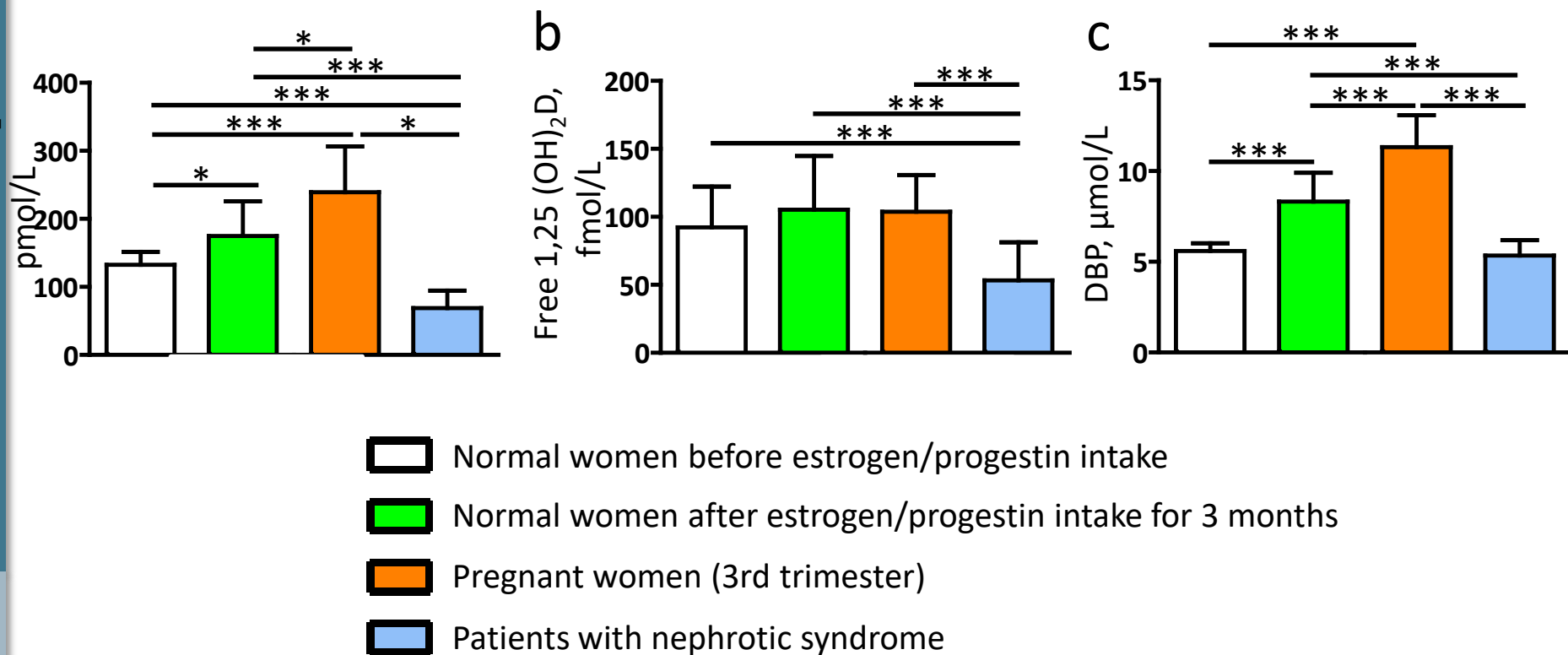


.Changes in serum levels of vitamin D-binding protein throughout pregnancy

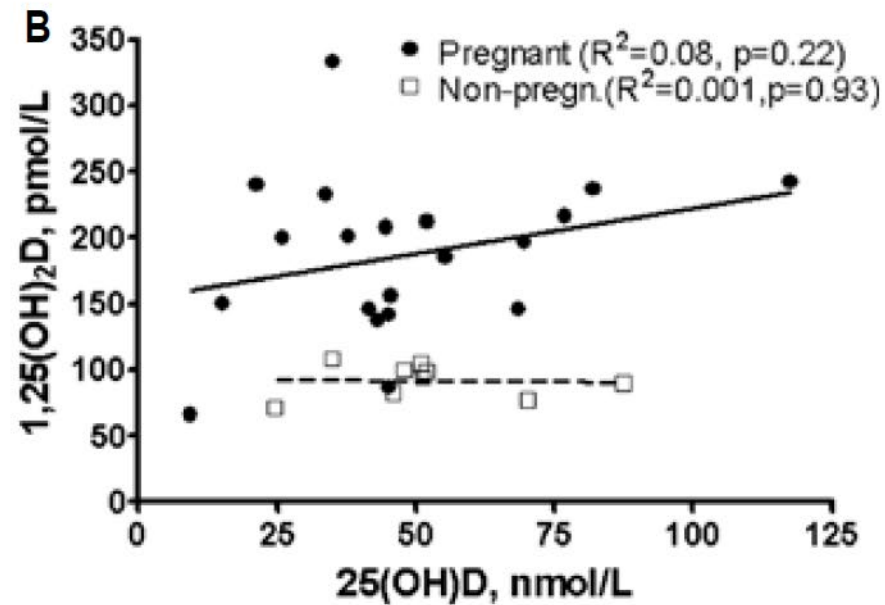
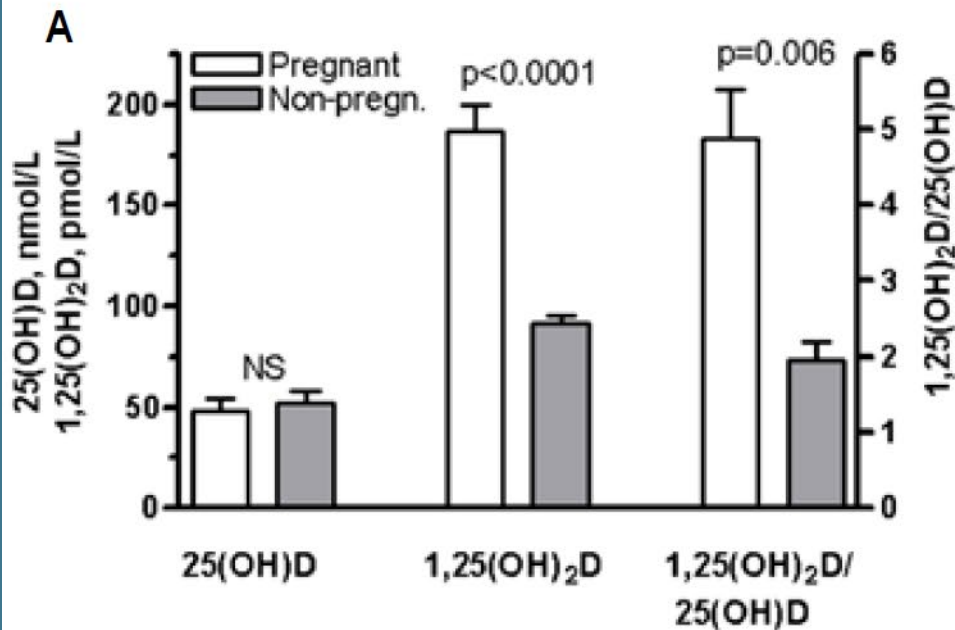
Vitamin D Binding Protein und damit total 25 (OH) Vitamin D wird beeinflusst durch

- Sex steroids
- Liver function
- Kidney diseases
- Genetic background

Messungen vom bioaktiven freies 25 (OH) Vitamin D sind unabhängig von diesen Störgrößen



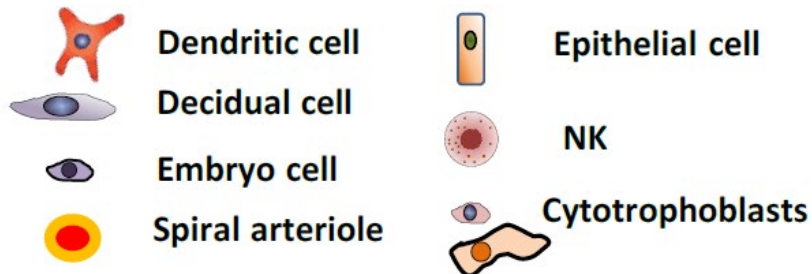
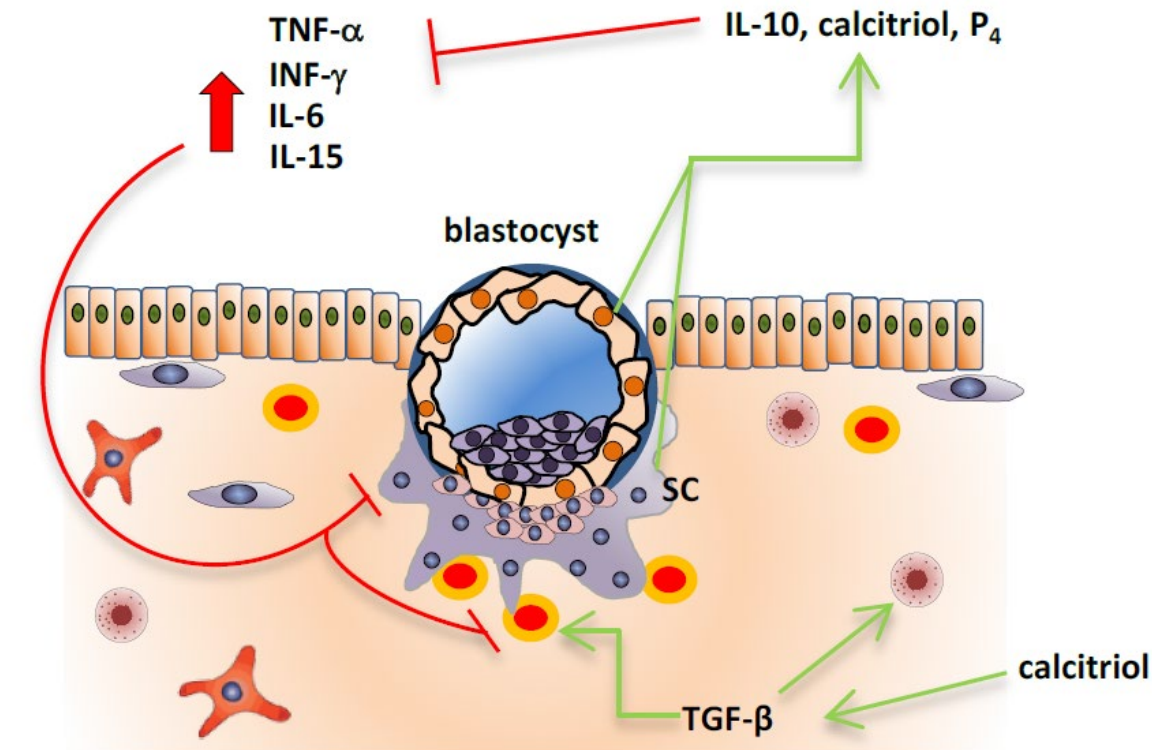
Total 1,25(OH)₂D, free 1,25(OH)₂D and DBP concentrations in **normal women before (N, V) and after 3 months of estrogen/ progestagen intake (E, W)**, in pregnant women (P, K) and in patients with **nephrotic syndrome (K, L)**. The dotted lines indicate reference ranges (*P , 0.05, ***P , 0.001). van Hoof et al. European Journal of Endocrinology (2001) 144 391-396



- **1-alpha Hydroxylase ist hochreguliert in der Plazenta**
- **1-alpha Hydroxylase wandelt 25OH in 1,25OH um**

Klassische Vitamin D Analytik kann Vitamin D Mangel in der Schwangerschaft maskieren

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Mikronährstoffe			
25-Hydroxy-Vitamin-D i.S. (CMIA) Ausreichende Vitamin D (25-OH) Versorgung.	43	ng/ml	30 - 100
freies 25-OH-Vitamin-D i.S. (ELISA) Vermindert freies 25-OH-Vitamin D3 trotz unauffälligem Gesamt-25-OH-Vitamin D3. Ggf. empfehlen wir zur Ursachendiagnostik die Bestimmung des Vitamin-D-bindenden Proteins.	5.77	pg/ml	8.49 - 28.3
1,25-Dihydroxy-Vitamin-D3 i.S.° CLIA	33.5	pg/ml	25 - 60

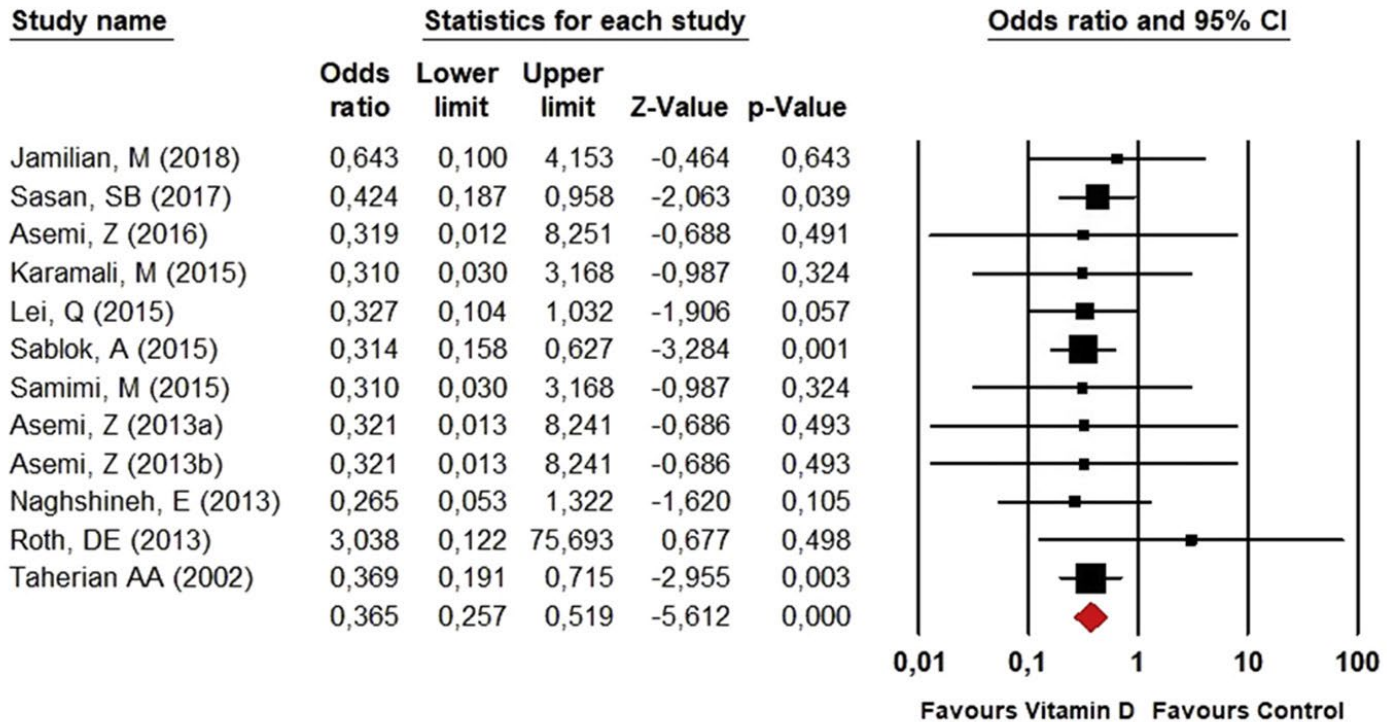


Um eine übermäßige Entzündung zu verhindern, die zur Abstoßung des fetalen Allotransplantats führen könnte, wirken Calcitriol, IL-10 und Progesteron (P₄), die von dezidualen Zellen produziert werden, Trophoblasten und Syncytiotrophoblasten als entzündungshemmende Faktoren, die das immunologische Milieu modulieren.

