



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Potenzierung von Osteoporose-induzierenden Effekten
der Schleifendiuretika durch eine Vitamin-D-
Insuffizienz in einer geriatrischen Population mit
Nierenproblematik“

angestrebter akademischer Grad

Magister der Pharmazie (Mag. pharm.)

Verfasser:	Sead Čaušević
Matrikelnummer:	0006339
Studienrichtung (lt. Studienblatt):	Diplomstudium Pharmazie
Betreuer:	Ao. Univ.-Prof. Dr. Oskar Hoffmann

Wien, im Juni 2009

Danksagung

Für die engagierte fachliche Betreuung der vorliegenden Diplomarbeit möchte ich mich an dieser Stelle recht herzlich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Oskar Hoffmann bedanken, welcher mir während der Anfertigung dieser Arbeit stets hilfreich zur Seite stand.

Ein großes Dankeschön gilt Herrn Mag. Dr. Robert Terkola, welcher mir die sehr interessante praktische Arbeit auf der akutgeriatrischen Station des Kaiser Franz Josef Spitals in Wien überhaupt erst ermöglicht hat.

Des Weiteren möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die dazu beigetragen haben, dass ich mich während meiner Arbeit auf der Station sehr wohl fühlen durfte: insbesondere Herrn Prim. Univ.-Doz. Dr. Ludwig Erlacher, Frau Mag. Irmgard Biedermann und Frau Christine Köck.

Bei meiner Freundin bedanke ich mich für ihre Geduld und ein großzügiges Entgegenkommen bei all meinen Problemen.

Ein besonderer Dank geht an meine Eltern, die mich mein Studium lang finanziell unterstützt haben und die ihren Glauben an mich nicht für einen Moment aufgegeben haben.

Ich werde mich bei meiner Mutter wahrscheinlich nie genug bedanken können für all das, was Sie für mich und meine Erfolge geopfert hat. Daher widme ich ihr alleine diese Arbeit!

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
1.1	Zielsetzung	5
1.2	Theoretische Grundlagen	6
1.2.1	Hormonelle Steuerung im Kalziumhaushalt	6
1.2.2	Calcitriol und Knochenstatus	10
1.2.2.1	Calcitriolbiosynthese	10
1.2.2.2	Calcitriol und die intestinale Ca-Resorption	13
1.2.2.3	Calcitriol und die Nebenschilddrüse	14
1.2.2.4	Vitamin-D-Optimum und wie kann man es erreichen?	15
1.2.2.5	Wie viel Vitamin D ist zu viel?	23
1.2.3	Skelettfolgen der chronischen Niereninsuffizienz	26
1.2.3.1	CNI: Definition und Prävalenz	26
1.2.3.2	Osteopathie bzw. Osteodystrophie in Folge von CNI	28
1.2.4	Schleifendiuretika-induzierter Kalziumverlust und Folgen	33
2	Praktischer Teil	38
2.1	Methodik	38
2.2	Ergebnisse	39
3	Diskussion	55
4	Literaturverzeichnis	60
5	Abbildungsverzeichnis	68
6	Anhang	70
6.1	Abstract (Deutsch)	70
6.2	Abstract (English)	71
6.3	Curriculum Vitae	73

Abkürzungsverzeichnis

1,25-D	1,25-(OH) ₂ -Colecalciferol, Calcitriol
25-D	25-OH-Colecalciferol
ABD	Adynamic Bone Disease
BMD	Bone Mineral Density
Ca	Kalzium
CG	Cockcroft-Gault
CKD-MBD	Chronic kidney disease-Mineral and Bone Disorder
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
CrCl	Creatinine Clearance
D ₂	Ergocalciferol
D ₃	Colecalciferol
DXA	Dual energy X-ray Absorptiometry
FGF	Fibroblast growth factor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
IE	Internationale Einheit
K-DIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MED	Minimale Erythemschwellendosis
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NKF	National Kidney Foundation
nM	nMol/L
NSD	Nebenschilddrüse
PTH	Parathormon
RCT	Randomised controlled trial
RF	Risikofaktor
ROD	Renale Osteodystrophie
SHF	Schenkelhalsfraktur
sHPT	sekundärer Hyperparathyreoidismus
WKF	Wirbelkörperfraktur

1 Einleitung

Osteoporose ist die bedeutendste und am häufigsten auftretende Knochenkrankheit, deren Inzidenz den Trend von einer immer älter werdenden Population folgt.

Die WHO definiert Osteoporose als eine systemische Skeletterkrankung mit charakteristisch zunehmender Brüchigkeit und gehäuftem Frakturauftreten in Folge von einer erniedrigten Knochenmasse, sowie einer Verschlechterung der Knochenmikroarchitektur.

Wie in dieser Definition angedeutet ist, stellen die Frakturen bzw. ihr gehäuftes Auftreten die klinische Hauptmanifestation und zugleich das Schwerpunkt dieser Problematik dar. „Und so beginnt für den Patienten der „*Teufelskreis*“: Fraktur – chronischer Schmerz – Deformierungen – Ärger – Angst – Frustration – Depression – Verlust des Selbstbewusstseins – Immobilität – und schließlich soziale Isolierung bis hin zum Pflegefall“ (Bartl *et al.*, 2004). Die Mortalität nach einer Schenkelhalsfraktur wird auf etwas über 20% geschätzt, wobei die ersten 6 Monate nach einer Fraktur für das Überleben am kritischsten sind (vgl. ebd.). Es ist somit leicht nachvollziehbar, dass die daraus folgenden humanen, als auch ökonomischen Implikationen *immens* sind.

Eine weitere sehr prominente und oft unterdiagnostizierte Erkrankung, die ebenfalls mit alternder Population in Konjunktur steht und ausgeprägte Auswirkungen auf Knochenqualität hat, ist die chronische Niereninsuffizienz.

„Obwohl radiologische Veränderungen bei etwa 30-40% der Patienten und histologische Zeichen einer renalen Osteopathie nahezu bei allen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nachgewiesen werden können, treten Beschwerden seitens des Skeletts nur bei 5-10% aller Patienten auf“ (Kuhlmann *et al.*, 2003).

Signifikant erhöht ist nicht nur die Frakturanfälligkeit über einem Spektrum von CNI, sondern auch die Mortalität in Folge von Frakturen bei Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (Nickolas *et al.*, 2008).

Es ist somit evident, dass sich die Osteoporose und chronische Niereninsuffizienz in ihren Outcomes gegenseitig verschlechtern können.

Eine Anzahl von Medikamenten ist bekannt, die eine Abnahme der Knochendichte bewirken können, wie z.B. die mit einer negativen Ca-Balance assoziierten Schleifendiuretika, die somit zu den potentiellen sekundären Osteoporose-

induzierenden Faktoren gehören (Constant, 1999). Diese Effekte werden oft vernachlässigt oder bei bestimmten Indikationen in Kauf genommen, wenn das die Nutzen-Risiko-Relation zu erlauben scheint. In diesem Zusammenhang sind besonders die Langzeit-Therapieregimes interessant, da hier ein signifikanter Effekt erwartet wird. Die Bedeutung dieses Effekts könnte bei CNI eine andere Dimension bekommen und das vermutlich aus zwei Gründen. Als erstes sind die schon demonstrierten Auswirkungen der CNI auf das Skelett, wofür der sekundäre Hyperparathyreoidismus infolge einer urämischen Hyperphosphatämie hauptverantwortlich gemacht wird. Eine andere Perspektive bietet die Tatsache, dass die Niere das Organ der Vitamin-D-Aktivierung ist und dadurch in einer unmittelbaren Verbindung mit der intestinalen Ca-Resorption steht. Um diese Funktion optimal wahrnehmen zu können, braucht eine gut funktionierende Niere den Substrat bzw. eine ausreichende Menge an 25-OH-Colecalciferol. Dafür ist wiederum eine ausreichende Sonnenlichtexposition sehr wichtig, denn es wird geschätzt, dass etwa 90% des Vitamin D im Körper selbst oder, genauer gesagt, in der Epidermis – UVB-Strahlung bedingt – photosynthetisiert wird und lediglich etwa 10% mit der Nahrung aufgenommen wird. Während sich der Konsens an der optimalen 25-D-Konzentration in Blutplasma noch immer in der Diskussionsphase befindet, wird aufgrund der sich häufenden wissenschaftlichen Hinweise immer deutlicher, dass Vitamin D eine viel bedeutendere Funktion im Körper besitzt, als man ursprünglich vermutet hat, denn das Vitamin D an sich ist viel mehr, als bloß ein „antirachitischer“ Faktor. Das bedeutet auch, dass die bisherigen weitgreifenden Vitamin-D-Empfehlungen, welche die Rachitis- bzw. Osteomalazieprävention im Fokus gesetzt haben, mit den rezenten wissenschaftlichen Fortschritten in den Bereichen der Vitamin-D-Forschung kaum kompatibel sind.

1.1 Zielsetzung

In einer umfassenden Auseinandersetzung mit der Knochenproblematik einer Population geriatrischer Patienten mit besonderem Augenmerk auf die Pharmakotherapie, Vitamin D-, sowie des Nierenstatus wird in dieser Diplomarbeit versucht, auf die mögliche Notwendigkeit der Reevaluierung von potentiell knochenschädigenden Auswirkungen der Schleifendiuretikatherapie bei einer bestehenden Nieren- bzw. Vitamin-D-Insuffizienz aufmerksam zu machen.

In diesem Sinne soll auf die Besonderheiten einer immer älter werdenden Population Rücksicht genommen werden. Dabei wird der Fokus auf die ohnehin vorhandenen Gesundheitsrisiken in Folge von den physiologisch eintretenden Änderungen des Stoffwechsels mit einem Schwerpunkt auf Osteoporoseinduktion gelegt.

Des Weiteren wird auf die Ursachen einer hohen Inzidenz der Knochenschädigungen bei chronischen Nierenfunktionsstörungen eingegangen. Hierbei wird versucht eine mögliche Schnittstelle zu einer verstärkten Osteoporosegenese bzw. Steigerung des Frakturrisikos zu untersuchen. Abschließend werden die potentiellen Beiträge einer Schleifendiuretikatherapie zur Osteoporoseprogression untersucht und evaluiert.

Es liegt die Vermutung zu Grunde, dass es zu einer zusätzlichen Verschlechterung des Knochenstatus kommt, wenn Osteoporose-induzierende Medikamente bei einer abnehmenden Nierenfunktion bzw. bei einem Vitamin-D-Mangel eingenommen werden. Die leitende Forschungsfrage dieser Diplomarbeit lautet folglich:

- *Gibt es Hinweise auf eine mögliche Potenzierung von Osteoporose-induzierenden Effekten, welche durch eine chronische Einnahme von Schleifendiuretika bei einer Nieren- bzw. Vitamin-D-Insuffizienz hervorgerufen werden?*

Die Konsequenz einer in diesem Zusammenhang eventuell entdeckten Korrelation wäre eine Implikation zur Überlegung der geeigneten Maßnahmen zur Minimierung der manipulierbaren Risikofaktoren wie z.B. eine Optimierung des Vitamin-D-Status oder sogar eine Überlegung der Alternativen zu Schleifendiuretika, wenn das der klinische Status der Patienten erlaubt.

1.2 Theoretische Grundlagen

1.2.1 Hormonelle Steuerung im Kalziumhaushalt

Der Körper eines Erwachsenen beinhaltet etwa 1000 g Kalzium, welches zu 99% als Hydroxyapatit-Kristall in der Knochenmineralphase vorliegt und somit die Schlüsselrolle eines Vermittlers der mechanischen bzw. gewichtstragenden Knocheneigenschaften einnimmt (Favus *et al.*, 2008). Das restliche 1 % des Kalziums liegt in Körperflüssigkeiten entweder an Albumin gebunden oder frei vor. Die freie Kalziumkonzentration im Blut wird durch ein komplexes Zusammenspiel mehrerer Faktoren auf ziemlich genau 1 mmol/Liter eingestellt, wobei ein G-Protein-gekoppelter Membranrezeptor auf der Oberfläche der Nebenschilddrüse und Nierenzellen als ein zentraler Kalziumsensor fungiert (Kleine *et al.*, 2007).

Die Hauptvermittler bei der hormonalen Steuerung des Kalzium- sowie der daran eng gebundene Phosphathaushalt sind PTH und Calcitriol, welche vor allem an drei Organen wirken: am Darm, an der Niere und am Knochen (Silbernagl *et al.*, 2001).