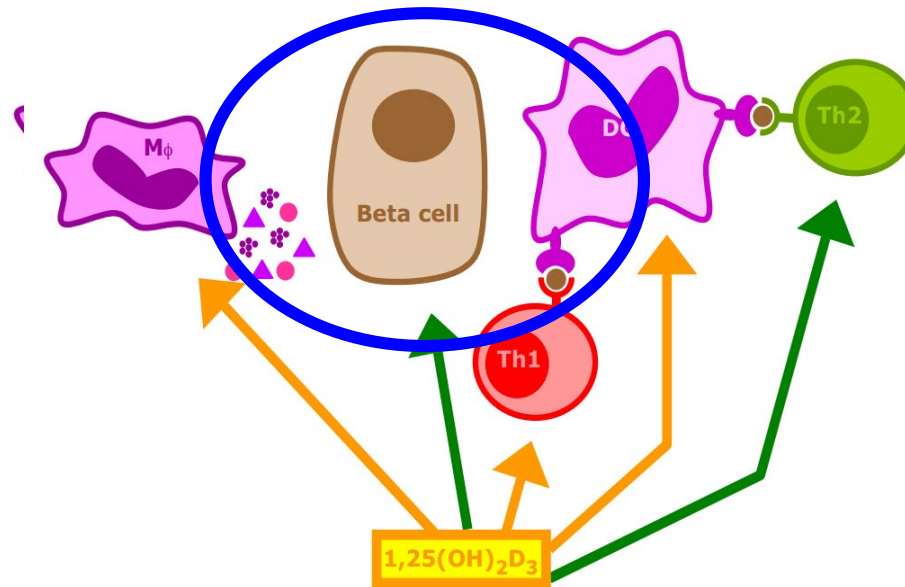
Meta-analyses

Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials

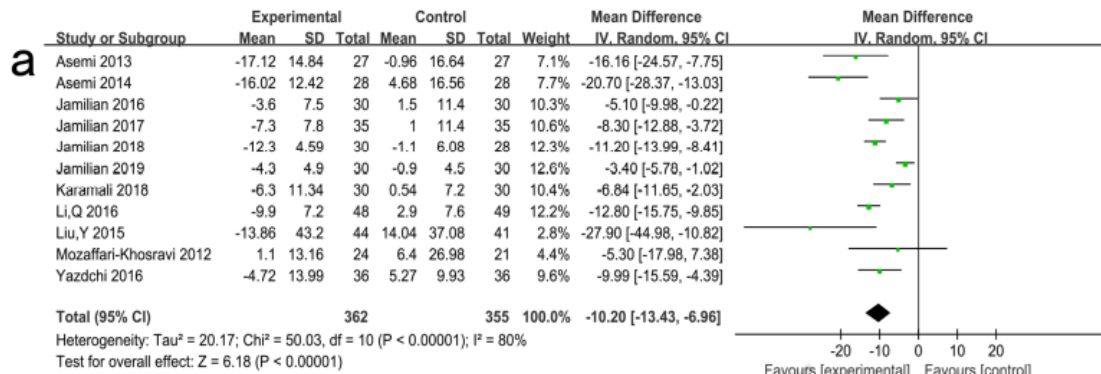
Risk of incident preeclampsia



Vitamin D und Schwangerschaftsdiabetes

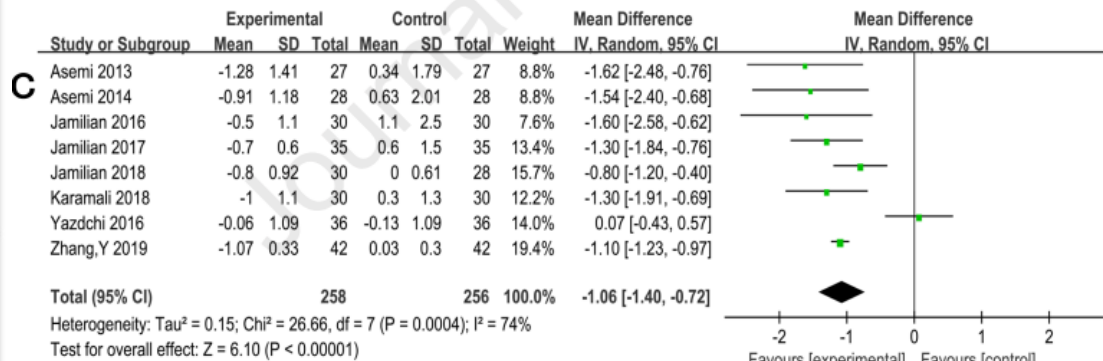
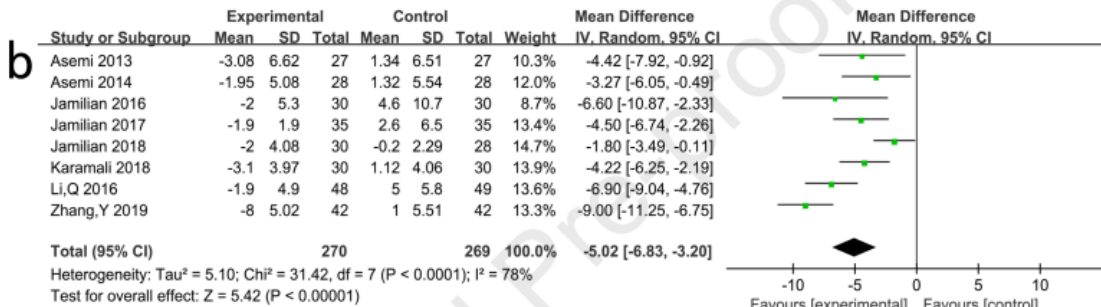


- **1,25(OH)₂D₃, die aktive Form von Vitamin D, reguliert den zirkulierenden Glukosespiegel durch Bindung an den Vitamin-D-Rezeptor der Pankreas -Zelle und moduliert die Insulinsekretion**
- **1,25(OH)₂D₃ fördert die Insulinsensitivität, indem es die Expression von Insulinrezeptoren stimuliert und die Insulinreaktion für den Glukosetransport verbessert**
- **1,25(OH)₂D₃ reguliert das Gleichgewicht zwischen den extrazellulären und intrazellulären Kalzium-Pools in -cell, was für insulinvermittelte intrazelluläre Prozesse in insulinempfindlichen Geweben wesentlich ist** Übersetzt mit www.DeepL.com/Translator (kostenlose Version)



The effects of **vitamin D supplementation** on glycemic control and maternal-neonatal outcomes in women with established gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis.

Clin Nutr. 2021 May;40(5):3148-3157.



Forest plot of glucose parameter. (a) effect of vitamin D supplementation on **FPG**; (b) effect of vitamin D supplementation on **Insulin**; (c) effect of vitamin D supplementation on **HOMA-IR**.

Parameter, units		Total 25(OH)D, ng/ml	Free 25(OH)D, pg/ml	Spearman's rank
FAI	Rho Value	-0.199	-0.166	-0.15 >rho> p<0.05
	p value	<0.0001	<0.0001	-0.10 >rho> p<0.05
LH,	Rho Value	-0.153	-0.101	-0.05 >rho> p<0.05
	p value	0.001	0.027	0.00 >rho> p<0.05
Testosteronel	Rho Value	-0.131	-0.143	0.00 <rho< p>0.05
	p value	0.003	0.001	0.05 <rho< p<0.05
AMH	Rho Value	-0.127	-0.088	0.10 <rho< p<0.05
	p value	0.004	0.049	0.20 <rho< p<0.05
LH/FSH	Rho Value	-0.119	-0.100	0.30 <rho< p<0.05
	p value	0.009	0.029	
Androstendion	Rho Value	-0.104	-0.083	
	p value	0.02	0.063	
TSH	Rho Value	-0.1	-0.121	
	p value	0.025	0.007	
DHEAS	Rho Value	-0.1	-0.078	
	p value	0.024	0.08	
PR	Rho Value	-0.074	-0.093	
	p value	0.097	0.036	
17-Hydroxy- progesterone	Rho Value	-0.073	-0.072	
	p value	0.108	0.11	
T4	Rho Value	-0.068	-0.037	
	p value	0.13	0.413	
FSH, mIE/ml	Rho Value	-0.063	0.012	
	p value	0.173	0.802	
Adiol,	Rho Value	-0.048	-0.042	
	p value	0.288	0.343	
DHT	Rho Value	-0.034	-0.028	
	p value	0.442	0.534	
Progesterone	Rho Value	-0.028	-0.015	
	p value	0.527	0.734	
Free T3	Rho Value	-0.027	-0.068	
	p value	0.543	0.13	
Estrone	Rho Value	-0.008	0.076	
	p value	0.969	0.706	
	Rho Value	0.035	0.051	

Vitamin D und Polyzystisches Ovar Syndrom (PCOS)

- **Insbesondere Androgene, aber auch LH und AMH sind sowohl mit freiem als auch mit Gesamt-25(OH)D invers korreliert -> Hormonkonstellation beim PCOS (Androgene erhöht, AMH erhöht)**

Chu C, Tsuprykov O, Chen X, Elitok S, Krämer BK, Hoher B. Relationship Between Vitamin D and Hormones Important for Human Fertility in Reproductive-Aged Women. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Apr 14;12:666687. doi: 10.3389/fendo.2021.666687.

Warum steigt bei einigen Patienten Vitamin D nicht an ?

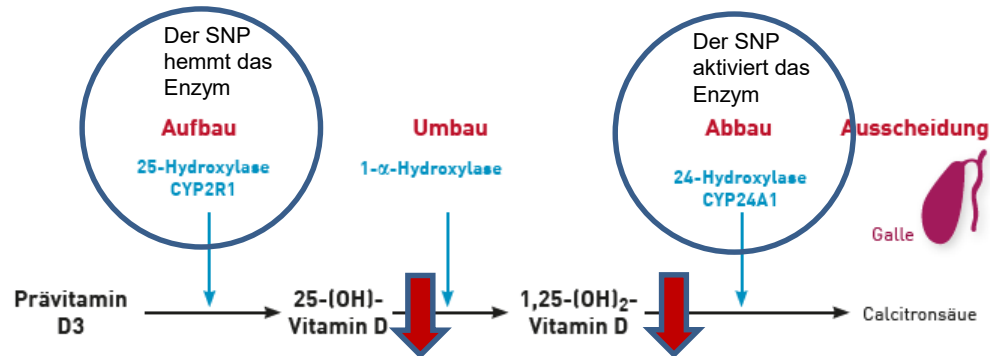
Initialbefund

IMD Labor Berlin		Ärztlicher Befundbericht			
Untersuchung		Ergebnis	Einheit	Referenzbereich	
25-Hydroxy-Vitamin D	i.S. (CLIA)	25,1	ng/ml	30 - 100	
freies 25-[OH]-Vitamin D	i.S. (ELISA)	5,2	pg/ml	8.5 - 28.3	

Nach 3 Wochen 2000 U/d

IMD Labor Berlin		Ärztlicher Befundbericht			
Untersuchung		Ergebnis	Einheit	Referenzbereich	
25-Hydroxy-Vitamin D	i.S. (CLIA)	29,2	ng/ml	30 - 100	
freies 25-[OH]-Vitamin D	i.S. (ELISA)	7,2	pg/ml	8.5 - 28.3	

... weil auch Vitamin D eine Pharmakogenetik hat



Vitamin-D-Stoffwechsel-Genetik

CYP11-Genotyp (25-Hydroxylase)

G/A

Der Patient ist heterozygoter Träger des CYP11-Polymorphismus rs10766197.

CYP4A1-Genotyp (24-Hydroxylase)

T/A

Der Patient ist heterozygoter Träger des CYP24A1-Polymorphismus rs6013897.

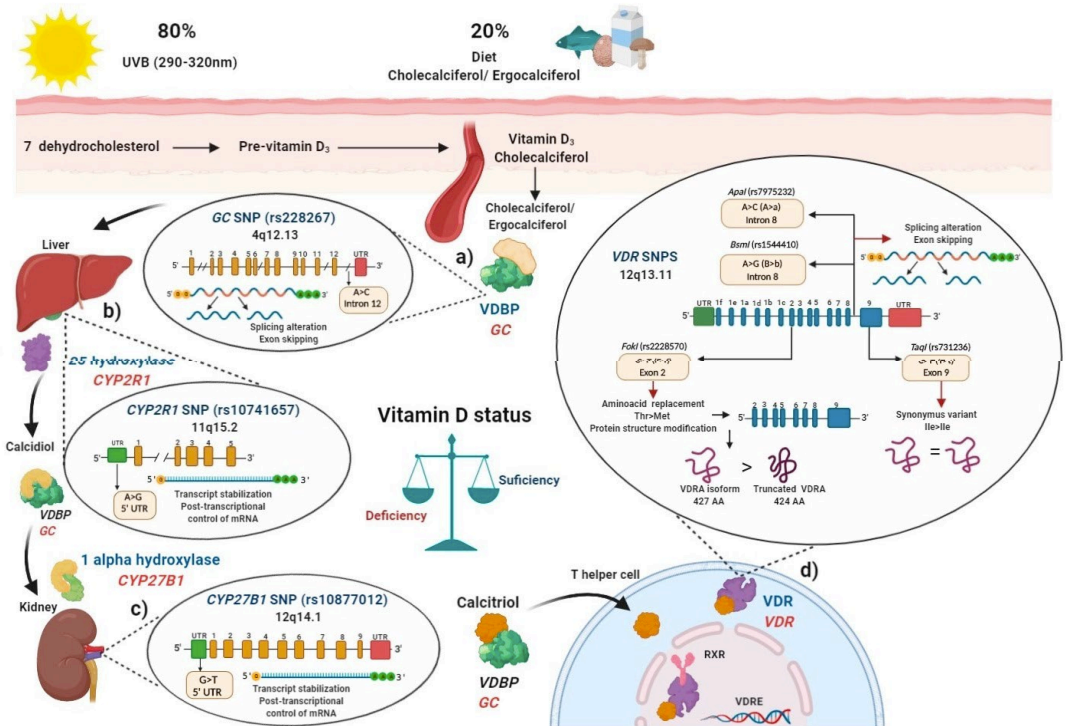
Die 25-Hydroxylase (CYP11) katalysiert die enzymatische Umwandlung des Prävitamin D3 zu 25-(OH)-Vitamin-D. Die 24-Hydroxylase (CYP24A1) fördert den Abbau von 1,25-(OH)₂-Vitamin D und damit die Inaktivierung von 25-(OH)-Vitamin D und 1,25-(OH)₂-Vitamin D zu Calcitronsäure.

Die nachgewiesenen Allelvarianten führen zu einer reduzierten Bildung von 25-(OH)-Vitamin D bei gleichzeitig beschleunigten Abbau von 25-(OH)-Vitamin D und 1,25-(OH)₂-Vitamin D. Demzufolge können diese genetischen Varianten dazu führen, dass es unter Vitamin D-Therapie nicht zu adäquaten Anstiegen der Serumspiegel von 25-(OH)-Vitamin D, 1,25-(OH)₂-Vitamin D oder des freien Vitamin D kommt.

Verzögerte Bildung
+
Beschleunigter Abbau

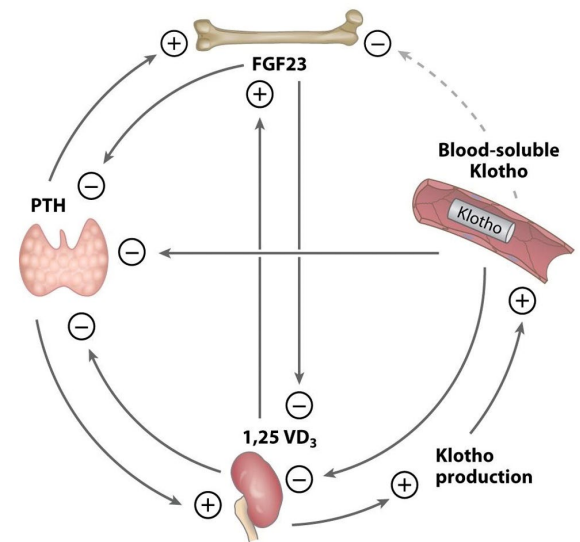
Inadäquates Ansprechen auf Vitamin D Therapie – Was tun ?

1. Gibt es Hinweise auf Resorptionsstörungen ?
2. Vorsichtig dosieren **und kontrollieren**, in der Regel **tägliche** Dosen zwischen 1000 IU und 4000 IU
3. Höhere Dosen bei ungünstiger genetischer Konstellation eventuell nötig -> SNP-Analysen der wesentlichen Genvarianten
4. **Weitere Kontrolle der Spiegel im Verlauf**



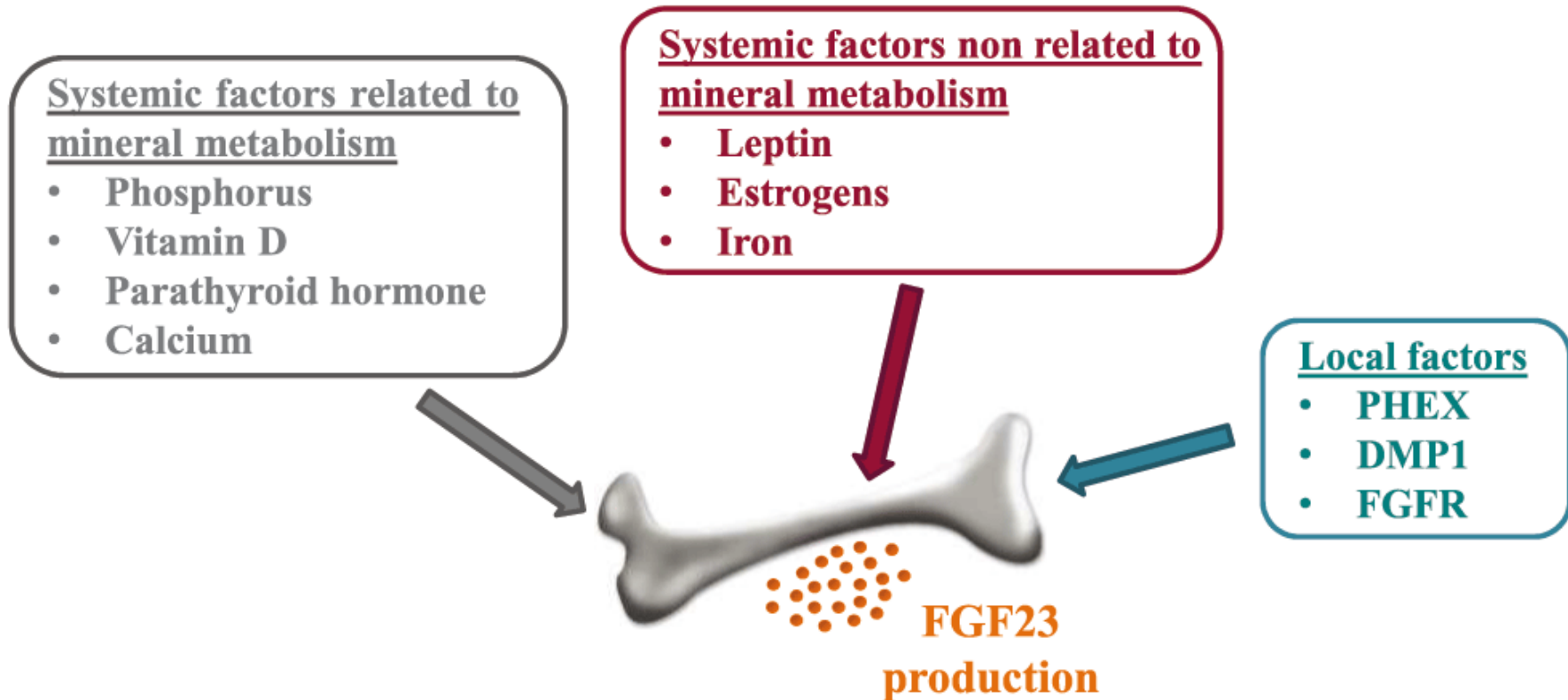
Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 9626;
doi:10.3390/ijms21249626



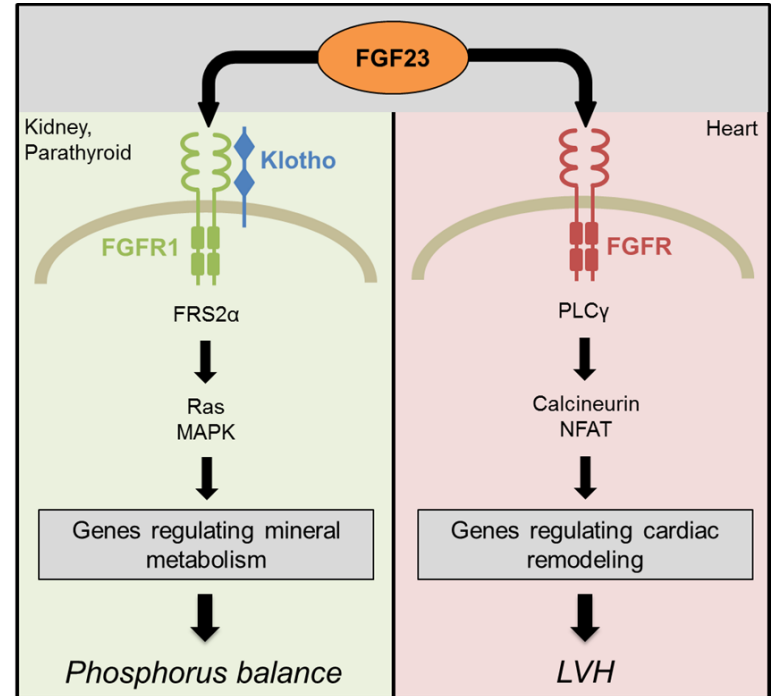
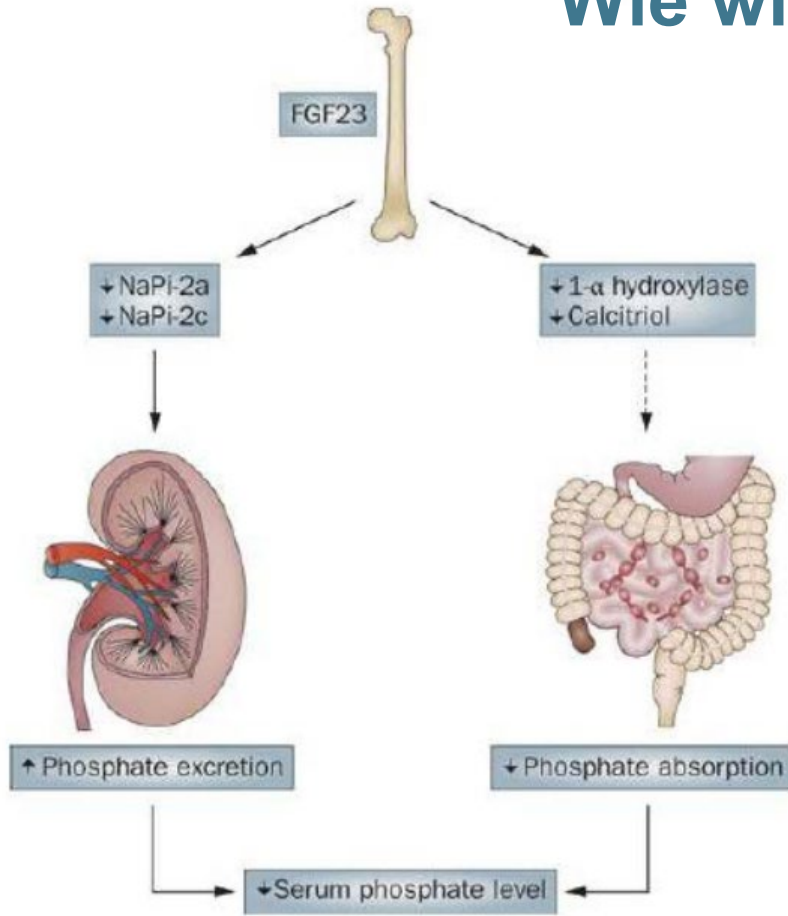


- FGF23 – PTH – Vitamin D System
Einführung
- PTH
- Vitamin D
- **FGF23**
- Komplexe Interaktion am Beispiel seltener
Erkrankungen

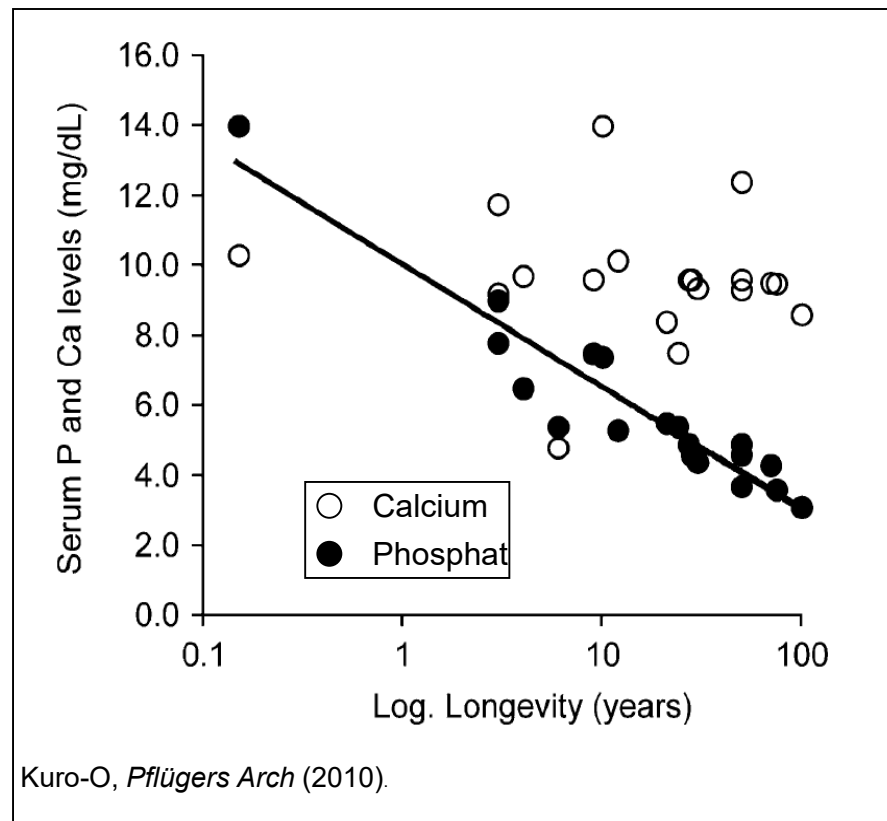
Regulatoren von FGF-23



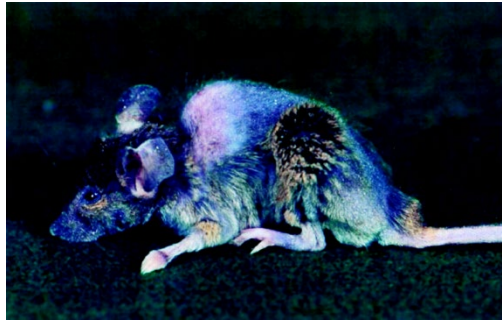
Wie wirkt FGF-23?