Die durch eine Hypocalcämie getriggerte Anstieg der parathyreoidalen PTH-Bildung bewirkt über einen PTH-Anstieg im Blut mehrere dem zugrundeliegenden Kalziummangel entgegengerichtete Maßnahmen:

1. Steigerung der Kalziumresorption aus den Knochen,
2. Steigerung der renalen Kalziumrückresorption und Phosphatsekretion,
3. Stimulierung der renalen Calcitriolsynthese,

wodurch wiederum die intestinale Kalziumaufnahme steigt und die Kalziumresorption aus den Knochen augmentiert wird (Aktories *et al.*, 2005).

Das ionisierte Serumkalzium und Calcitriol inhibieren über eine negative Rückkopplung die PTH-Sekretion, welche andererseits von dem Serumphosphat stimuliert wird. Ein solches Wechselspiel von Serumkalzium, PTH, Calcitriol und Serumphosphat macht es möglich, die Plasmakonzentration des ionisierten Kalziums über einen weiten Variationsbereich der exogenen Ca-Zufuhr in sehr engen Grenzen zu erhalten (Nissenson *et al.*, 2008).

Eine interessante Erscheinung bezüglich PTH ist seine auf den ersten Blick paradoxe Eigenschaft bei intermittierender Applikation niedriger Dosen knochenanabol zu

wirken, was schon in der Behandlung von bestimmten schwereren Osteoporoseformen therapeutisch ausgenutzt wird (Canalis *et al.*, 2007).

Zusätzlich zu seiner Beeinflussung der Differenzierung, des Wachstums sowie der Proliferation vieler Zelltypen stimuliert Calcitriol die Knochenresorption via Osteoklastenreifung und Aktivierung, wobei es gleichzeitig mithilfe von PTH eine Aufrechterhaltung von Kalzium- und Phosphatkonzentrationen im Blut bewirkt, wodurch wiederum die Bedingungen für eine Neubildung von Knochen geschaffen werden (Aktories *et al.*, 2005).

So steigert Calcitriol beispielsweise die Expression von RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand) in den Osteoblasten, welches seinerseits die Osteoklastenreifung stimuliert, wodurch letzten Endes mehr Kalzium aus den Knochen ins Blut resorbiert wird (Holick, 2007). Auf der anderen Seite induziert Calcitriol die Knochenformation durch eine Regulierung von den dafür wichtigen Matrixproteinen, wie z.B. Osteocalcin, Osteopontin, alkalische Phosphatase, Matix-gla-Protein und Kollagen, als auch durch eine Regulierung der Mineraleinbau (EC-SCF, 2002).

Zur Rekapitulierung der hormonellen Steuerung der Kalziumhomöostase bietet sich folgende Abbildung an:

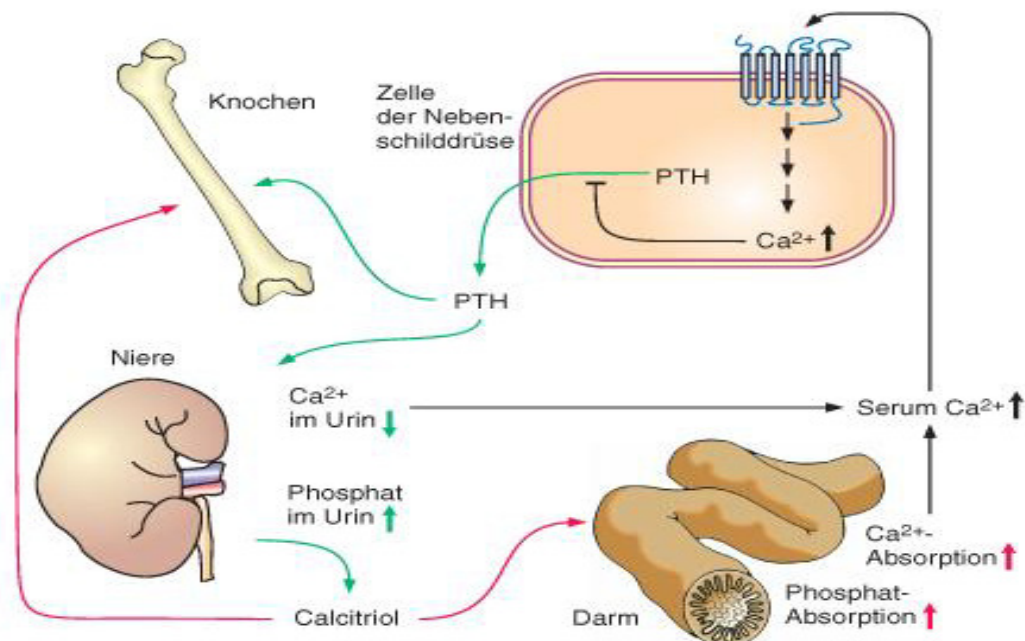


Abb. 1: (Aktories *et al.*, 2005)

Wie aus der Abbildung ersichtlich wird, hat der Körper zwei Möglichkeiten seinen Kalziumspiegel im physiologischen Bereich zu halten: entweder über eine exogene

Zufuhr mit einer anschließenden intestinalen Resorption, oder durch Mobilisierung von endogenen Kalziumspeichern via Knochenresorption, wobei auch die Nierenausscheidung des Kalziums dem Körperbedarf angepasst wird. So steigert das Calcitriol die renale Ca-Reabsorption sowie Calbindin-Expression und beschleunigt den PTH-abhängigen Ca-Transport im distalen Tubulus, wo die Vitamin-D-Rezeptordichte am höchsten ist (EC-SCF, 2002). Die erwähnten hormonellen und nichthormonellen Regulatoren sind auf allen ihren Regulationsebenen miteinander synchronisiert und ergänzen sich gegenseitig, um eine möglichst konstante Kalziumkonzentration im Blut sicherzustellen. Wie wichtig diese strenge und ein Leben lang verlaufende Kontrolle tatsächlich ist, ergibt sich aus den klinischen Bildern einer akuten Hypo- und Hypercalcämie.

Die Konzentration des ionisierten Kalziums im Blutplasma ist eine kritische Determinante der vielen vitalen Zellfunktionen: von der Sekretion, der skelettalen und kardialen Muskelkontraktion, der Erregungsleitung im Herzen, Blutkoagulation, bis zur Neurotransmission (Shoback, 2008).

Es ist somit leicht vorstellbar, dass es im Fall einer chronisch suboptimalen exogenen Kalziumzufuhr, bei einer verminderten intestinalen Ca-Aufnahme sowie auch bei einer unpassend verstärkten renalen Ca-Ausscheidung zu einer vermehrten Knochenresorption kommen muss, was auf Dauer eine signifikantere Demineralisierung des Skeletts hervorrufen könnte.

Ein besonders wichtiger Aspekt der nicht-hormonellen, jedoch die Hormonverfügbarkeit-beeinflussenden Kontrolle des Ca-Blutspiegels ist das Serum-Phosphat, welches mit Ca schwer lösliche Salze bilden kann. Zusätzlich zu dieser Ca-senkenden Tendenz via Komplexbildung hat Phosphat auch weitere Ca-Homöostase-beeinflussende Effekte.

So bewirkt Phosphat über Hemmung der renalen 1α -Hydroxylase bzw. Cyp27B1 eine Calcitriolsynthesesuppression sowie eine vermehrte PTH-Sekretion über eine direkte Stimulierung der Nebenschilddrüse (Kuhlmann *et al.*, 2003). Die Phosphatkonzentration im Blut wird ebenso wie Ca hormonell gesteuert, mit dem Unterschied, dass die renale Phosphatretention durch PTH gehemmt wird.

Dieser Phosphatkonzentration-senkende Effekt wird jedoch durch das beim PTH-bedingten Knochenabbau freigesetzte Phosphat gemildert. Im Gegensatz zu PTH erhöht Calcitriol die Phosphatkonzentration, indem es sowohl seine enterale Absorption, als auch seine renale Rückresorption fördert.

Ein weiterer wichtiger „Mitspieler“ in der hormonellen Kontrolle der Kalzium-Phosphat-Homöostase ist das überwiegend aus den Osteozyten stammende Hormon: Fibroblast Growth Factor – 23 (FGF-23), dessen von dem „lebensverlängernden“ Klotho-Gen abhängige Wirkung (Urakawa *et al.*, 2006) erst relativ rezent aufgeklärt wurde. Das FGF-23 bewirkt eine vermehrte renale Phosphatausscheidung sowie eine Suppression der Calcitriolsynthese (Liu *et al.*, 2007). Eine Bestätigung dafür lieferte eine selektive Neutralisierung von FGF-23 mittels monoklonaler anti-FGF-23-Antikörper mit einem konsequenten Anstieg von Serumphosphat und Calcitriol (Yamazaki *et al.*, 2008), als auch eine FGF-23-Überexpression mit genau umgekehrten Auswirkungen, wobei eine FGF-23-Langzeitexposition zu einer schweren Hypophosphatämie, Osteomalazie, sowie einem unangebracht niedrigen 1,25-D-Spiegel geführt hat (Shimada *et al.*, 2001).

1.2.2 Calcitriol und Knochenstatus

Calcitriol bzw. 1,25-(OH)₂-Vitamin-D₃ ist die physiologisch aktive Form des sowohl auf der Genomebene, als auch non-genomisch agierenden „Vitamin-D-Hormons“, welches in einem über mehrere Schritte verlaufenden UV-Licht- und enzymatisch katalysierten Vorgang biosynthetisiert werden kann und für einen normalen Knochenmineralhaushalt von entscheidender Bedeutung ist. Die diesbezügliche Relevanz des Calcitriols spiegelt sich in der Tatsache wieder, dass ein Calcitriolmangel sowohl Rachitis in der Kindheit, als auch eine Osteomalazie mit Knochenerweichung und Spontanfrakturen bei Erwachsenen hervorrufen kann (Müller-Esterl, 2004), wobei auch die Auslösung bzw. die Exazerbation einer Osteopenie bzw. Osteoporose möglich ist (Holick, 2007). In den Muskeln aktiviert Vitamin D, die Proteinkinase C mit einer konsequenten Ca-Freisetzung und Steigerung des Ca-Pools, was für eine Muskelkontraktion essentiell ist (Dawson-Hughes, 2008).

Seine genomische Wirkung wird durch eine Bindung an seinen nuklearen Rezeptor (VDR) im Gang gesetzt, worauf eine Heterodimerisierung mit einem Retinoid-X-Rezeptor (RXR) erfolgen muss, damit eine Assoziation mit den sogenannten Vitamin D-Response Elements (VDREs) auf den Zielgenen ermöglicht wird, denn erst in dieser Konstellation kann es zu einer Expressionsmodulierung der Zielgenen kommen (Zhou *et al.*, 2006). Dazu gehören mehr als 50 Gene von besonderer Bedeutung für Mineral-Homöostase, Vitamin D- und Energiestoffwechsel, zelluläre Differenzierung und Proliferation, extrazelluläre Matrix-Proteine, Onkogene, Wachstumsfaktoren, Proteine der Signaltransduktion und Peptidhormone (EC-SCF, 2002).

1.2.2.1 Calcitriolbiosynthese

Der erste Schritt ist die epidermale Photolyse des steroidalen Grundgerüsts von 7-Dehydrocholesterin am B-Ring, wobei Colecalciferol entsteht, welches über den Blutweg, gebunden an Vitamin-D-Binding-Protein (DBP), die Leber erreicht und dort durch ein Zusammenspiel von mikrosomalen Enzymen in der Position 25 hydroxyliert wird. Der eigentliche Aktivierungsschritt erfolgt hauptsächlich in der Niere, wobei das aus der Leber stammende 25-OH-Vitamin-D₃ via 1-Hydroxylase

(CYP27B1) in der Position 1 hydroxyliert wird. In der Niere kann aber auch durch eine 24-Hydroxylase (CYP24A1) in Position 24 hydroxyliert werden, wodurch das physiologisch inaktive 24,25-(OH)₂-D₃ entsteht, welches zusammen mit dem Calcitriol von dem selben Isoenzym weiter metabolisiert bzw. desaktiviert werden kann.

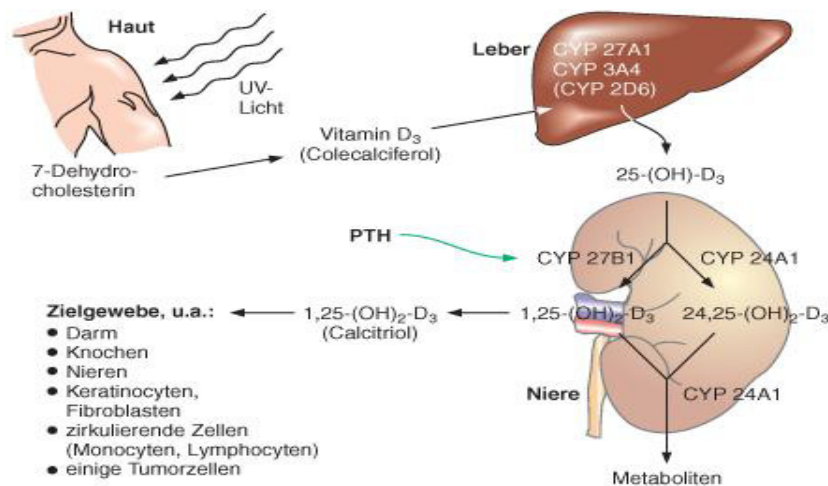


Abb.2: Vitamin-D-Biosynthese (Aktories *et al.*, 2005)

Die Niere besitzt somit eine Art Schalter, dessen Manipulierung im Sinne einer Aktivierung bzw. Hemmung der beteiligten Enzyme ermöglicht, sowohl die Calcitriolproduktion, als auch seinen Abbau vor Ort zu kontrollieren.