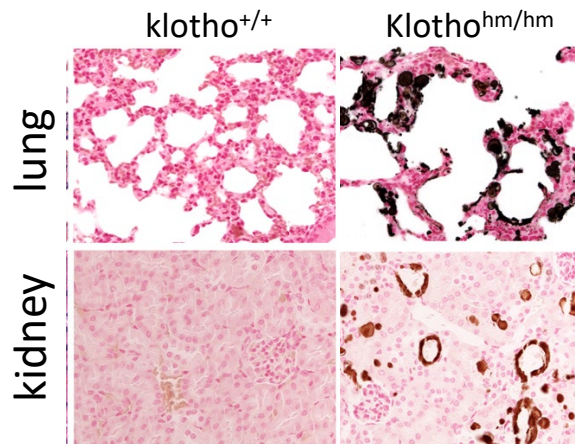
Life span and serum phosphate level in mammals



FGF23 deficiency results in extremely high Phosphate and dramatically accelerated aging



Suga et al., *Am J Respir Cell Mol Biol* (2000)

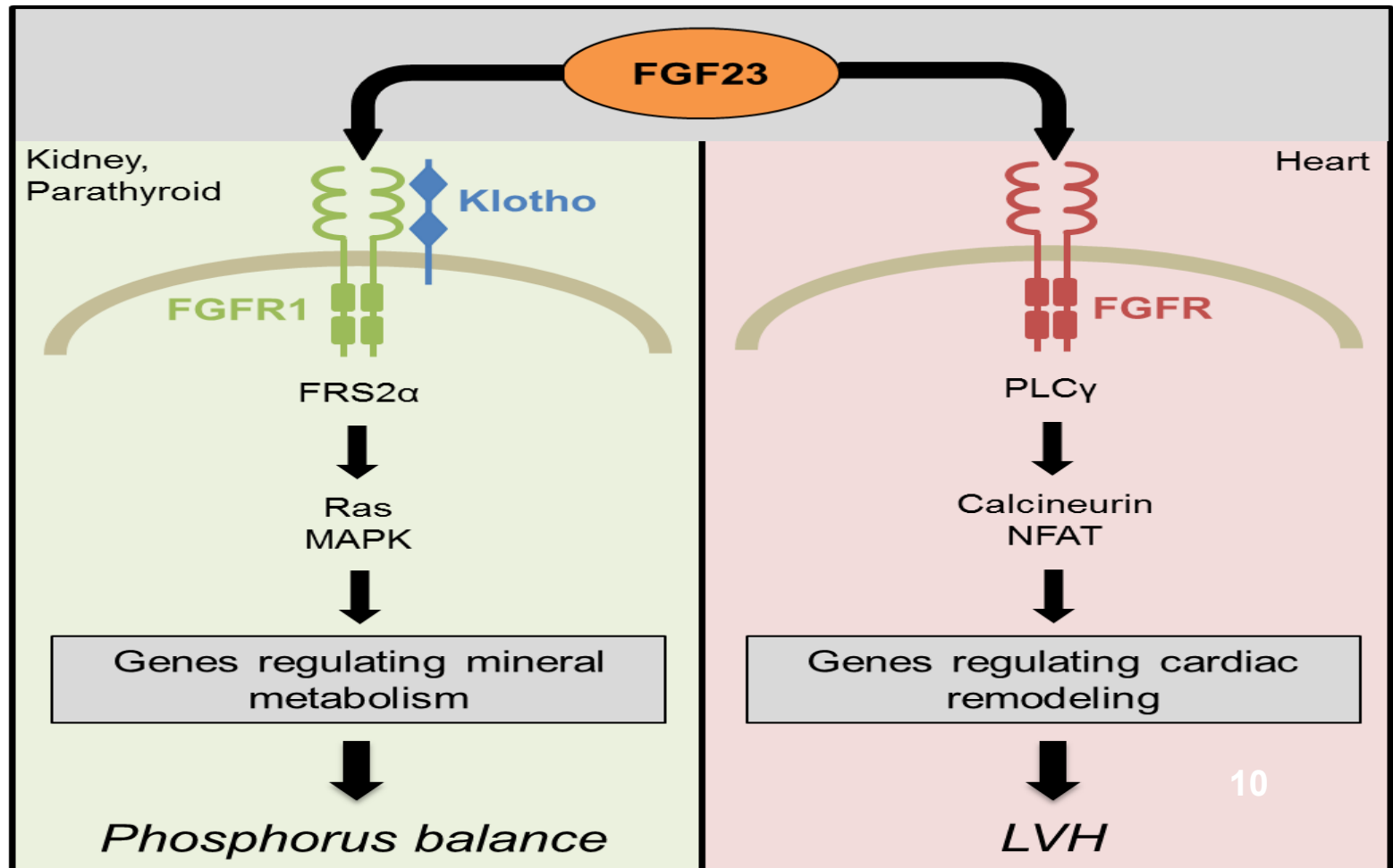


soft tissue calcification

- **hypercalcitriolemia**
- **hyperphosphatemia**
- lung emphysema
- fibrosis
- arteriosclerosis
- acidosis
- **infertility**, hypogonadism
- **muscle and skin atrophy**
- **osteopenia/osteoporosis**
- endothelial dysfunction
- impaired angiogenesis
- sick sinus syndrome
- anemia
- deafness
- **motoneuron degeneration**
- **Parkinson's disease**
- **cognitive deficits**
- dramatically shortened life span**

FGF23 und kardiale FGF-Rezeptoren

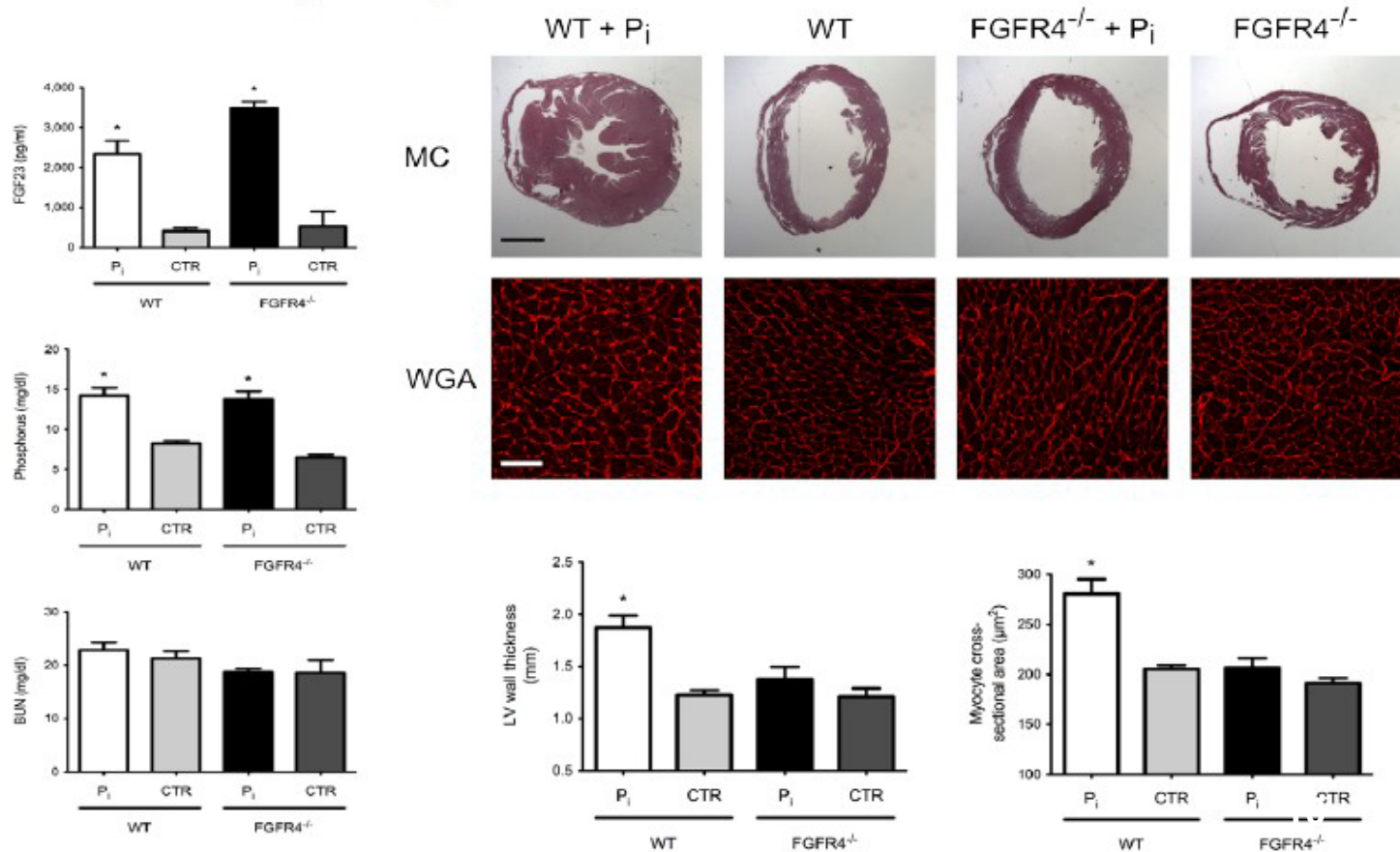
Grabner et al., Cell Metab. 2015 Dec 1;22(6):1020-32



FGF23 und FGF-Rezeptor-4

Grabner et al., Cell Metab. 2015 Dec 1;22(6):1020-32

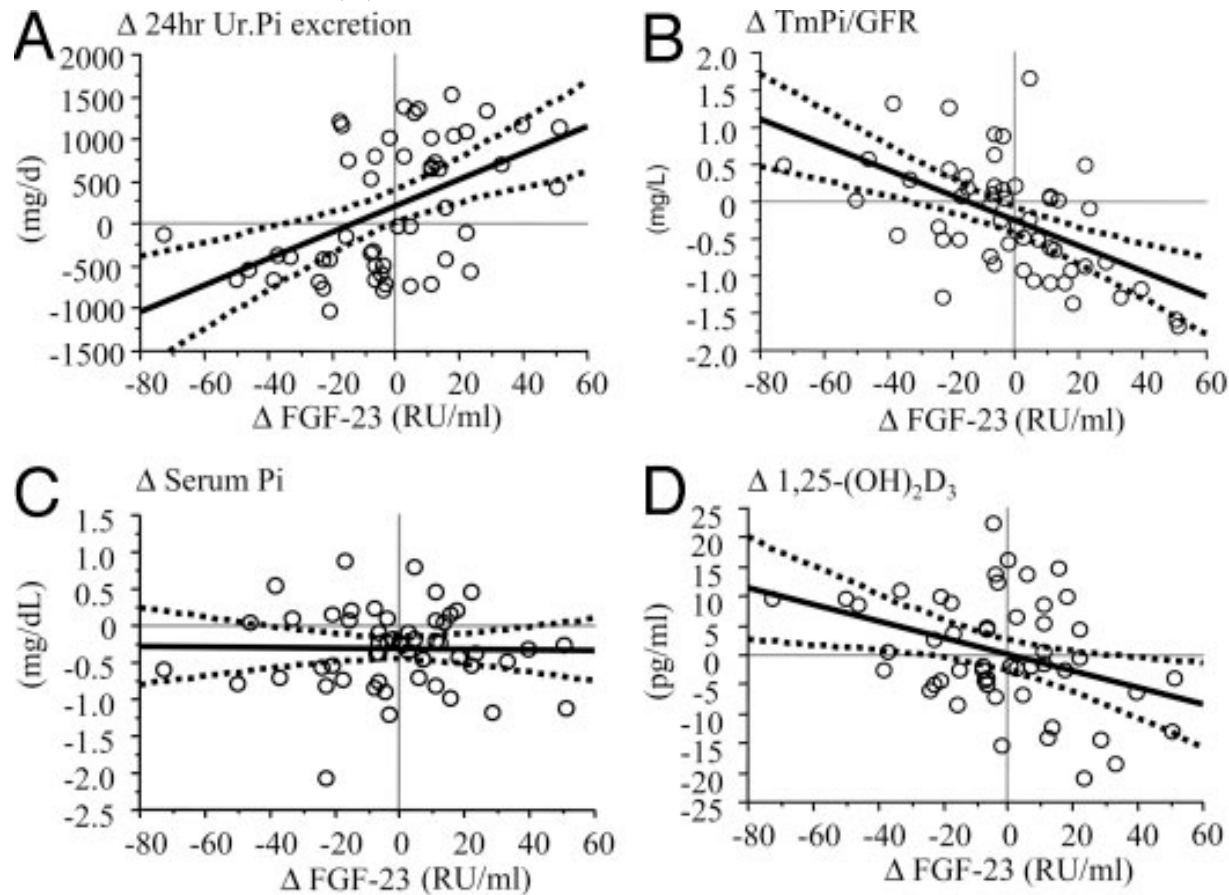
FGFR4 knockout mice are protected from high phosphate diet-induced LVH