Auf diesen Weg können verschiedene Faktoren, wie das Serum-Phosphat, -Kalzium, oder der FGF-23 die Calcitriolsynthese beeinflussen, wobei das Calcitriol selbst seine eigene Produktion relativieren kann, in dem es die Expression der katabolisierenden 24-Hydroxylase steigert (Holick, 2007). Eine positive Korrelation wurde zwischen einer erhöhten exogenen Ca-Zufuhr und dem renalen Cyp27B1 mRNA-Level demonstriert, sowie eine negative Korrelation zum Cyp24 mRNA-Level (Anderson *et al.*, 2004). Zusätzlich wurde bei den Knockout-Mäusen, die keinen funktionsfähigen Vitamin-D-Rezeptor (VDR) exprimieren, eine Überexpression von 1-Hydroxylase demonstriert, wodurch ein weiterer Feedback-Mechanismus gezeigt wurde (Hewison *et al.*, 2000). Des Weiteren demonstrierte Hewison *et al.* die potenteste und schnellste Modulierung der Aktivität und Expression von 1-Hydroxylase in Folge einer Änderung der extrazellulären Kalziumkonzentration, wobei relativ hohes Ca eine Enzyminhibition und relativ niedriges Ca eine Enzyminduktion hervorgerufen hat (vgl. ebd.) Der renale Aktivierungsschritt wird von dem PTH hoch reguliert, wodurch mehr Calcitriol

synthetisiert wird, damit Ca vermehrt aus dem Dünndarm ins Blut aufgenommen wird und, im Zusammenspiel von PTH und Calcitriol, mehr Ca aus dem Skelett resorbiert wird. Der dabei konsequent erhöhte Kalziumspiegel bewirkt seinerseits eine Suppression der PTH-Expression durch Stimulierung von Ca-Rezeptorsensoren der Nebenschilddrüse, wodurch in weiterer Folge der zuvor erwähnte renale Vitamin-D-Aktivierungsschritt abgebremst wird. Die mitbestimmenden Faktoren der renalen 25-D-Umwandlung werden in folgender Abbildung dargestellt:

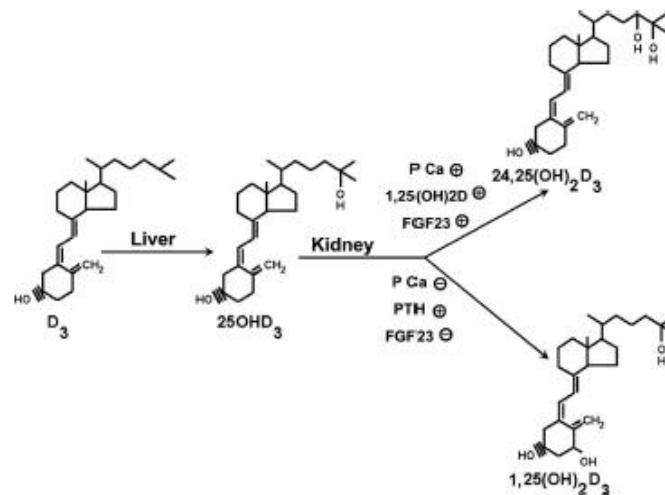


Abb.3: Renale Substratumwandlung (Favus *et al.*, 2008)

Eine Studie von Brot *et al.* demonstrierte in einem Kollektiv von dänischen perimenopausalen Frauen eine jahreszeitliche 25-D-Fluktuation, die mit der Zahl der monatlichen Sonnenscheinstunden korrelierte, wobei der Effekt jeweils um etwa zwei Monate verzögert war:

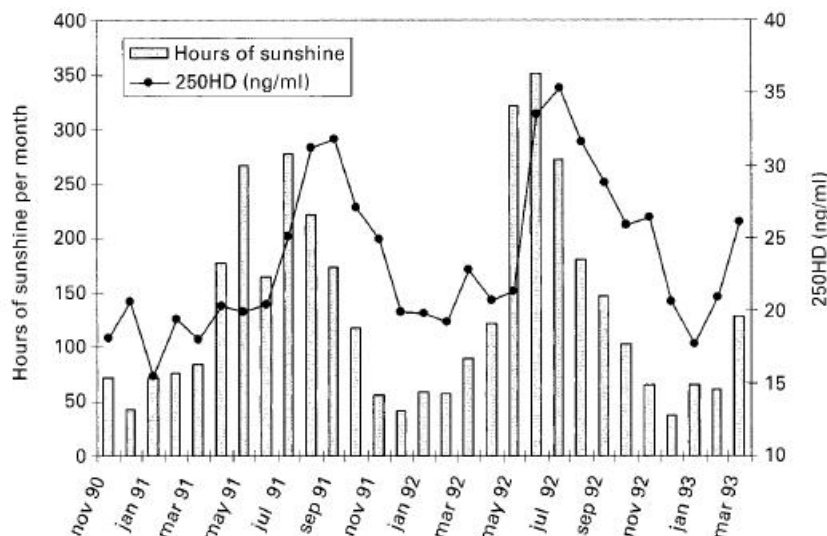


Abb. 4: Jahreszeitliche 25-D-Fluktuationen (Brot *et al.*, 2001)

Die winterliche Senkung der 25-D-Konzentration wurde mit einem erhöhten PTH-Level assoziiert, einer verstärkten Knochenresorption - bis hin zur Erhöhung der Proportion von den mit einer Fraktur einhergehenden Stürzen und Steigerung der Hüft- bzw. Handgelenkfrakturfrequenz (Pasco *et al.*, 2004).

Bis dato wurden zahlreiche Studien veröffentlicht, die einen positiven Einfluss der Sonnenlichtexposition auf den Vitamin-D-Spiegel deutlich demonstriert haben, sowie auch, dass die renale Calcitriolbiosynthese mit der Anzahl der intakt funktionierenden Nierenglomeruli korreliert und wird demgemäß bei Niereninsuffizienz vermindert. Ein für die geriatrische Population besonders wichtiger Aspekt neben ihrer tendenziell sub-optimalen Sonnenexposition ist ebenso eine reduzierte Effektivität ihrer Vitamin-D-Biosynthese. Die Hautdicke nimmt ab dem 20. Lebensjahr mit fortschreitendem Alter linear ab und es kommt zu einer merklichen Abnahme an 7-Dehydrocholesterol in der Haut, was die altersabhängige Abnahmetendenz der 25-D-Konzentration zum Teil erklären kann (EC-SCF, 2002).

1.2.2.2 Calcitriol und die intestinale Ca-Resorption

Der intestinale epitheliale Ca-Transport beinhaltet sowohl den energieabhängigen, zellvermittelten sättigbaren Aktivprozess, als auch die passive, diffusional-parazelluläre Absorptionswege, welche durch die transepitheliale elektrochemische Gradienten angetrieben werden (Favus *et al.*, 2008). Es ist seit längerer Zeit bekannt, dass Calcitriol spezifisch an einen intrazellulären Rezeptor (VDR) bindet und dadurch eine Singnalkaskade aktiviert mit folgender Expression bestimmter Proteinen, wie z.B. Calbindin, welches mit hoher Affinität Ca bindet und eine Mediatorrolle bei der enterozytären Ca-Resorption spielt (Morley *et al.*, 1992).

Erst später wurden weitere Ca-Resorption-fördernde Mechanismen beschrieben, über die das Calcitriol agieren kann. Es kann beispielsweise die Ca-Kanalexpression hoch regulieren, was zu einer erhöhten Ca-Durchlässigkeit der intestinalen Bürstensaummembran führt (Wood *et al.*, 2001).

Einen weiteren Beitrag liefert das erhöhte Ca-Efflux aus den Enterozyten durch eine Calcitriol-bedingt erhöhte Expression der ATP-abhängigen Ca-Pumpe sowie des Na/Ca-Antiporters an der basolateralen Membran (Wasserman *et al.*, 1992), wobei eine zusätzlich demonstrierte, innerhalb weniger Minuten eintretende Stimulation der Ca-Resorption durch Calcitriol, sogenannte Transcaltachia, auf die physiologische

Relevanz geprüft werden sollte (Wasserman *et al.*, 1995). Zusammengefasst ist zu sagen, dass Calcitriol nach wie vor als ein essentieller Faktor für eine normale Ca-Absorption ist.

1.2.2.3 Calcitriol und die Nebenschilddrüse

Neben der zuvor besprochenen indirekten, via Ca-Konzentration vermittelten Beeinflussung des PTH-Spiegels besitzt Calcitriol noch einen direkten supprimierenden Effekt auf die PTH-Synthese und –Sekretion, indem es die PTH-Gen-Transkription und die Synthese von Prä-pro-PTH-mRNA in der Nebenschilddrüse hemmt (Kuhlmann *et al.*, 2003). In der Nebenschilddrüse bewirkt Calcitriol zusätzlich eine Zunahme von Ca-Sensing-Rezeptoren, während Ca selbst die parathyreoidalen Vitamin-D-Rezeptoren hoch reguliert, wodurch der negative Effekt von Calcitriol und Kalzium auf die PTH-Sekretion augmentiert wird (Bikle *et al.*, 2008). Demzufolge sollte kaum überraschend sein, dass eine PTH-Überproduktion bzw. ein sekundärer Hyperparathyreoidismus in Folge einer D-Hypovitaminose entstehen kann. Das kommt ebenfalls oft in Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz vor, wobei es zu einer reduzierten Calcitriolproduktion und einer Senkung des Serumkalziums kommt, während das Serumphosphat erhöht wird (Nissenson *et al.*, 2008). Somit sind sowohl Vitamin D Mangel als auch eine chronische Niereninsuffizienz mit einem PTH-bedingten vermehrten Knochenabbau assoziiert. Eine Vitamin D Therapie verbessert nicht nur den Vitamin D Status, sondern führt ebenso zu einer Korrektur der sekundären Hyperparathyreoidose, zu einer Senkung des Knochenumsatzes sowie zu einer Steigerung der Knochendichte (Lips, 2001). Alle diese Effekte werden durch additionelle Ca-Einnahme augmentiert. Folglich kommt es zu einer konsequenten Inzidenzsenkung von Hüft- sowie anderen nichtvertebralen Frakturen bei in dieser Hinsicht besonders exponierten Populationen wie z.B. Pflegeheimbewohnern (vgl. ebd.). Auf der anderen Seite bewirkt eine Hypocalcämie-induzierte Hyperparathyreoidose einen Calcitrolanstieg, indem es zu einer Up-Regulierung der renalen 1-Hydroxylase bzw. Down-Regulierung der 24-Hydroxylase kommt (Zhou *et al.*, 2006).

1.2.2.4 Vitamin-D-Optimum und wie kann man es erreichen?

Neben den vielen anderen bekannten Funktionen agiert Vitamin D sowohl indirekt auf dem Level der intestinalen Ca-Absorption, als auch unmittelbar auf dem Level des Knochenumbaus, wobei sowohl Osteoblasten als auch Osteoklasten, im Sinne ihrer Differenzierung und ihrer Funktion entscheidend beeinflusst werden.