2% phosphorus diet for 12 weeks according to Hu et al. J Am Soc Nephrol. 2014 Oct 17 [Epub ahead of print]

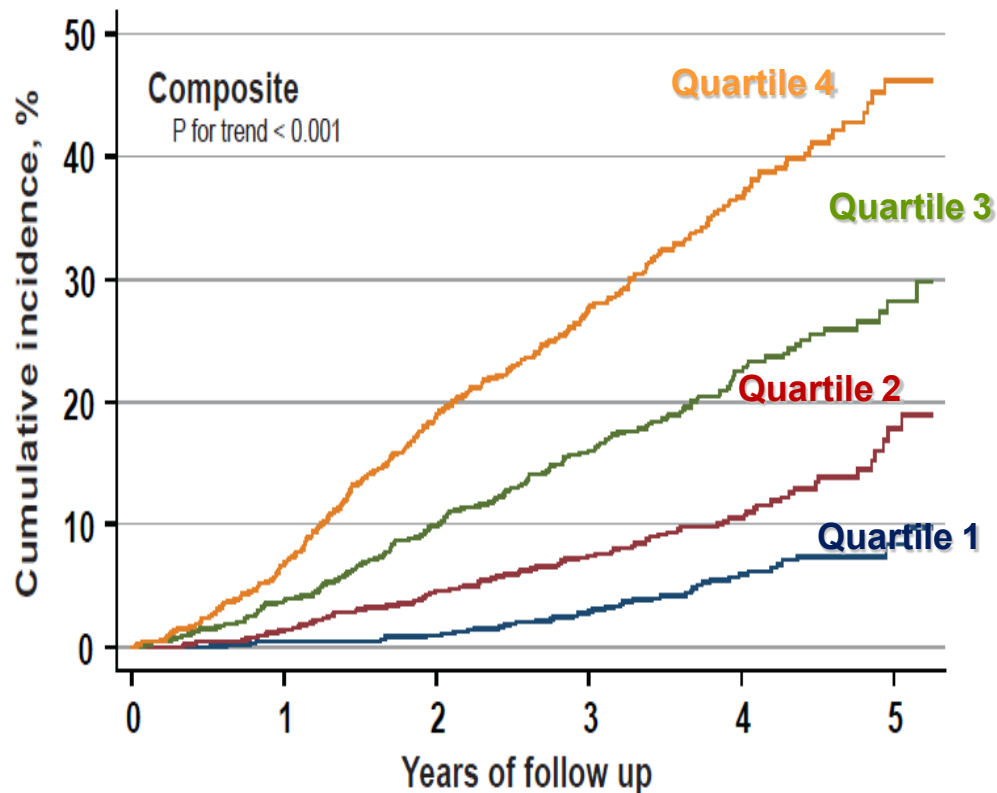
*P < 0.05 when compared to WT CTR
N = 4 – 11 animals per group

Fibroblast Growth Factor-23 Relationship to Dietary Phosphate and Renal Phosphate Handling in Healthy Young Men. *JCEM* 90(3):1519–1524



Relationship between FGF-23 and indices of Pi metabolism.. Simple linear regression of changes in serum FGF-23 with changes in 4-h urinary Pi excretion (A), TmPi/GFR (B), serum Pi (C), and 1,25(OH)₂D₃ (D) were based on differences () in biochemical measurements between restriction and baseline and between supplementation and reequilibration periods in all subjects.

FGF-23 und Mortalität bei CKD

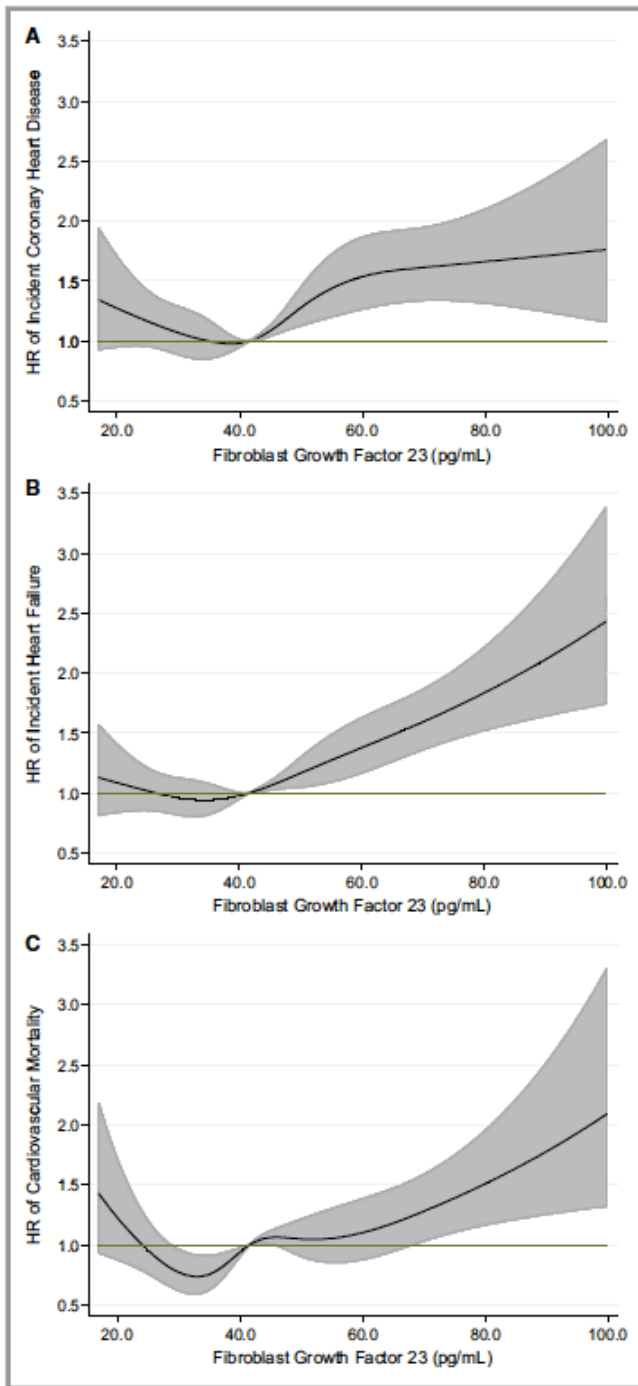


Chronic
Renal
Insufficiency
Cohort

3.879 Patienten
CKD Stadium 1-4
3,5 Jahre [median]
follow-up

Fibroblast Growth Factor-23 and Incident Coronary Heart Disease, Heart Failure, and Cardiovascular Mortality: The Atherosclerosis Risk In Communities Study

J Am Heart Assoc. 2014;3:e000936 doi: 10.1161/JAHA.114.000936

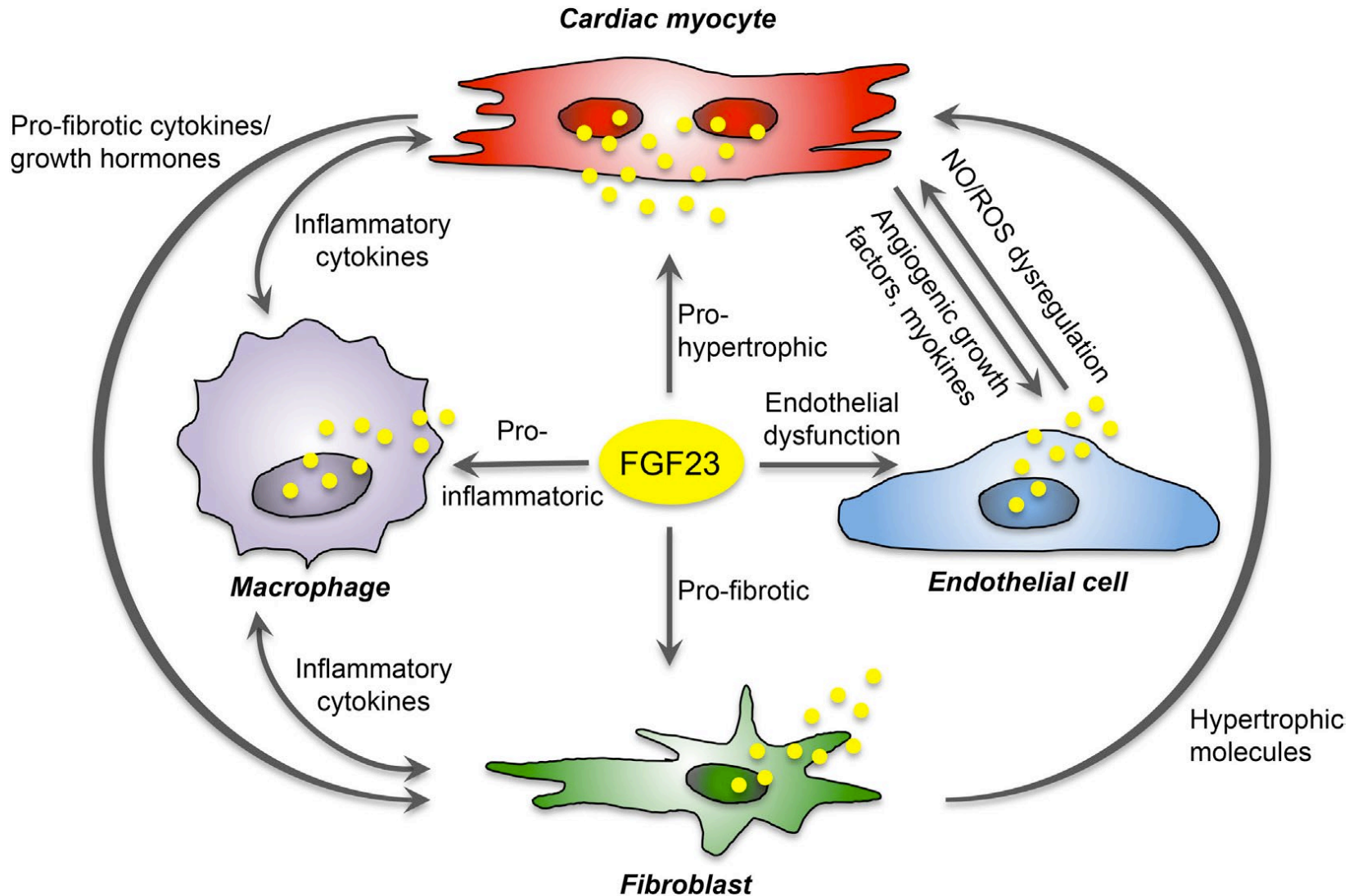


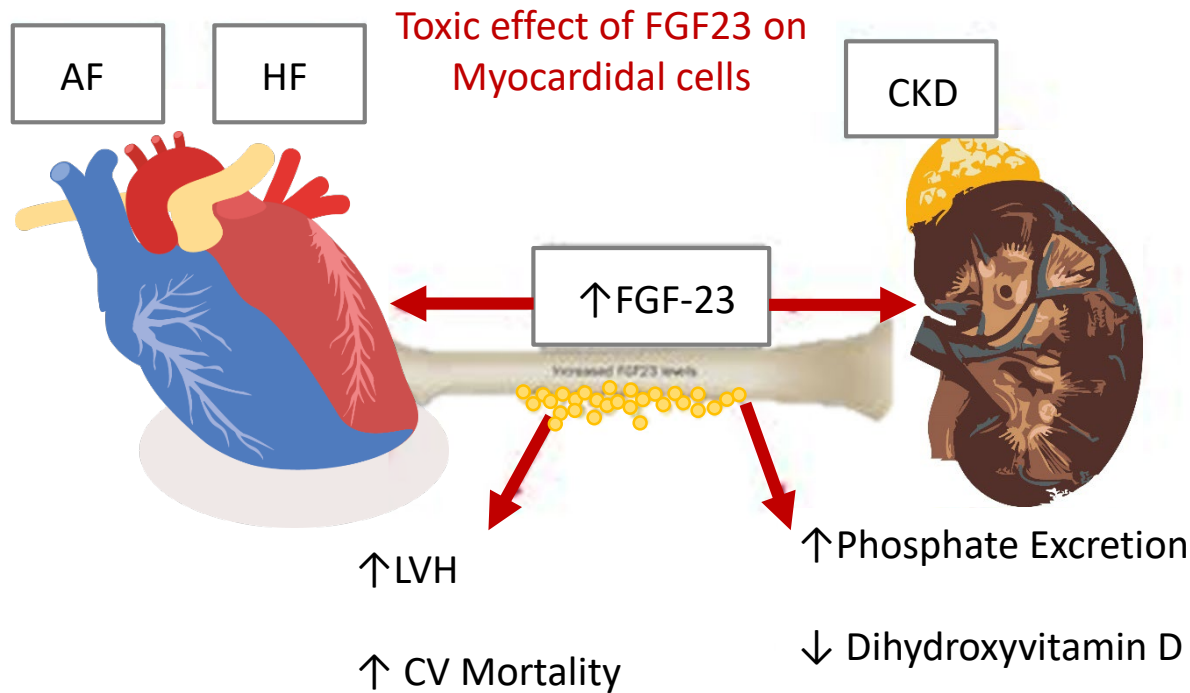
Insgesamt 11 638 Teilnehmer mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren bei Studienbeginn (1990-1992) wurden bis 2010 beobachtet.