Als schon bekannt gilt die Calcitriols Rolle im Immunsystem, Ca- und Knochenmetabolismus, bei der Regulation der Genexpression und somit steht Hormon D in Zusammenhang mit Prävention und Behandlung von Osteoporose, Karzinom, Diabetes und anderen Krankheiten des fortgeschrittenen Alters, inklusiv Muskelschwäche sowie die Stürzen, die mit Knochenbrüchen einhergehen können (Norman *et al.*, 2007). Dass als Vitamin-D-Barometer immer die 25-D- und nicht die 1,25-D-Konzentration herangezogen werden sollte, wird begründet durch unterschiedliche Plasmahalbwertszeiten dieser 2 Formen (25-D: ~2 Wochen vs. 1,25-D: ~4 Stunden), durch unterschiedliche Plasmaspiegel (1,25-D: ~1000x kleiner als 25-D) und, vor allem deswegen, weil bei einer Vitamin-D-Defizienz die Niere durch das konsequent gesteigerte PTH zur Mehrproduktion von 1,25-D stimuliert wird (Holick, 2004). Interessanterweise gab es bisher, abgesehen von den prominenten Meinungen und Vorschlägen, keinen weitergreifenden Konsensus bezüglich des Vitamin-D-Optimalwerts im Blutserum. Einen bedeutenden Schritt in Richtung endgültige Definierung einer Vitamin D Insuffizienz machte 1998 die Studie von Malabanan *et al.*, die eindeutig gezeigt hat, dass für eine adäquate PTH-Suppression eine Mindestkonzentration von 50 nmol/L an 25-D in Blutplasma benötigt werden und, dass bei den niedrigeren 25-D-Konzentrationen als 50 nmol/L das PTH eine Aufstiegtendenz zeige, mit potentiell erhöhter Ca-Mobilisierung aus dem Skelett (Malabanan *et al.*, 1998). Fokussiert wurde dabei die klassische Antwort der Nebenschilddrüse auf einen D-Mangel im Sinne einer verstärkten PTH-Sekretion als Hauptursache des folgenden Knochenkatabolismus. Im Kontrast dazu berichtete Sakuma *et al.* über eine Gruppe von Patienten mit einer Hüftfraktur, von denen 62% eine 25-D-Konzentration <50 nmol/L hatten, während bei 80,6% das PTH im Normbereich waren (Sakuma *et al.*, 2007). Dazu passende Ergebnisse lieferte die Studie von Chapuy *et al.*, bei der PTH-Spiegel die obere normale Grenze erst bei einer 25-D-Konzentration von $\leq 11,3$ nM erreichte (Chapuy *et al.*, 1997), was vermuten lässt, dass die relevanten Knochenabbauprozesse schon im höheren

Normbereich des PTH beginnen/fortschreiten können. Die gleiche Studie zeigte auch die negative Korrelation zwischen PTH und 25-D über einen weiten 25-D-Konzentrationsspektrum, wobei PTH-Level das Plateau erst bei einer 25-D-Konzentration von >78 nM erreichte. Somit wurde dieser 25-D-Bereich als Punkt der 25-D-Entkopplung von PTH als suffizient vorgeschlagen (vgl.ebd.). Das Weiteren wurde das distal-femorale Knochenvolumen signifikant mit 25D- und nicht mit PTH-Level oder 1,25-D korreliert, wobei gezeigt wurde, die renale Antwort auf die mangelnde 25-D Verfügbarkeit sei nicht primär verantwortlich für die Veränderungen der Knochenstruktur (Anderson *et al.*, 2008). Die Ergebnisse dieser Studien sind somit im Einklang bezüglich der Wichtigkeit eines optimalen 25-D-Levels für die normale Knochenhomöostase, nicht aber bezüglich des PTH-Beitrags zu dieser offensichtlich multifaktoriellen Funktion. Dies sollte nicht die unumstrittenen knochenresorptiven PTH-Wirkungen marginalisieren, sondern vielmehr auf die möglichen alternativen Auswirkungen einer 25-D-Insuffizienz hinweisen, die bei den Überlegungen eines optimalen Serum-25-D ebenso berücksichtigt werden sollten. Außerdem deutet die demonstrierte extrarenale Expression von 1-Hydroxylase in vielen Geweben auf weitere mögliche parakrine/autokrine Funktionen des Vitamin D in den Zielzellen hin (Hewison *et al.*, 2007), wodurch die Niere als der klassische Calcitriolproduktionsort bzw. die Menge an dem zirkulierenden 1,25-D gewissermaßen relativiert wird und die Relevanz eines suffizienten 25-D-Spiegels als ein Maß einer Substratverfügbarkeit für die ausreichende Calcitriolproduktion, sowohl in der Niere als auch in vielen anderen Cyp27B1-enthaltenden Zellen, weiter akzentuiert wird.

In diesem Zusammenhang als wichtig hervorzuheben ist die Fähigkeit der humanen Osteoblasten die funktionsfähige 1-Hydroxylase zu exprimieren (Atkins *et al.*, 2007; van Driel *et al.*, 2006), wodurch sie eine gewisse Unabhängigkeit gegenüber dem zirkulierenden 1,25-D zeigen und zwar solange die 25-D- bzw. Substratmenge ausreichend für ihre eigene Calcitriolsynthese ist. Ein weiterer bedeutsamer Aspekt einer 25-D-Suffizienz ist die optimale Ausnützung der in Bevölkerung tendenziell insuffizienten Ca-Zufuhr. Die Studie von Heaney *et al.* zeigte eine signifikante positive Korrelation zwischen 25-D-Spiegel und Ca-Absorptionseffizienz in einer Population postmenopausaler Frauen, wobei die Ca-Absorption das Optimum und Plateau erst bei 25-D Konzentrationen >90 nM erreichte (Heaney *et al.*, 2003). In

dieser Studie zeigte ein Vergleich zweier Gruppen, mit versus ohne Vitamin D Supplementierung, eine um bis zu 65% höhere Ca-Absorptionseffizienz in der Gruppe mit durchschnittlich 86,5 nM, als in der Vergleichsgruppe mit durchschnittlich 50,1 nM 25-D (vgl.ebd.). Anderson et al. untersuchte die Auswirkungen verschiedener 25-D Konzentrationen bei Nagertieren, die mit adäquaten Mengen Ca versorgt worden waren, und zeigte eine starke Assoziation von zirkulierendem 25-D, mit individuell variierenden Konzentrationen zwischen 17 und 147 nM, und dem trabekulären Knochenmineralvolumen in der distal-femorale Metaphyse (Anderson *et al.*, 2008).

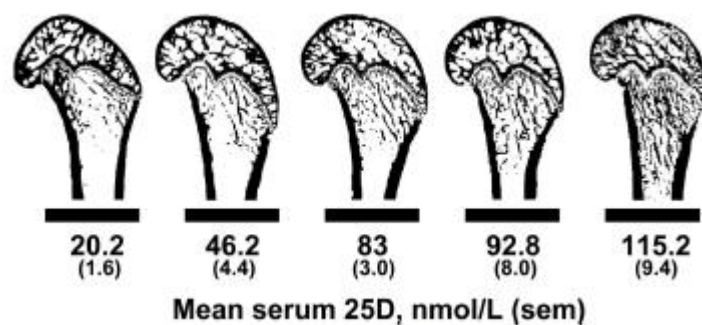
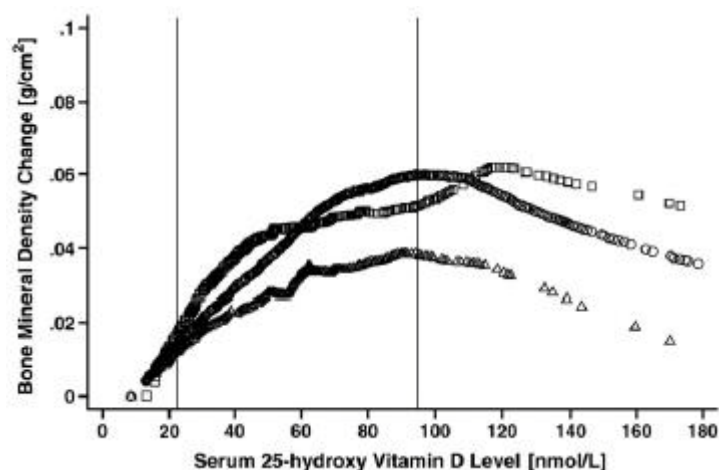


Abb. 5: Auswirkung verschiedener 25-D-Spiegel an der distal-femorale Metaphyse (Anderson *et al.*, 2008)

Die gleiche Studie demonstrierte eine reduzierte Knochenresorption mit einer konsequenten Protektion des Knochenmineralvolumens bei Tieren mit >80 nM 25-D. In der großen Populations-basierten US-Studie von NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*) konnte mit steigendem 25-D-Spiegel eine kontinuierliche Erhöhung der Knochendichte (bei drei verschiedenen Ethnizitäten) sowie eine verbesserte Funktion der unteren Extremitäten demonstriert werden (Bischoff-Ferrari *et al.* 2004; Bischoff-Ferrari *et al.*, 2007):



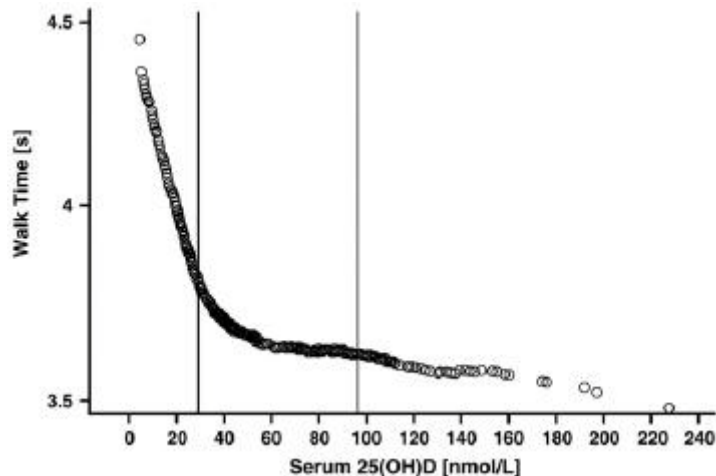


Abb. 6 und Abb. 7: 25-D-Spiegel und Knochenmineraldichte bzw. Funktion der unteren Extremitäten (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2004; Bischoff-Ferrari *et al.*, 2007).

Diesbezüglich am günstigsten zeigte sich bei ≥ 60 jährigen Studienteilnehmer die 25-D-Konzentration zwischen 75 und 100 nM (vgl.ebd.).

In einem weiteren Review der verfügbaren Daten bezüglich der eventuellen Vorteile einer höheren 25-D-Konzentration konnten tatsächlich mehrere Studien identifiziert werden, die eindeutig gezeigt haben, dass eine 25-D-Konzentration von ≥ 75 nM die Vorteile mit einem signifikanten allgemeinen Gesundheitspotential haben könnte (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2007). Folgende Argumente wurden dabei zugunsten einer 25-D-Konzentration von ≥ 75 nM angegeben:

- 4-5 % höhere Knochendichte bei jüngeren und älteren Erwachsenen,
- 4-6 % bessere Funktion unterer Extremitäten,
- Reduktion der Hüft- sowie non-vertebralen Frakturen um etwa 25%,
- Reduktion der Karzinominzidenz um 17%,
- Senkung der Karzinommortalität um etwa ein Drittel (vgl.ebd.).

Eine weitere Analyse des NHANES III-Kollektivs zeigte in einer Kohorte von ≥ 65 jährigen Kaukasiern ein signifikant reduziertes Hüftfrakturrisiko bei einem leicht über 60 nM ansteigenden 25-D-Spiegel, das auch nach einer Anpassung für einige relevante Störvariablen signifikant blieb (Looker *et al.*, 2008).

In einer gemeinsamen Anstrengung einen optimalen Vitamin D Status für das Skelett abzuschätzen und zu definieren einigte sich der Expertenkreis in Dawson-Hughes *et al.*, dass die optimale 25-D-Konzentration zwischen 50 und 80 nM sein sollte, wobei 5 von 6 Experten der Meinung waren, die 70-80 nM seien optimal, wofür eine tägliche Einnahme von mindestens 800-1000 IE Vitamin D₃ benötigt wird (Dawson-

Hughes *et al.*, 2005). In einem Kollektiv von 70-80 jährigen australischen Frauen untersuchte eine Studie von Zhu *et al.* die Auswirkungen einer fünfjährigen Supplementierung mit 1200 mg/d Kalzium, mit oder ohne 1000 IE/d Vitamin D, im Vergleich mit Placebo. Die Endergebnisse bestätigten, dass die anfängliche Knochendichte-konservierende Auswirkungen, die nach dem ersten Jahr sowohl in Kalzium- als auch in der Ca/D-Gruppe demonstriert worden sind, nach 3 bzw. 5 Jahren nur noch in der Ca/D-Gruppe signifikant blieben, wodurch folglich die langfristig günstige Auswirkungen dieser Supplementkombination auf die Knochendichte und den Knochenumsatz bei älteren Frauen bestätigt werden konnten (Zhu *et al.*, 2008). Eine Metaanalyse von randomisiert-kontrollierten Studien demonstrierte eine eindeutige Überlegenheit einer Supplementierung mit 700-800 IE D₃/Tag im Vergleich mit 400 IE D₃/Tag mit 26% bzw. 23% Risikoreduktion einer Schenkelhals- bzw. non-vertebralen Fraktur bei der höher supplementierten Gruppe, wobei 400 IE D₃ täglich das Frakturrisiko nicht senken konnten (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2005). Im Resümee dieser Metaanalyse wurde das 25-D-Spiegel von 100 nM mit einer optimalen Frakturprävention assoziiert, wobei nicht ausgeschlossen werden konnte, dass die Populationen mit einem niedrigen 25-D-Grundspiegel mehr als 700-800 IE/d benötigen würden, damit sie sich in Richtung optimaler Frakturschutz bewegen können. An dieser Stelle soll auf die für Österreich, Deutschland und Schweiz von DACH entworfene Empfehlungen bezüglich des Tagesbedarfs an Vitamin D hingewiesen werden: Die offizielle Empfehlung lautet 10 µg bzw. 400 IE pro Tag für ≥65 Jährige, wobei allerdings die tägliche Menge von 15-20 µg bzw. 600-800 IE für >70 Jährige als möglich vorteilhaft angegeben wurde (DACH, 2002). Es scheint plausibel zu sein, dass die hierbei offiziell empfohlene Vitamin D Mengen noch ausreichen würden, um eine Osteomalazie zu verhindern. Es sind jedoch mittlerweile viele weitere mit einer Vitamin-D-Insuffizienz assoziierte und, zum Teil, schwerwiegende klinische Outcomes bekannt geworden, für deren Risikominimierung eine kräftige Erhöhung von derzeitig gültigen DACH-Empfehlungen notwendig wäre. Im Jahr 2005 wurden Dietary Guidelines for Americans publiziert, wobei die 25-D-Spiegel von 80 nM als möglich optimal knochenprotektiv angegeben wurde und es wurde konsequent eine Empfehlung von wesentlich höheren Tagesdosen von Vitamin D (1000 IE/d) für die Personen mit einem hohen Risiko für einen Vitamin D-Mangel gegeben, wie z.B. ältere Menschen

bzw. Menschen mit dunkler Hautfarbe, sowie „an das Haus gefesselten“ Individuen (Dietary Guidelines for Americans, 2005).

In einer umfassenden Auseinandersetzung mit der aktuellen Datenlage zur Sicherheit und Effektivität von Vitamin D wurde von Cranney et al. ein systematischer Review der in multiplen Datenbanken verfügbaren Daten durchgeführt, wobei 167 relevante klinische Studien identifiziert und untersucht worden sind (Cranney *et al.*, 2007).

Unter anderem wurden dabei 17 RCT analysiert, an den hauptsächlich postmenopausale Frauen teilgenommen haben, wobei eine glaubwürdige Korrelation zwischen der Ca/Vitamin-D-Supplementierung und der geringfügigen Knochendichtezunahme an mehreren Körperregionen gemessen werden konnte. Darunter zeigten 4 Studien eine signifikante Frakturrisikoreduktion in Verbindung mit einem 25-D-Spiegel von ≥ 74 nM [OR 0,73 (95% CI 0,63-0,85)] im Vergleich mit einer nicht signifikanten Frakturrisikoreduktion in Studien, deren 25-D-Endspiegel < 74 nM war (vgl.ebd.). Des Weiteren konnte die Metaanalyse von 44 Studien eine signifikante Assoziation zwischen den täglich supplementierten D₃-Dosen und der 25-D-Konzentration im Blut demonstrieren ($p=0,042$), wobei für jede zusätzlich supplementierte D₃-IE die 25-D-Konzentration durchschnittlich um 0,016 nM anstieg (vgl.ebd.).

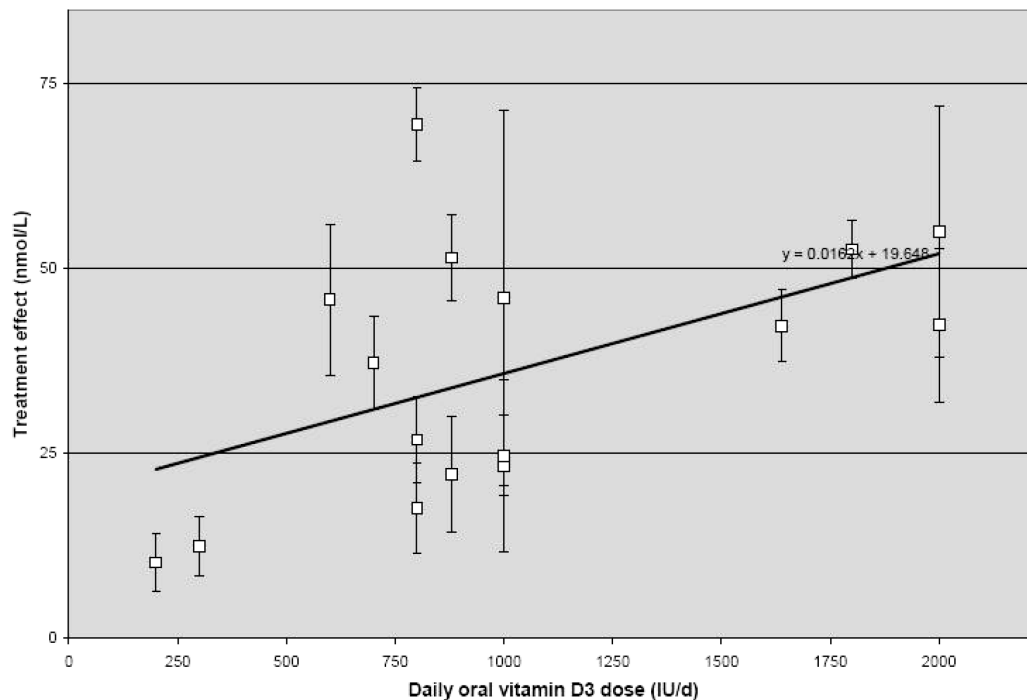


Abb.8: Vitamin-D-Dosis und 25-D-Spiegel (Cranney *et al.*, 2007)

Die Metaregression der Studienergebnisse machte die Abschätzung möglich: die 100 IE D₃/d seien einem 25-D-Anstieg von 1-2 nM äquivalent, was impliziert, dass die 400-800 IE/d für die Prävention einer D-Insuffizienz bei den diesbezüglich prädisponierten Individuen möglicherweise inadäquat sind (Cranney *et al.*, 2007). In einer ähnlichen Analyse wurden die frakturpräventive Konzentration von 74 nM mit 700-800 IE/d nur in der Population mit Anfangskonzentration >44 nM erreichbar, während alle diejenigen mit 25-D <44 nM wahrscheinlich eine höhere Tagesdosis gebraucht hätten, um denselben knochenprotektiven Effekt zu erzielen (Bischoff-Ferrari, 2007). Eine von Aloia *et al.* durchgeführte Studie mit gesunden Erwachsenen hatte als Ziel, die zur Anhebung bzw. Aufrechterhaltung des 25-D-Levels von >80-140 nM notwendige Dosis an D₃-Supplement zu bestimmen bzw. daraus ein mathematisches Modell zu erarbeiten, im Sinne einer möglichen Vorhersage der Dosis-Wirkungs-Beziehungen für Vitamin D in einer größeren Population. Eine Projektion ihrer Studienergebnisse in die NHANES III-Population ergab eine Abschätzung, dass diejenigen Studienteilnehmer mit einer 25-D-Basislevel <55 nM bzw. diejenigen mit >55 nM eine Tagesdosis von, respektiv, 5000 IE bzw. 3800 IE benötigen würden, um den optimalen 25-D-Konzentrationsbereich aufrechtzuerhalten (Aloia *et al.*, 2008). Zur Behandlung einer Vitamin D Defizienz schlägt Holick *et al.* 50000 IE D₂ oder D₃ einmal pro Woche für eine Dauer von 8 Wochen vor (Holick *et al.*, 2008), wodurch der suffiziente 25-D-Spiegel von etwa 75 nM erreicht werden konnte (Malabanan *et al.*, 1998). Um danach den 25-D-Spiegel auf ausreichendem Niveau aufrechtzuerhalten, sollten 50000 IE D jede zweite Woche eingenommen ausreichend sein (Holick, 2007). Umgerechnet wären das etwa 7000 IE/d 8 Wochen lang für die Behandlung der Vitamin D-Defizienz und etwa 3500 IE/d für die Aufrechterhaltung des optimalen 25-D-Levels, was in einer Größenordnung der zuvor erwähnten Abschätzung von Aloia *et al.* liegt. In einer randomisiert-kontrollierten Studie von Vieth *et al.* wurden die zwei Gruppen, 1000 IE/Tag versus 4000 IE/Tag Vitamin D, miteinander verglichen, wobei nach einer 2-5 Monate andauernden Supplementierung nur 35% von der 1000-IE-Gruppe das Cut-off von ≥ 75 nM erreichten, während es in der 4000-IE-Gruppe immerhin 88% waren, die diesen Cut-off-Wert erreichten, mit einer Plateausierung des 25-D-Spiegels auf durchschnittlich 96 nM in der Gruppe mit 4000 IE/Tag (Vieth *et al.*, 2001).

In der von österreichischen Bundesministerium für Gesundheit entworfenen Broschüre "Gesund ins hohe Alter" - Broschüre 75 plus werden Tagesdosen von 800-1200 IE Vitamin D zusätzlich zu 1000 bis 1200 mg Kalzium für ältere Menschen empfohlen, während jedoch in der "Mit Schwung in die reifen Jahre" - Broschüre 60 plus keine Empfehlungen bezüglich Vitamin D-Supplementierung zu finden sind (<http://www.gesundheitsministerium.at/cms/site/standard.html?channel=CH0777&doc=CMS1201520486131>, zugegriffen am 2. Februar 2009).

Im Konsensus-Statement Osteoporose 75+ vom Jahr 2007 war unter anderem die Rede von einer Vitamin D Supplementierung mit 800 IE/d als Standard ab dem 60. Lebensjahr und zwar nicht nur im Rahmen einer Osteoporosetherapie, sondern vor allem in Sinne ihrer Prophylaxe. Des weiteren wurde darauf hingewiesen, dass ein sehr niedriger 25-D-Startwert (<30 nM) einer noch höheren Dosierung von 1000-1500 IE/d bedarf und das die geschätzten 80% der Altersheimpatienten in Österreich, welche einen hochgradigen Vitamin D Mangel aufweisen (<25 nM), zumindest 2000 IE/d benötigen (Bischoff-Ferrari H, 2007a).

Im Jahr 2007 wurden die Ergebnisse des 13th Vitamin D Workshops publiziert, wobei 334 Wissenschaftler aus 23 Länder, unter anderem, zu folgenden Beschlüssen gekommen sind:

- Etwa $\frac{1}{2}$ bzw. $\frac{2}{3}$ der älteren Menschen in Nordamerika bzw. der Rest der Welt bekommen nicht genug Vitamin D, um eine gesunde Knochendichte aufrechtzuerhalten und das Frakturrisiko zu reduzieren,
- Vitamin D Insuffizienz senkt zusätzlich die Muskelkraft und steigert das Sturzrisiko,
- Vitamin D reiche Ernährung löst bei Mehrheit der Erwachsenen dieses Problem nicht,
- Aktuelle Richtlinien bezüglich des Vitamin D Bedarfs sind in allen Ländern zu niedrig angesetzt und reflektieren nicht die vielen wissenschaftlichen Fortschritte der letzten 10 Jahre,
- Die Blutkonzentration des Vitamin D sollte mindestens 50 nM erreichen und hoffentlich über diese niedrigst-zuerstrebende Konzentration hinausgehen (Generalkonsens),
- Die aktuelle obere Grenze für die sichere Vitamin D-Aufnahme (Upper Level of Intake) von 2000 IE/Tag sollte anhand reichlich vorhandenen Daten re-

evaluiert bzw. erhöht werden, damit weitere dringend erforderliche klinische Studien zur Evaluierung der höheren Vitamin D Dosen ermöglicht werden (Norman *et al.*, 2007).

1.2.2.5 Wie viel Vitamin D ist zu viel?

Um diese Frage nachgehen zu können, müsste zuerst ein „25-D-Normbereich“ definiert werden, damit über die bekannten Dosis-Wirkungs-Beziehungen auf eine konkrete Vitamin D Menge geschlossen werden könnte. Allerdings wird dies durch die gegenwärtige Abwesenheit eines solchen Generalkonsensus um einiges behindert, trotz der in jüngster Zeit sich immer weiter verdichtenden Hinweise bezüglich Effektivität und Sicherheit einer Vitamin D Supplementierung.

Da bekanntlich der Sonnenschein bzw. die UVB-Strahlung für den Hauptteil an Vitamin D im Körper verantwortlich ist, ist logischerweise die mangelnde Sonnenexposition ein primärer Grund der D-Hypovitaminose. Im Sinne der Bestimmung eines Vitamin-D-Normalbereichs wurde versucht, die Menge des „auf natürlichem Wege“ verfügbaren Vitamin D zu prüfen, denn nur so könnte man eine substantielle Vorstellung darüber bekommen, was eine Sonnenscheinabstinenz auf den körperlichen Vitamin-D-Pool bewirkt.