*Hohe FGF-23-Serumspiegel waren in dieser großen, bevölkerungsbasierten, gemischtrassigen Kohorte mit einem **erhöhten Risiko für koronare Herzkrankheiten, Herzversagen und kardiovaskuläre Mortalität** verbunden. Dieser Zusammenhang war unabhängig von traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren und der Nierenfunktion.*

Paracrine Effects of FGF23 on the Heart.

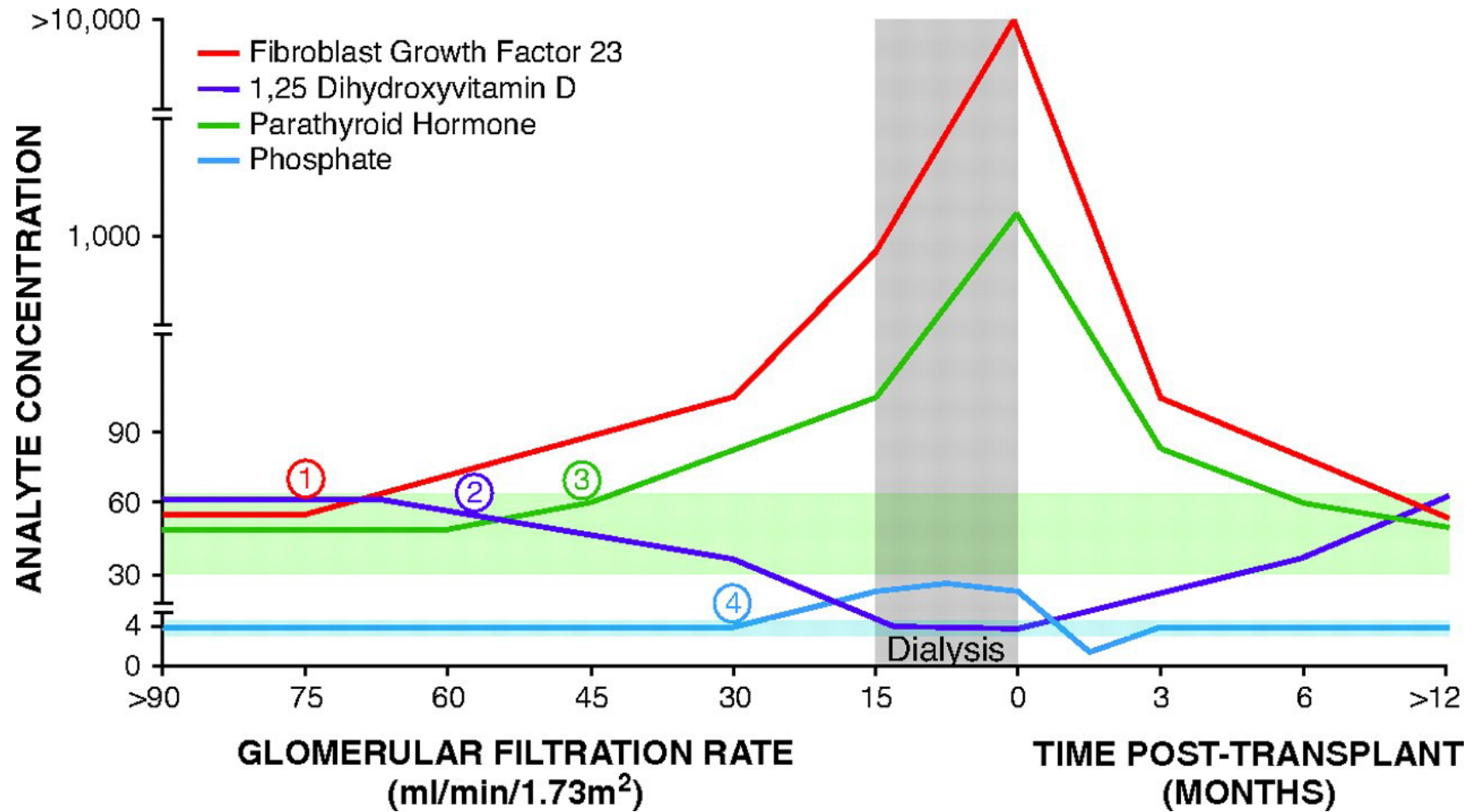
Front Endocrinol (Lausanne). 2018 May 28;9:278. doi: 10.3389/fendo.2018.00278.



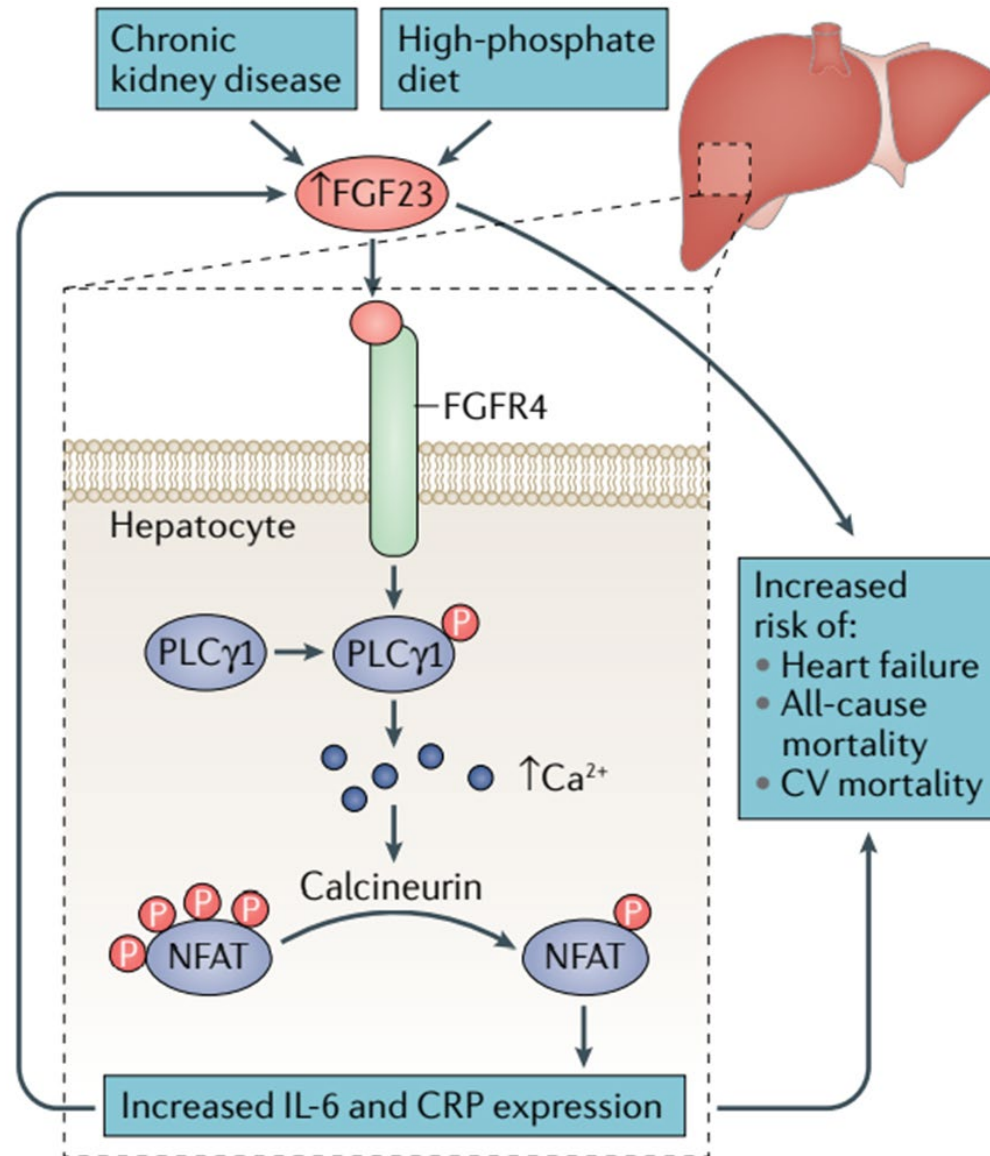


FGF-23 ist assoziiert mit:

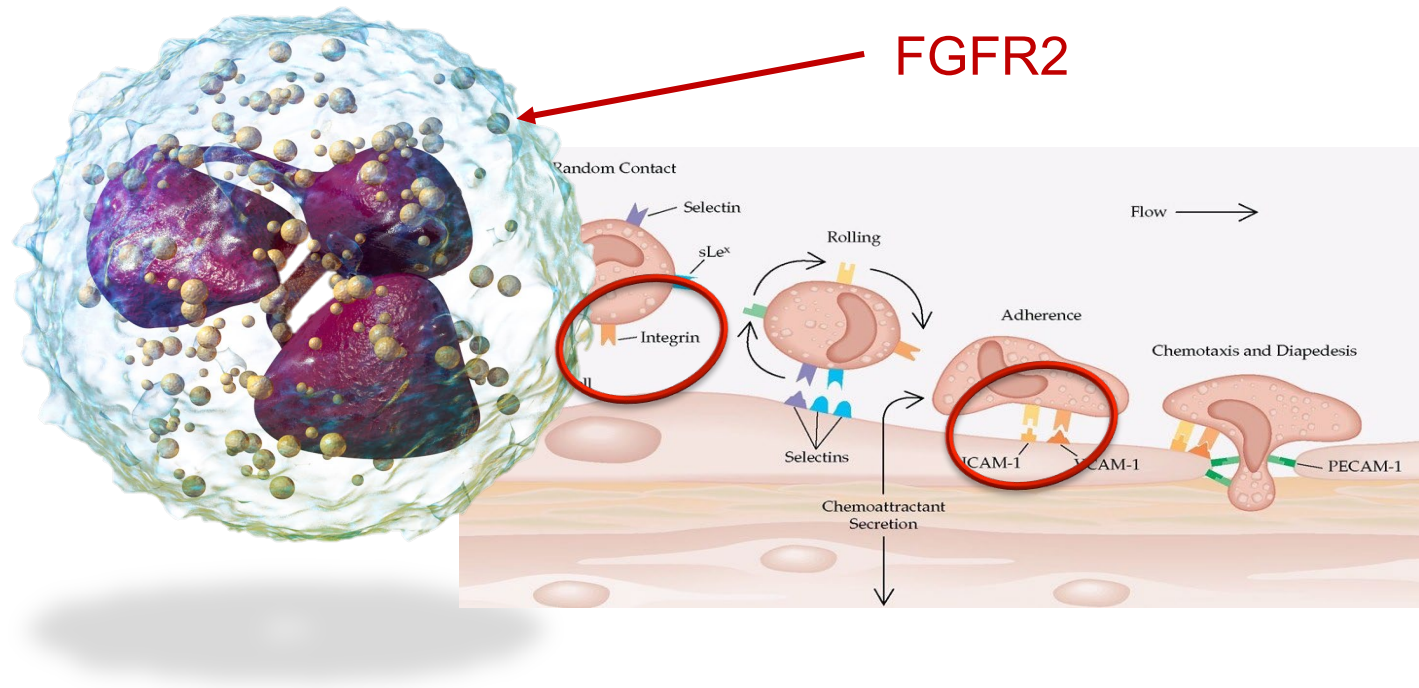
- **Plötzlichen Herztod**
- **LVH und Herzinsuffizienz**
- **Koronare Herzerkrankung**
- **Cerebrovaskuläre Erkrankung**
- **Periphere arterielle Verschlusskrankheit**



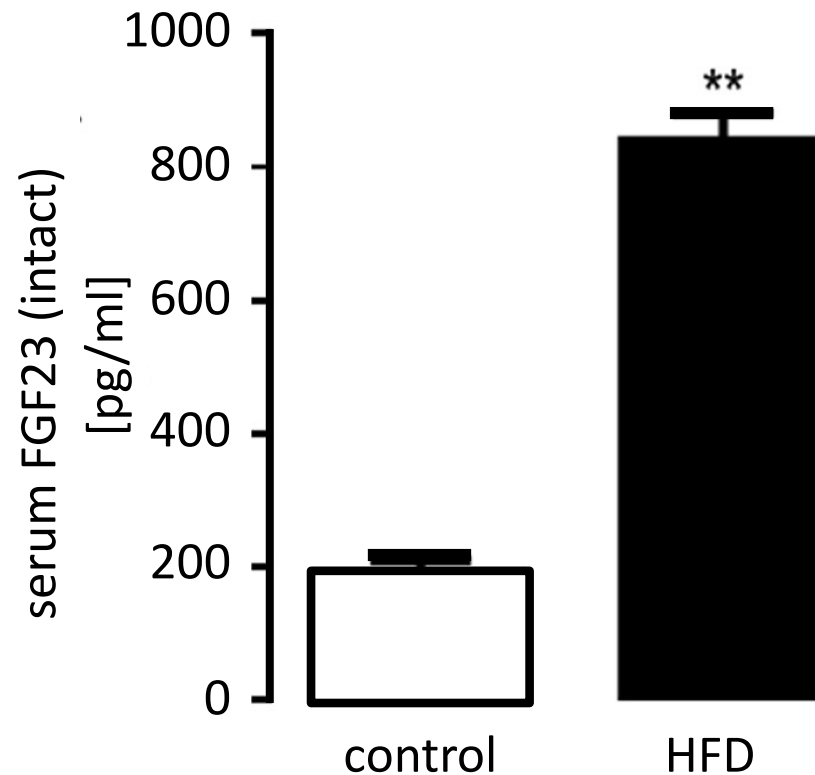
FGF-23 und Inflammation



FGF-23 Effekte auf neutrophile Granulozyten



A **high-fat diet** stimulates fibroblast growth factor 23 formation in mice through TNF α upregulation