So wurden bei den im Freien arbeitenden Menschen typische 25-D-Konzentrationen zwischen 120 und 200 nM dokumentiert (Heaney, 2008), manchmal auch >200 nM (Barger-Lux *et al.*, 2002; Vieth, 1999). Den aktuellen Schätzungen zur Folge ergibt eine UVB-Licht-Exposition in der Größenordnung einer minimalen Erythemschwellendosis (MED), was ungefähr der fünfzehnminütigen Vollkörper-Sonnenexposition einer hellhäutigen Person im Juli entspricht, ein Vitamin-D-Äquivalent von 10000-20000 IE, ohne dass dabei je eine mit der Sonnenexposition assoziierte Vitamin-D-Intoxikation gemeldet worden ist (Heaney, 2008). Eine absorbierte Menge von ungefähr 0,5 MED der UVB-Strahlung, wie nach einer etwa 5-10 Minuten andauernden direkten Sonnenexposition von Händen und Füßen – in Abhängigkeit von der Tages- und Jahreszeit, geografischer Breite sowie der Hautempfindlichkeit – liefert dem Körper etwa 3000 IE (Holick, 2007). Vieth identifizierte mehrere Studien, die das Konzept unterstützen: eine Vollkörper-Sonnenexposition kann einer oralen Einnahme von 10000 IE äquivalent sein (Vieth,

1999). Bei der Studie von Barger-Lux et al. wurde in einer Gruppe von gesunden Männern, die ein Sommer lang extensive Freiluft-Aktivitäten gehabt haben, eine durchschnittliche 25-D-Konzentrationsdifferenz von 49 nM zwischen einer Spätsommer- und einer folgenden Spätwintermessung festgestellt, wobei ihre sommerliche Sonnenexposition einer geschätzten zusätzlichen Vitamin-D-Supplementierung mit 2800 IE/d äquivalent war. Nichtsdestotrotz hatten bei der Spätwintermessung etwa 10% der Studienteilnehmer einen 25-D-Spiegel <50 nM und etwa 50% war mit weniger als 75 nM (Barger-Lux *et al.*, 2002).

Eine Studie von Dlugos et al. beschäftigte sich mit den Auswirkungen einer totalen Sonnenlicht-Deprivation in einer U-Bootsmannschaft, die 68 Tage lang im Einsatz war, wobei jegliche UVB-Licht-Exposition für die ganze Einsatzdauer ausgeschlossen war. Es wurden die relevante physiologische Parameter vor und nach dem Einsatz bestimmt und so fand man am Ende eine durchschnittlich um 30 nM reduzierte 25-D-Konzentration, was einer täglichen 25-D-Abnahme von 0,441 nM entspricht, und das, obwohl ihre „Standard-US-Navy“-Diät auch die Vitamin-D-angereicherte Nahrungsmittel enthalten hat. Dokumentiert wurde dabei auch ein durchschnittlicher PTH-Anstieg von 22 auf 30 pg/ml sowie ein Osteocalcinanstieg von 2,7 auf 3,3 ng/ml, während die 1,25-D-Spiegel unverändert war (Dlugos *et al.*, 1995). Vieth projizierte die Ergebnisse anderer Vitamin-D-Studien auf die zuvor erwähnte U-Bootsmannschaft und stellte dabei fest, dass die Matrosen zwischen 400 und 1000 IE/Tag Vitamin D benötigen würden, um ihren 25-D-Initialspiegel aufrechtzuerhalten, bzw. etwa 2000 IE/Tag für einen optimalen 25-D-Level, wobei nicht ausgeschlossen werden konnte, dass dabei der reale Vitamin-D-Bedarf unterschätzt sei, weil zu dem Zeitpunkt keine Vitamin-D-Supplementierungsstudien unter absolutem UVB-Licht-Ausschluss durchgeführt worden waren (Vieth, 1999). Im Jahr 2002 wurde der Vitamin-D-Upper-Level seitens des Scientific Committee on Food der europäischen Kommission auf 2000 IE/Tag gesetzt, was auf einer limitierten Anzahl derzeitig verfügbarer und teilweise einander widersprechender klinischer Studien zur Vitamin-D-Sicherheit begründet war (EC-SCF, 2002). Das eine solche Empfehlung mit der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage nicht kompatibel bzw. diesbezüglich zu restriktiv ist, sind sich mittlerweile größere wissenschaftliche Kreise einig (Hathcock *et al.*, 2007; Norman *et al.*, 2007).

In folgender Abbildung wurden die Ergebnisse der vom Vieth durchgeführten systematischen Analyse von Vitamin-D-Studien graphisch dargestellt, wobei die 25-D-Konzentrationsantwort auf unterschiedliche Dosierungsregimes in Form einer Kurve sichtbar ist und die einzelnen mit Toxizität assoziierten Werte mit „X“ symbolisiert sind:

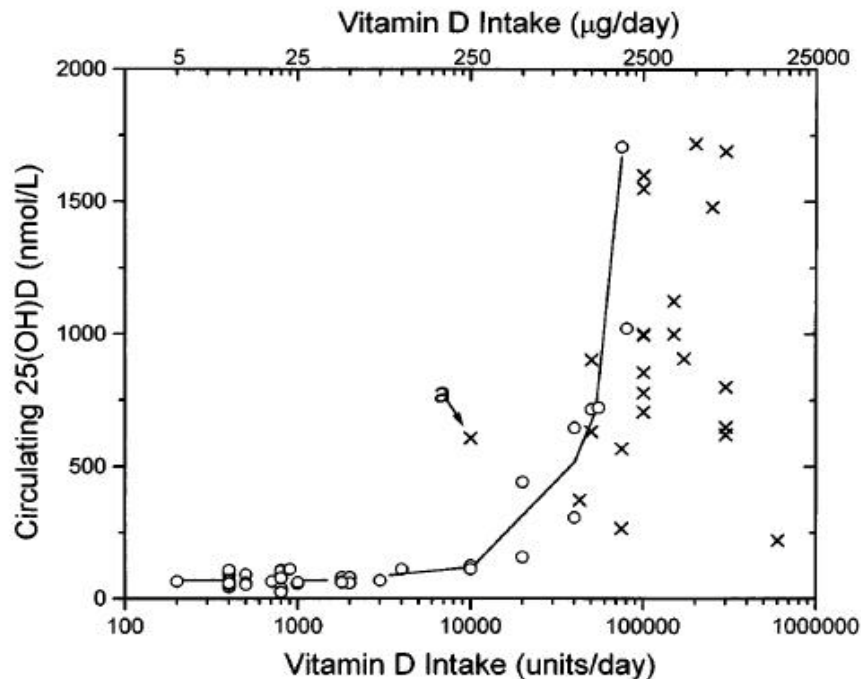


Abb.9: Vitamin-D-Dosis und Toxizität (Vieth, 1999).

Der in Grafik mit dem Pfeil bezeichnete Wert repräsentiert die niedrigste mit einer Hyperkalzämie assoziierte Dosis, die aber ein Ausreißer sein sollte, weil es sich dabei um eine einmalige Monatsdosis von 300000 IE handelte und nicht 10000 IE/Tag (Vieth, 1999).

In einem umfassenden Review von sämtlichen relevanten gut angelegten, humanen, klinischen Studien wurde von Hathcock et al. versucht, das Vitamin-D-Risiko gemäß der aktualisierten Datenlage zu reevaluieren, um daraus einen revidierten sicheren Upper-Intake-Level ableiten zu können. Die dabei analysierten, gut ausgeführten klinischen Studien mit bis zu 50000 IE Vitamin-D/Tag lieferten keinerlei Hinweise, weder auf eine konsistente und reproduzierbare Hyperkalzämie, noch auf sonstige Vitamin-D-Nebenwirkungen. Wegen der begrenzten Studiendauer oder sonstiger Einschränkungen im Studiendesign wurden die Studien mit Vitamin-D-Tagesdosen von 50000, 18000 und 12840 IE, obwohl sie nebenwirkungsfrei verliefen, nicht als NOAEL (No Observed Adverse Effect Level bzw. die höchste toxikologisch noch

unbedenkliche Dosis) gewählt. Sowohl die generelle Abwesenheit von Nebenwirkungen und das aussagekräftige Studiendesign von analysierten Studien mit 10000 IE Vitamin D/Tag, als auch das Ausbleiben der Nebenwirkungen in Studien mit höher und niedriger dosiertem Vitamin D führte zu einem konklusiven Vorschlag, die 10000 IE Vitamin D/Tag seien dem NOAEL bzw. UL gleichzusetzen (Hathcock *et al.*, 2007).

An dieser Stelle auch zu erwähnen sind die Einzelberichte über zwei betagte Frauen, die über neun Monate 50000 IE D₂ täglich eingenommen haben und deren 25-D-Spiegel auf respektiv 500 und 602,5 nM gestiegen war. Interessanterweise gab es bei keiner von ihnen weder klinische Beweise einer Vitamin-D-Intoxikation, noch einer Hyperkalzämie (McKiernan *et al.*, 2008).

1.2.3 Skelettfolgen der chronischen Niereninsuffizienz

1.2.3.1 CNI: Definition und Prävalenz

Die chronische Niereninsuffizienz repräsentiert ein globales Phänomen im Bezug auf ihre hohe Prävalenz, ihre steigende Inzidenz sowie ein generell insuffizientes öffentliches Bewusstsein für die Problematik. Die allgemeine CNI-Prävalenz stieg bei einem repräsentativen Anteil von ≥ 20 jährigen US-AmerikanerInnen im Zeitraum zwischen 1988-1994 und 1999-2004 von 10% zu 13% an (Coresh *et al.*, 2007).

In einer Analogie zu Osteoporose und der altersbedingten Abnahme der Knochendichte nimmt auch die Nierenfunktion mit fortschreitendem Alter ab, was sich als eine Senkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bemerkbar macht. Es wird angenommen, dass ab einem gewissen Alter zwischen 40 und 50 Jahre die GFR durchschnittlich um etwa 1 ml/min/Jahr abnimmt.

GFR bzw. das von allen Glomeruli pro Zeiteinheit filtrierte Flüssigkeitsvolumen wird somit, als die übergeordnete Nierenfunktion, zu einem Parameter zur Abschätzung des Nierenstatus. Da sich die Methoden der direkten GFR-Messung als kompliziert und kostspielig erwiesen haben, wurden dazu mehrere mathematische Methoden entwickelt, über die man indirekt über den Kreatininspiegel im Blut die GFR bzw. Kreatinin-Clearance (CrCl) abschätzen kann. Die zwei gängigsten und

auch in NKF K/DOQI-Guidelines empfohlenen Abschätzungsmethoden sind die *The Modification of Diet in Renal Disease Study*- bzw. *MDRD-Formel* für GFR, sowie *Cockcroft-Gault-Formel* für CrCl. Die Notwendigkeit dieser Umrechnungen ergab sich aus der Tatsache, dass die Kreatininkonzentration für sich keinen objektiven Hinweis im Bezug auf die individuelle Nierenfunktion liefern kann, ohne dass gewisse Anpassungen im Bezug auf individuelle Körpermerkmale, Alter und Geschlecht unternommen werden.

Bei der vereinfachten MDRD-Formel werden Alter, Geschlecht und die Rasse in die Rechnung miteinbezogen:

$$\text{eGFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times [\text{S-Krea}]^{-1.154} \times [\text{Alter}]^{-0.203} \times [0.742 \text{ bei Frauen}] \times [1.212 \text{ bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe}] \text{ (Levey et al., 1999).}$$

Die Cockcroft-Gault-Formel berücksichtigt Alter und Körpergewicht:

$$\text{CrCl (ml/min)} = [(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht}] / [72 \times \text{S-Krea (mg/dl)}] \times [0,85 \text{ bei Frauen}] \text{ (Cockcroft et al., 1976).}$$

Ein direkter Vergleich dieser zwei Formel in Punkto Genauigkeit der Vorhersage zeigte eine gewisse Überlegenheit der MDRD-Formel bei CNI-Patienten mit GFR <60 ml/min/1,73m² sowie bei CNI-Patienten mit Diabetes mellitus, während die CG-Formel in der Nieren-Donoren Gruppe genauer war (Poggio et al., 2005).

Die chronische Niereninsuffizienz wird von National Kidney Foundation (NKF) als eine länger als drei Monate andauernde Senkung der glomerulären Filtrationsrate unter 60 ml/min/1,73m² definiert, wobei je nach GFR 5 Stadien unterschieden werden:

1. GFR >90 ml/min/1,73m² (Normal),
 2. GFR: 60-89 ml/min/1,73m² (leichte Nierenfunktionseinschränkung),
 3. GFR: 30-59 ml/min/1,73m² (mittelschwere Nierenfunktionseinschränkung),
 4. GFR: 15-29 ml/min/1,73m² (schwere Nierenfunktionseinschränkung) und
 5. GFR <15 ml/min/1,73m² (terminale Niereninsuffizienz, Nierenversagen)
- (National Kidney Foundation, 2002).

Zhang et al. analysierte die bisher veröffentlichten Studien zur globalen Prävalenz der CNI und fand, unter anderem, 4 Studien, die diese Problematik, unter Anwendung der MDRD-Formel, bei den Populationen von über 64 Jährigen

untersucht haben. Grafisch dargestellt wurden ihre Ergebnisse in folgender Abbildung:

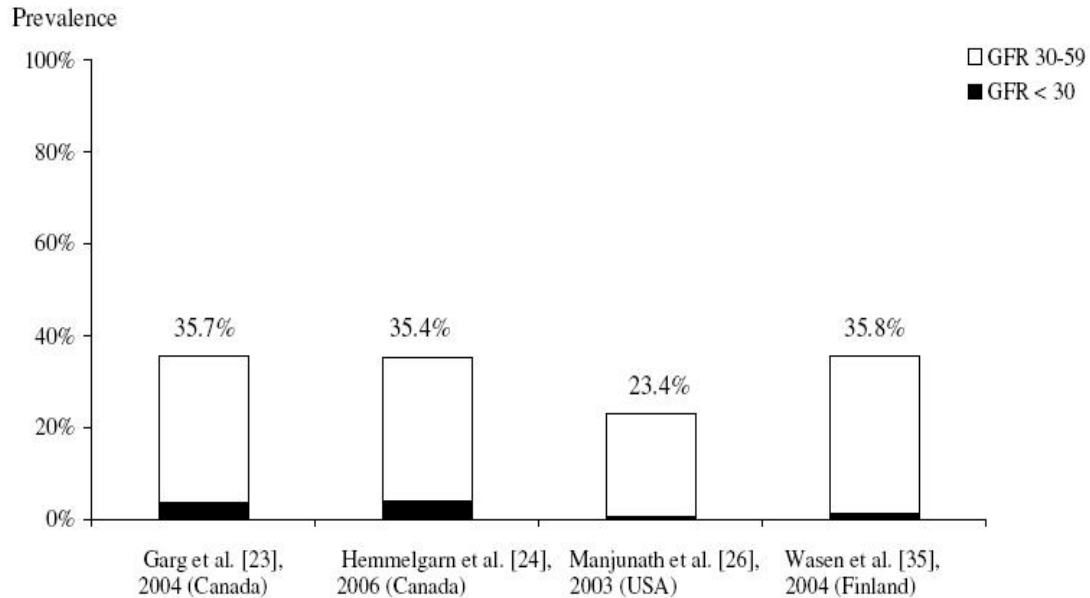


Abb.10: CNI-Prävalenz bei ≥ 64 -Jährigen (Zhang *et al.*, 2008)

Da die durchschnittliche GFR bei gesunden Menschen auf etwa 120 ml/min/1,73m² geschätzt wird, heißt es, dass bei der chronischen Niereninsuffizienz die Nierenfunktion um mindestens 50% abnehme, was bei etwa jeden dritten über 64 jährigen Patient der Fall sein könnte. Nun stellt sich die Frage, welche Konsequenzen hat dies für jene Patienten im Bezug auf Knochenmineralhaushalt bzw. Pharmakotherapie mit vorwiegend renal zu eliminierenden Pharmazeutika, die eventuell ein knochenschädigendes Potential haben?

1.2.3.2 Osteopathie bzw. Osteodystrophie in Folge von CNI

Als ein Hauptproduktionsort für Calcitriol beeinflusst die Niere die PTH-Sekretion der Nebenschilddrüse, welche aber auch selbst ein Zielorgan für das PTH ist und sich folglich entscheidend an der Knochenmineralregulation beteiligt. Die durch PTH-geförderte renale Phosphat-Exkretion ist ein weiterer wichtiger Aspekt der Aufrechterhaltung einer normalen Knochenmineralhomöostase. Für die bei der CNI regelmäßig vorkommenden vermehrten Phosphatretenion besitzt der Körper somit einen gewissen adaptiven Mechanismus, welcher aber mit einer konsequent steigenden Phosphatbelastung infolge der progressiven CNI maladaptiv werden

kann. Die klassische trade-off Hypothese besagt, dass die Prävention einer Hyperphosphatämie bei CNI auf Kosten eines Hyperparathyreoidismus bzw. eines niedrigen Calcitriollevels geht (Fukagawa *et al.*, 2006).

Eine Hyperphosphatämie stimuliert die PTH-Sekretion sowohl direkt, als auch indirekt, über einen konsequent gesenkten Kalziumspiegel, sowie über eine direkte Suppression von 1,25-(OH)₂ D₃-Synthese. Neben dem PTH steigt bei einer Hyperphosphatämie auch das Phosphatexkretion-fördernde FGF-23, welches seinerseits die Calcitriolsynthese unterdrückt (Shimada *et al.*, 2001; Yamazaki *et al.*, 2008) und somit, im Nettoeffekt, die PTH-Sekretion weiter anhebt, was als ein kritischer Schritt bei der Entstehung eines sekundären Hyperparathyreoidismus bei einer CNI angesehen wird (Fukagawa *et al.*, 2006).

Eine nachweislich starke Stimulation der ossären FGF-23-Produktion durch 1,25-D demonstrierte die Existenz eines Feedback-Loops zwischen Phosphat, 1,25-D und FGF-23 als Teil einer hormonellen Niere-Darm-Knochen Achse, die vermutlich eine Schlüsselrolle in der Phosphathomöostase spielt (Kolek *et al.*, 2005). Dies lässt vermuten, dass eine 1,25-D-Reduzierung, wie bei einer fortgeschrittenen CNI oder infolge einer 25-D-Insuffizienz, zu Exazerbation einer Hyperphosphatämie führen könnte, was eine additionelle Suppression des renalen Cyp27B1 hervorrufen würde. Eine charakteristische Erscheinung in weiterer Progression einer CNI ist eine Zellproliferation mit einer Hyperplasie der Nebenschilddrüse. Sowohl bei primären, als auch bei sekundären HPT, wurde zusätzlich eine Down-Regulation der Ca-Sensing-Rezeptoren der hyperplastischen NSD demonstriert (Gogusev *et al.*, 1997). Eine schnelle Resistenzentwicklung des Skeletts zur kalzämischen PTH-Aktion wurde in akut-uremischen Bedingungen beschrieben (Massry *et al.*, 1976), als ein weiterer maladaptiver Stimulus zur vermehrten PTH-Expression.

Es ist ebenfalls bekannt, dass sowohl uremische Tiere als auch Patienten mit CNI eine verringerte Dichte an VDR, sowie eine geringere Affinität dieser Rezeptoren für Vitamin D aufweisen (Kuhlmann *et al.*, 2003), was ironischerweise bedeutet, dass für seine gleichbleibende Wirkung in diesem Fall noch mehr Calcitriol benötigt wird. Die auffälligen Auswirkungen einer CNI auf den Knochenhaushalt sollten folglich nicht überraschen.

Im Jahr 2003 wurde von der NKF der Begriff *renal Osteodystrophy* (ROD) definiert als: „*A constellation of bone disorders present or exacerbated by chronic kidney disease that lead to bone fragility and fractures, abnormal mineral metabolism, and extraskelletal manifestations*“ (Moe *et al.*, 2004).

Da sich diese Definition international nicht durchsetzen konnte, wurde 2005 von der K-DIGO ein weiterer Begriff vorgeschlagen: *Chronic kidney disease-Mineral and Bone Disorder* (CKD-MBD), welcher folgendermaßen definiert worden ist:

„*A systemic disorder of mineral and bone metabolism due to CKD manifested by either one or a combination of the following:*

- *Abnormalities of calcium, phosphorus, PTH, or vitamin D metabolism,*
- *Abnormalities in bone turnover, mineralization, volume, linear growth, or strength,*
- *Vascular or other soft tissue calcification“ ,*

wobei die ROD seither lediglich die morphologischen Knochenveränderungen bei den CNI-Patienten umfassen sollte, als einen Teilaspekt dieser systemischen Störung (Moe *et al.*, 2006).

Wie bereits erwähnt, sind die physiologischen Mechanismen, über die das Skelettsystem mit dem Nierensystem interagiert, vielfältig und miteinander verflochten. Daraus ergeben sich verschiedene klinische Bilder, je nachdem, wie stark die einzelnen Mechanismen von der Grunderkrankung beeinflusst werden.

Die Wichtigkeit einer intakten Nierenfunktion für die Knochengesundheit wird aus verschiedenen morphologisch-histologischen Knochenveränderungen bei einer chronischen Niereninsuffizienz ersichtlich, die man unter dem Überbegriff - renale Osteopathie bzw. renale Osteodystrophie (ROD) kennt. Hierunter fallen prinzipiell drei bzw. vier verschiedene Krankheitsentitäten:

- Ostitis fibrosa,
- Osteomalazie (Low-Turnover-Osteopathie),
- aplastische Knochenerkrankung (dead-bone disease) sowie
- gemischte Störungen (Kuhlmann *et al.*, 2003).

Osteitis fibrosa ist die bei einer CNI am häufigsten auftretende Knochenmineralisationsstörung, die als eine Komplikation des dabei auftretenden sekundären Hyperparathyreoidismus entsteht und zu einer Erweichung bzw. Deformierung der Knochen führen kann. Die durch einen chronisch erhöhten PTH-

Spiegel konsequent verstärkten Knochenumbauprozesse (High-Turnover) beinhalten sowohl eine Knochenresorptionsförderung, mit Osteoklastenaktivierung, als auch eine gleichzeitige Knochenaufbaustimulierung, mit Aufstockung und Aktivierung der Osteoblasten (Lerma, 2007). Die klassische Manifestierung eines sekundären Hyperparathyreoidismus auf den Knochen ist eine vermehrte Resorption im kortikalen Bereich mit signifikanter Reduzierung der Knochenmineraldichte, während im trabekulären Bereich ein vermehrter Knochenaufbau stattfindet, wodurch es zu sklerotischen Knochenverdickungen kommen kann (Moe *et al.*, 2006). Das erklärt die Erscheinung, dass bei dem sHPT die Knochendichteabnahme verschiedene Skelettregionen im unterschiedlichen Ausmaß betrifft - je nach dem Kortikalis/Spongiosa-Verhältnis der Knochen. Dies wurde durch die DXA-Knochendichtemessung bei einem Hyperparathyreoidismus bestätigt, indem größere BMD-Abnahmen im distalen Radius als in den Wirbelkörpern demonstriert worden sind (Chen *et al.*, 2003). In einer neueren Studie von Holzer *et al.* konnte deutlich gezeigt werden, dass der Knochenverlust im trabekulären Bereich – verglichen mit Kortikalis – nur marginale Auswirkungen auf die Fragilität des Oberschenkelhalses hat (Holzer *et al.*, 2009), was eine möglich wesentliche Knochensensitivität auf die Kortikalis-Verluste ahnen lässt. Mittels *peripheral quantitative computed tomography*, die zusätzlich eine Differenzierung zwischen Spongiosa und Kortikalis erlaubt, zeigte Chen *et al.* allerdings eine – Hyperparathyreoidismus bedingt – signifikante BMD-Reduktion auch im trabekulären Bereich (Chen *et al.*, 2003). In solchen Fällen verliert die klassische Knochendichtemessung ihre Aussagekraft im Bezug auf die Abschätzung des Knochenrisikos und eine Knochenbiopsie wird somit zur einzig sicheren Differenzierungsalternative der möglichen Knochenstörungen.

Im Unterschied zu Ostitis fibrosa ist Osteomalazie eine Low-Turnover-Osteopathie, die durch eine generalisierte Zunahme an schlecht mineralisiertem Osteoid charakterisiert ist. Eine Gemeinsamkeit dieser zwei Entitäten, die bei erwähnten gemischten Formen auch nebeneinander auftreten können, ist die vermehrte Resorption der kortikalen Knochen (Schober *et al.*, 1998).