52-jähriger Mann mit abdomineller Adipositas

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich ¹
--------------	----------	---------	------------------------------

Klinische Immunologie

CRP hoch sensitiv i.S.	(CLIA)	17.7	mg/l	< 3.0
Interleukin 6 i.S.	(CLIA)	32.5	pg/ml	< 3.8

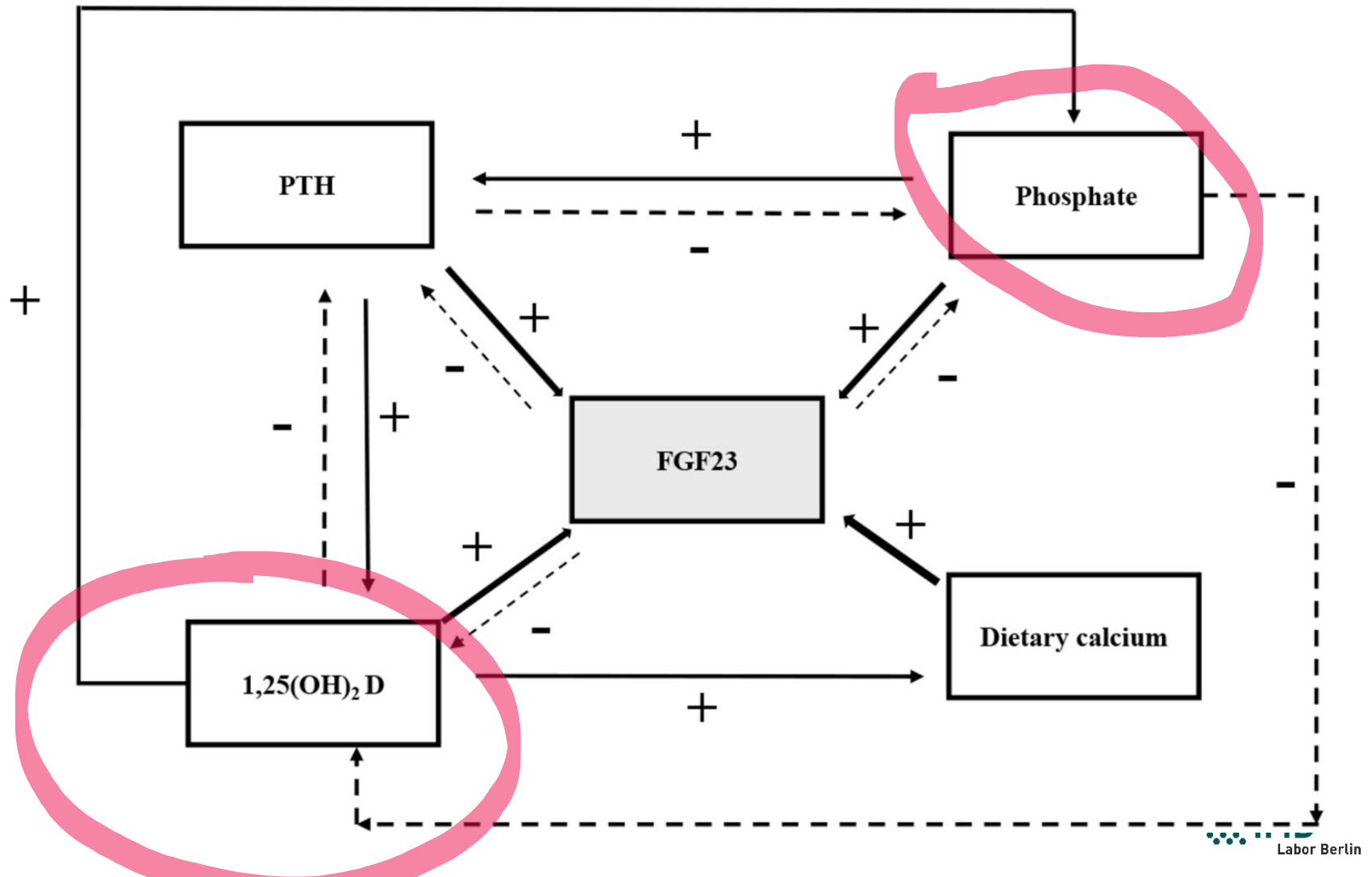
Hinweis auf systemische Entzündungsreaktion.

Mikronährstoffe

FGF 23 intakt i.S.	(ELISA)	34.6	pg/ml	< 13.5
--------------------	---------	-------------	-------	--------

Bei erhöhtem FGF23 kann es zur Aktivitätshemmung der 1-alpha-Hydroxylase kommen und somit zu einer reduzierten Bildung von 1,25-(OH)₂ Vitamin D aus 25-(OH)-Vitamin D.

Wie kann man das FGF-23/PTH/Vitamin D - Systems beeinflussen?





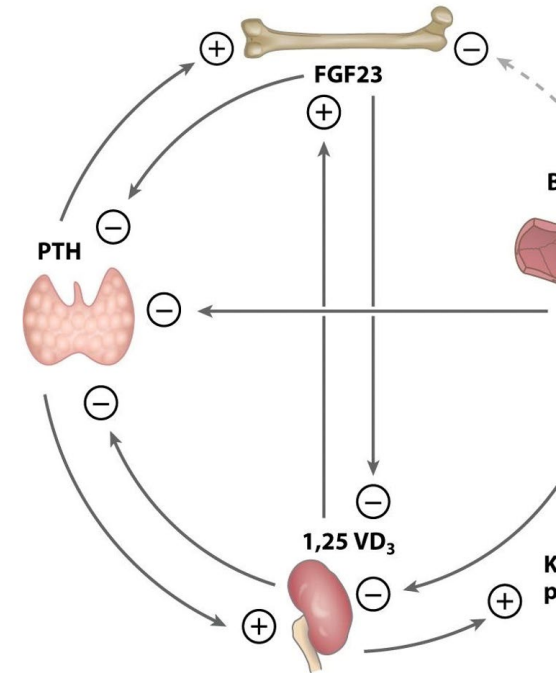
The effect of vitamin D on fibroblast growth factor 23: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Armin Zittermann¹ · Heiner K. Berthold² · Stefan Pilz³

Received: 22 April 2020 / Revised: 9 July 2020 / Accepted: 11 August 2020
© The Author(s) 2020. This article is published with open access, corrected publication 2021

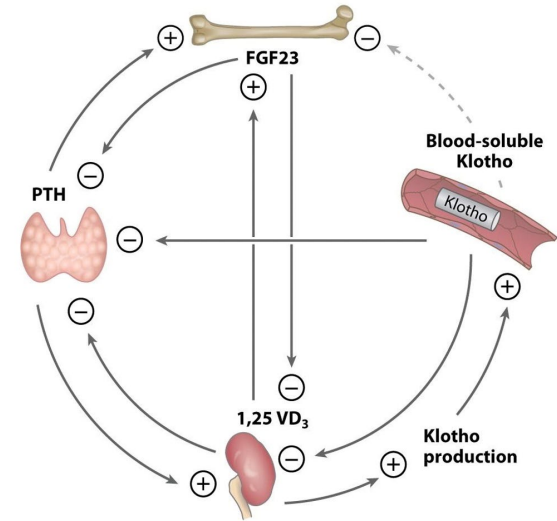
Zusammenfassend zeigt diese Meta-Analyse von RCTs, dass eine Vitamin-D-Gabe von >2000 IU/d Vitamin D oder aktiviertem Vitamin D die Konzentrationen des kardiovaskulären Risikomarkers FGF23 signifikant erhöht, insbesondere bei Patienten mit Nieren-/Herzversagen erhöht.

Der Vitamin D induzierte FGF23 Anstieg kann die Prognose der Patienten weiter verschlechtern.



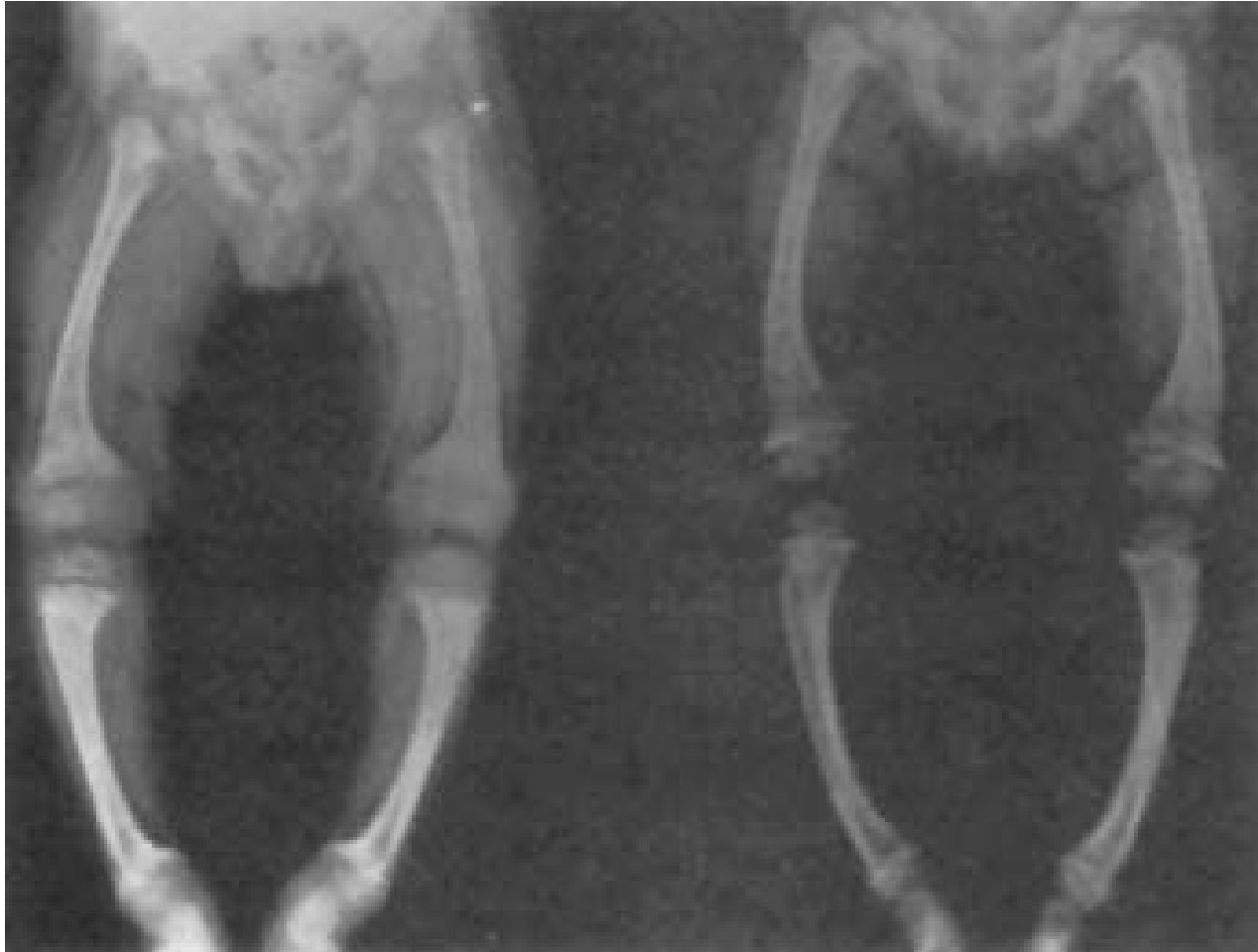
59-jährige Frau unter Vitamin D Substitution 5000 IE/Tag

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Mikonährstoffe			
25-Hydroxy-Vitamin-D i.S.	94,5	ng/ml	30 - 100 ng/ml
1,25-Dihydroxy-Vitamin-D i.S.	72.9	pg/ml	25 – 60 pg/ml
FGF 23 intakt i.S	17.3	pg/ml	< 13 pg/ml

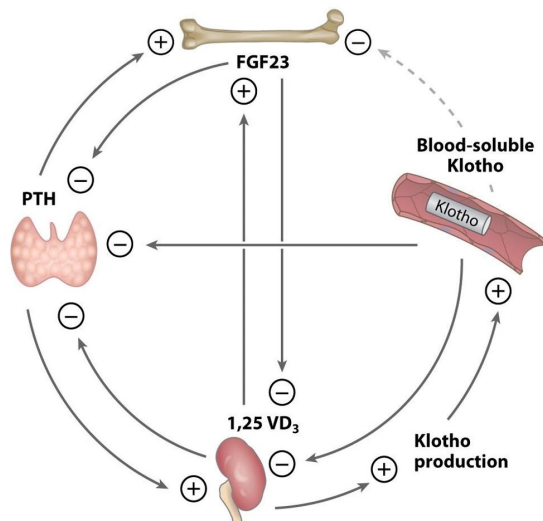


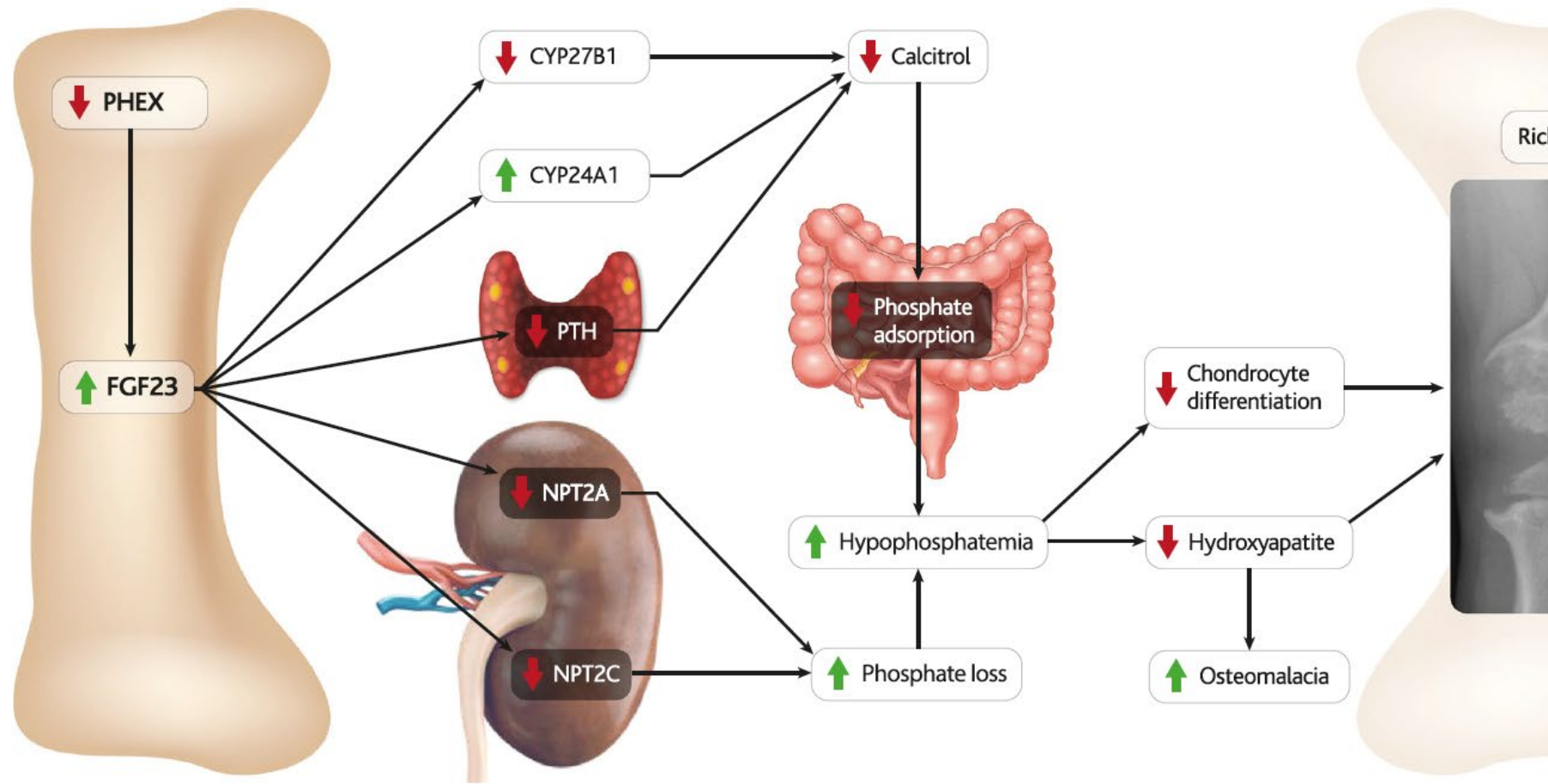
- FGF23 – PTH – Vitamin D System
Einführung
- PTH
- *Vitamin D*
- FGF23
- **Komplexe Interaktion am Beispiel seltener Erkrankungen**

18 Monate alter Junge mit sehr niedrigem Phosphat



Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich'
Klinische Chemie			
Phosphat i.S. (Photom.)	0.65	mmol/l	0.74 - 1.52
Hormone			
Parathormon, intakt i. EDTA-Pl.° ECLIA	2.3	pg/ml	15.0 - 65.0
Mikronährstoffe			
25-Hydroxy-Vitamin-D i.S. (CMIA)	29.3	ng/ml	30 - 100
Unzureichende Vitamin D (25-OH) Versorgung.			
1,25-Dihydroxy-Vitamin-D3 i.S.° CLIA	8.4	pg/ml	25 - 60
Erniedrigungen treten auf bei			
- Rachitis Typ I (Hydroxylasemangel)			
- Niereninsuffizienz			
- Acidose			
- Hyperthyreose			
- tumorinduzierte Osteomalazie			
...osition			
S. (ELISA)	132	pg/ml	< 13.5





*X-linked hypophosphatemia (XLH) is an inherited disease of phosphate metabolism caused by inactivating mutations of the **Phosphate Regulating Endopeptidase Homolog**, (PHEX)*

*Beck-Nielsen et al. Orphanet Journal of Rare Diseases (2019) 14:58
<https://doi.org/10.1186/s13023-019-1014-8>*

Neugeborener mit Epilepsie und Weichteilverkalkungen



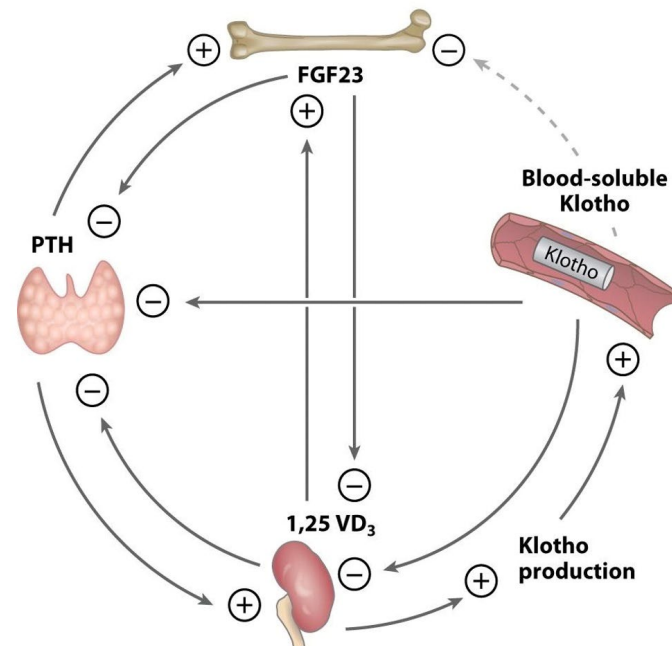
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich ¹
Klinische Chemie			
Calcium i.S. (Photom.)	2.78	mmol/l	2.1 - 2.55
Phosphat i.S. (Photom.)	1.53	mmol/l	0.74 - 1.52
Hormone			
Parathormon, intakt i. EDTA-Pl.° ECLIA	3.0	pg/ml	15.0 - 65.0
Mikronährstoffe			
25-Hydroxy-Vitamin-D i.S. (CMIA)	184	ng/ml	30 - 100

Unzureichende Vitamin D (25-OH) Versorgung

1,25-Dihydroxy-Vitamin-D3 i.S.° CLIA

Erniedrigungen treten auf bei

- Rachitis Typ I (Hydroxylasemangel)
- Niereninsuffizienz
- Acidose
- Hyperthyreose
- tumorinduzierte Osteomalazie
- Cadmiumexposition



Is vitamin D supplementation always a good idea ?????

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

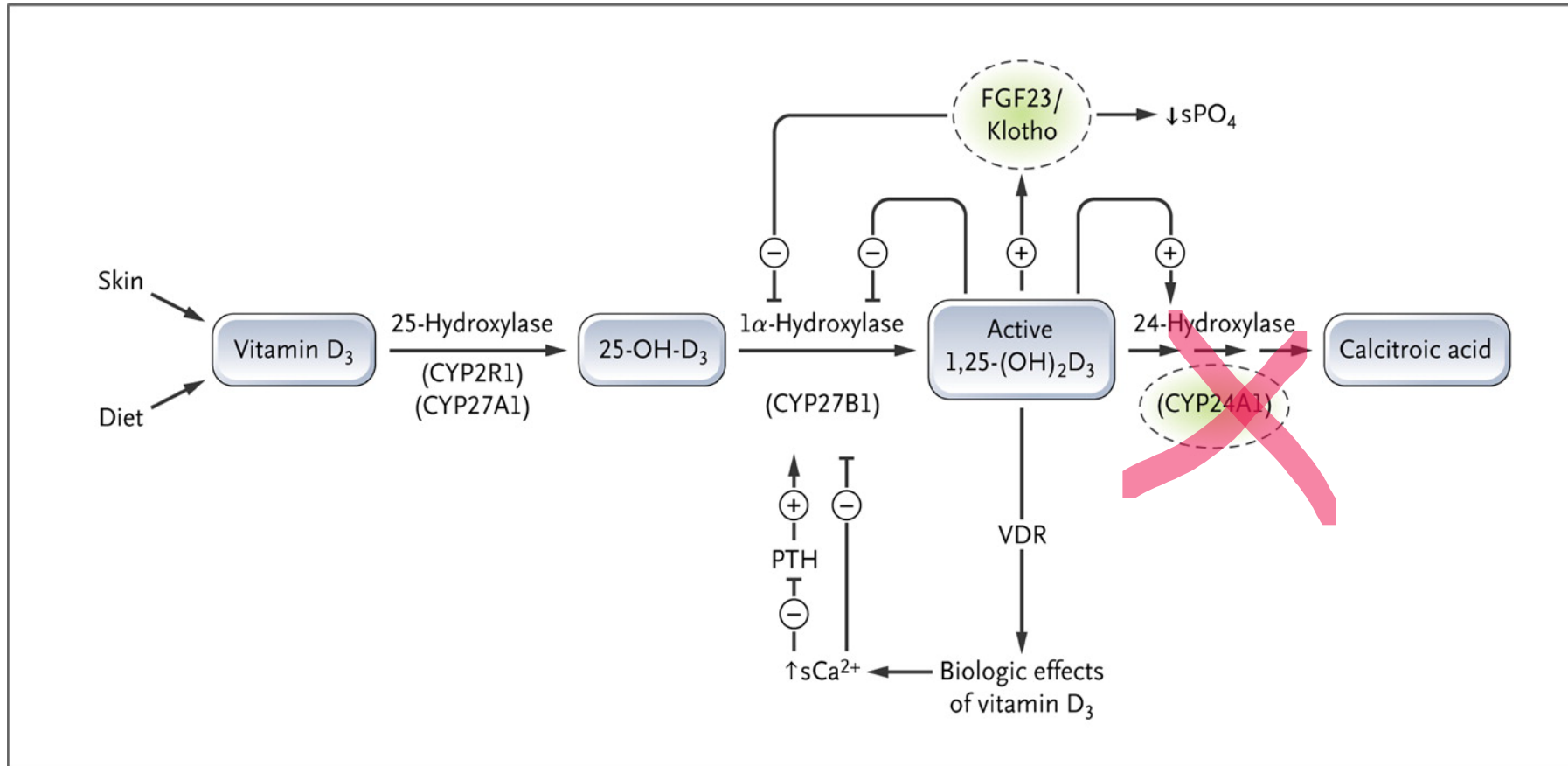
ORIGINAL ARTICLE

Mutations in *CYP24A1* and Idiopathic Infantile Hypercalcemia

Karl P. Schlingmann, M.D., Martin Kaufmann, Ph.D., Stefanie Weber, M.D., Andrew Irwin, B.Sc., Caroline Goos, Ulrike John, M.D., Joachim Misselwitz, M.D., Günter Klaus, M.D., Eberhard Kuwertz-Bröking, M.D., Henry Fehrenbach, M.D., Anne M. Wingen, M.D., Tülay Güran, M.D., Joost G. Hoenderop, Ph.D., René J. Bindels, Ph.D., David E. Prosser, Ph.D., Glenville Jones, Ph.D., and Martin Konrad, M.D.

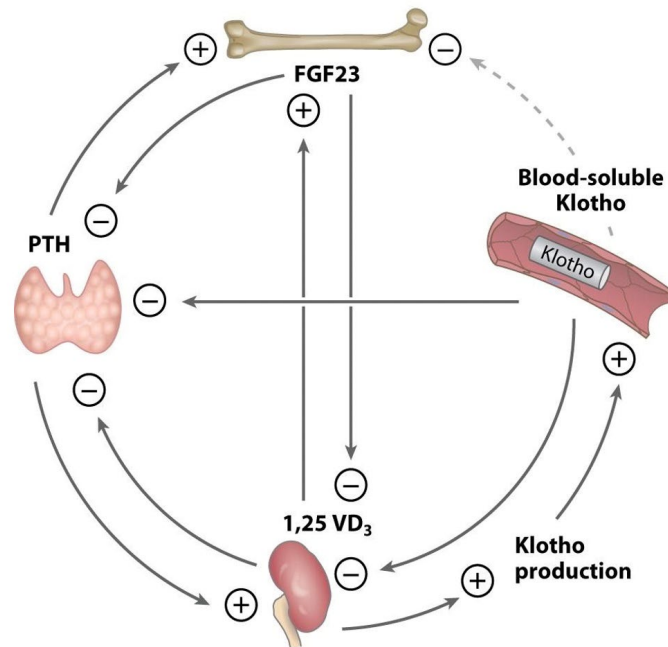
ABSTRACT

Vitamin D Metabolism with Selected Candidate Genes



Wann braucht man eine genaue Diagnostik des FGF23 – PTH – Vitamin D Systems

- Unklare niedrige und hohe Phosphat bzw. Kalzium Konzentrationen im Serum
- Monitoring von Hochdosis Vitamin D Therapie
- Patienten mit Nierenerkrankungen, Herzinsufizienz und Linksherzhypertrophie zur Optimierung ernährungsmedizinischen Interventionen
- Verdacht auf seltene angeborene Störungen im FGF23 – PTH – Vitamin D System





Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg



**Vielen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit!**

Prof. Dr. Berthold Hocher

IMD Berlin
University Medical Centre Mannheim, University of Heidelberg
Reproductive and Genetic Hospital of CITIC-Xiangya, Changsha, China
Central South University, Changsha , China