Aplastische Knochenerkrankung (adynamic bone disease) ist charakterisiert durch einen niedrig-normalen PTH-Spiegel und das daraus folgende herabgesetzte Knochenurnover. Der geschätzte Prävalenzbereich der ABD im 3. und 4. Stadium der CNI beträgt 5-40%, im 5. Stadium 10-50%, und manifestiert sich gehäuft bei

Patienten an Peritonealdialyse (Andress, 2008). Da es sich hier meistens um die fortgeschrittenen Stadien der Niereninsuffizienz handelt, kann man annehmen, dass hier die zuvor erwähnte uremisch bedingte Entwicklung einer PTH-Resistenz des Skeletts eine wichtige Rolle bei der Entstehung von ABD spielt, wobei die kalzämische Wirksamkeit des ohnehin eher niedrigen PTH noch weiter relativiert wird. Eine weitere potentielle Reduzierung der Knochenformation wird einer vermehrten Osteoblastenapoptose bei CNI zugeschrieben (Andress, 2008). Eine daraus folgende herabgesetzte skelettale Ca-Einbaukapazität erklärt die bei ABD auftretende Neigung zu einer Hypercalcämie, welche in Kombination mit einer CNI-bedingt vermehrten Phosphatretenion eine Gefahr der extraskelettalen Kalzifizierungen mit sich bringt. In der Tat zeigte sich eine erhöhte Mortalität bei Dialysepatienten, die mit den kalziumenthaltenden Phosphatbindern therapiert worden sind (Block *et al.*, 2007). Somit ist hier neben einem potentiell erhöhten Frakturrisiko vermutlich auch eine gesteigerte Inzidenz der kardiovaskulären Outcomes zu befürchten, was die Wichtigkeit einer richtigen Diagnosestellung der bei CNI auftretenden Knochenmineralstörungen unterstreicht.

Als gut gesichert gilt, dass eine terminale NI mit einer konsequent erhöhten Hüftfrakturinzidenz einhergeht (Alem *et al.*, 2000; Ball *et al.*, 2002; Stehman-Breen *et al.*, 2000), wobei das Frakturrisiko wahrscheinlich schon vor dem Dialysestadium ansteigt. Als eine Determinante der Knochenfragilität zeigte sich eine an der Hüfte gemessene, der CNI-Progression folgende, statistisch signifikante Knochendichteabnahme, schon ab dem 2. bzw. 3. CNI-Stadium, je nachdem, ob dabei die Cockcroft-Gault- oder die MDRD-Formel zur Definierung des Nierenstatus verwendet wurde (Jassal *et al.*, 2007). Eine Analyse der 6270 NHANES III – Studienteilnehmer ergab eine 2,3-fache Erhöhung des Hüftfrakturrisikos bei einer mittelschweren bis schweren Niereninsuffizienz, wobei diese Tendenz besonders bei den jüngeren Studienteilnehmern ausgeprägt war (Nickolas *et al.*, 2006). Ensrud *et al.* untersuchte die Hüftfrakturinzidenz in einer Kohorte von ≥ 65 jährigen Frauen mit milderer Nierendysfunktion und fand, im Vergleich mit einer randomisierten Kontrollgruppe mit einem $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, ein Hüftfraktur-Risikoverhältnis von 1,57 (95% CI, 0,89-2,76) für eine Gruppe mit $\text{eGFR} = 45\text{-}59 \text{ ml/min/1,73m}^2$, und 2,32 (CI 95%, 1,15-4,86) für die Gruppe mit $\text{eGFR} < 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (Ensrud *et al.*, 2007). Somit wurden auch mildere Formen einer CNI

als ein potentieller Faktor der Knochenfragilität erkannt, was vor allem für die Populationen im fortgeschrittenen Alter eine besondere Relevanz haben könnte, denn man vermutet hier eine enorm hohe Prävalenz solcher Nierenfunktionseinschränkungen neben einer Anzahl anderer etablierten Knochenrisikofaktoren.

Zum Schluss seien einige Angaben aus den NKF-KDOQI-Guidelines bezüglich des Vitamin-D-Status bzw. des erhöhten Parathormons in den CNI-Stadien III und IV angeführt:

- wenn die Serum-25-D-Konzentration bei <75 nM liegt, sollte eine Vitamin D₂ oder D₃ Supplementierung initiiert werden,
- bei den 25-D-Konzentrationen zwischen 40 und 75 nM empfiehlt sich eine Supplementierung mit 50000 IE/Monat für die Dauer von 6 Monaten,
- falls die 25-D-Konzentration unter 37 nM abfällt, lautet die Empfehlung 50000 IE/Woche für 4 Wochen und danach 50000 IE/Monat für 4 Monate und
- im Fall einer schweren Vitamin-D-Defizienz (<12 nM) wird empfohlen, entweder eine Supplementierung mit 50000 IE/Woche 6 Wochen lang und anschließend 50000 IE/Monat für 3 Monate durchzuführen oder eine Einzeldosis von 500000 IE intramuskulär zu applizieren (National Kidney Foundation, 2003).

Etwas konservativer sind die dazu entsprechenden Angaben aus den britischen Guidelines zum CNI-Management, die bei einem niedrigem 25-D-Spiegel (hier <80 nM) eine Vitamin-D-Supplementierung mit 800 IE D₂/D₃ täglich oral oder 10 000 IE D₃/Monat intramuskulär injiziert empfehlen und das über einen längeren Zeitraum, es sei denn, die klinische Situation ändert sich (Joint Speciality Committee on Renal Medicine of the Royal College of Physicians and the Renal Association, 2006).

1.2.4 Schleifendiuretika-induzierter Kalziumverlust und Folgen

Schleifendiuretika sind harntreibende Medikamente, die wegen ihrer charakteristisch starken Wirkung auch als „high-ceiling“-Diuretika bezeichnet werden und die zu den am häufigsten verschriebenen Medikamentenklassen überhaupt gehören. Typische klinische Indikationen für Schleifendiuretika sind die Ödeme, wie z.B. infolge einer

chronischen Herzinsuffizienz, sowie die arterielle Hypertonie, besonders wenn diese mit einer Nierenfunktionsstörung assoziiert ist (Lim *et al.*, 2008).

Ihr Wirkprinzip ist eine reversible Hemmung des $\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{-2Cl}^-$ -Cotransportersystem im dicken aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife (Aktorides *et al.*, 2005) - einem Teil des Nephrons, der für die Salzabsorption, Regulation von divalenten Mineralkationen sowie den Säure-Basen-Stoffwechsel von kritischer Bedeutung ist (Gamba *et al.*, 2008). Dabei wird die normale lumenpositive transepitheliale elektrische Potentialdifferenz herabgesetzt, was zu einer verminderten Ca-Rückresorption führt (Bourdeau *et al.*, 1982). Das konsequente Ca-Überangebot im distalen Tubulus geht zwar mit einer kompensatorisch-adaptiven Up-Regulierung der dortigen Ca-Transportmoleküle (Calbindin-D28K und Calbindin-D9K) und Ca-Kanäle (TRPV5 und TRPV6) einher, was aber nicht ausreichend ist, um den renalen Ca-Verlust völlig auszuschließen (Lee *et al.*, 2007). So gehören die Schleifendiuretika, im Kontrast zu Thiaziddiuretika, zu den etablierten Promotoren der renalen Ca-Exkretion (Friedman *et al.*, 1999; Law *et al.*, 2005), so dass die aktuell weit verbreitete Bevorzugung des Furosemids vor den Ca-sparenden Thiaziden mit einer bedrohenden Erhöhung der Osteoporoseinzidenz assoziiert ist (Constant, 1999). Diese Assoziation basiert auf einer Hypothese, dass die negative Ca-Balance infolge einer prolongierten Therapie mit Schleifendiuretika zu einer relevanten – PTH-vermittelt – vermehrten Knochenmineralresorption führen könnte. Über den ausgeprägten Einfluss einer Furosemidtherapie auf den PTH-Spiegel berichtete die Studie von Stein *et al.*, bei der die Furosemid-Tagesdosis der wichtigste Einzelprädiktor des PTH-Levels war und diesbezüglich sogar wichtiger als eine Vitamin-D-Defizienz, welche für sich als der übliche Risikofaktor eines sHPT gilt (Stein *et al.*, 1996). Über eine multiple Regressionsanalyse identifizierte Drinka *et al.*, neben der GFR und dem 25-D-Level, auch Kalzium- und Furosemiddosis pro Kilogramm Körpergewicht als signifikante PTH-Prädiktoren, wobei eine Tagesdosis von 40 mg Furosemid mit einem PTH-Anstieg von 22,8 pg/mL assoziiert war, während 500 mg Kalzium täglich (ohne zusätzliche Protonenpumpenhemmer) bzw. einen 25-D-Anstieg von 10 ng/ml mit einer PTH-Senkung von respektiv 8,7 pg/ml und 5,7 pg/ml assoziiert waren. Konklusiv hervorgehoben wurde die Notwendigkeit einer adäquaten Ca/Vitamin-D-Supplementierung bei einer Furosemidtherapie (Drinka *et al.*, 2007).

Der erhöhte Knochenumsatz infolge eines sHPT ist von einer um etwa 5% (bis 10%) niedrigeren Knochenmasse begleitet, wodurch eine mögliche Assoziation zur Pathogenese von Hüftfrakturen bzw. anderen Frakturen plausibel ist (Lips, 2001). Das eine Furosemid-induzierte Hyperkalzurie relevante Skelettfolgen haben kann, wurde bereits in der Studie von Fernandez et al. nachweislich dokumentiert, indem eine konsequente Reduktion des Knochenmineralinhalts und eine Senkung der Knochendichte demonstriert werden konnte (Fernandez *et al.*, 1999). Ooms et al. meldete eine um 5% niedrigere Hüftknochendichte bei >70 jährigen Frauen, die Schleifendiuretika einnahmen, trotz einer durchschnittlich hohen Ca-Zufuhr von 921 mg täglich (Ooms *et al.*, 1993). Dazu in etwa widersprechende Ergebnisse lieferte die Querschnittstudie von Rejnmark et al., die sich mit den Auswirkungen einer länger als 2 Jahre andauernden Schleifendiuretikatherapie in einer Gruppe von den postmenopausalen Frauen beschäftigte und bei der, trotz einer um 17% höheren Ca-Exkretion bzw. einem um 28% höheren PTH-Plasmaspiegel bei 40 mg Furosemid täglich, kein signifikanter Knochendichteeffekt gezeigt werden konnte (Rejnmark *et al.*, 2005). Hierzu die Anmerkungen, dass die Studienteilnehmerinnen, verglichen mit der vorherigen Studie von Ooms et al., durchschnittlich um etwa 15 Jahre jünger waren und, dass das durchschnittliche Körpergewicht bzw. der Body-Mass-Index beachtlich höher in der Schleifendiuretika-Gruppe lag, mit respektiv 11,7 kg bzw. 4,9 kg/m² mehr als in der Kontrollgruppe. Die Studie konkludierte mit der Aussage, dass die Schleifendiuretika-induzierten Ca-Verluste möglicherweise durch einen PTH-vermittelten Anstieg der Calcitriollevels bzw. eine konsequente Erhöhung der intestinalen Ca-Absorption kompensiert werden, sodass, im Endeffekt, die Ca-Balance neutral bleibt auch ohne größere Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel (Rejnmark *et al.*, 2005).

Nun stellt sich die Frage, ob eine solche kompensierende Steigerung der Calcitriolproduktion auch im Fall einer Nieren- oder Vitamin-D-Insuffizienz realisierbar wäre?

Nichtsdestotrotz zeigte eine weitere randomisiert-kontrollierte Studie von Rejnmark et al. eine um 2% bzw. 1,4% reduzierte Knochenmineraldichte – respektiv für Total-Hip- bzw. Whole-Body-Knochendichtemessung – nach einem Jahr der Bumetanidtherapie, verglichen mit Placebo, und das trotz einer allgemeinen Ca/Vitamin-D-Supplementierung mit jeweils 400IE/800mg täglich (Rejnmark *et al.*,

2006a). Zusammenfassend konnte nicht ausgeschlossen werden, dass die beschriebenen jährlichen Knochendichteeinbußen bei den postmenopausalen Frauen – über mehrere Jahre der Schleifendiuretikatherapie akkumulierend – zu einem konsequent erhöhten Frakturrisiko führen könnten, sodass man, wenn möglich, Thiazide vor den Schleifendiuretika bevorzugen sollte und andernfalls, wenn die Therapie mit Schleifendiuretika unbedingt notwendig ist, sollten Ca und Vitamin D supplementiert werden (Rejnmark *et al.*, 2006a).

Eine Studie von Lim *et al.*, bei der die erhöhten Knochendichteverluste nach einer mehrjährigen Schleifendiuretikatherapie bei älteren Männern demonstriert worden sind, hat gezeigt, dass diese Problematik nicht nur Frauen in der Menopause betrifft. Der durchschnittliche Knochendichteverlust bei einer kontinuierlichen Schleifendiuretikatherapie war ungefähr verdoppelt bzw. verdreifacht, wenn verglichen mit einer intermittierenden bzw. keiner Schleifendiuretikatherapie (Lim *et al.*, 2008). Eine groß angelegte Populations-basierte pharmakologisch-epidemiologische Case-Control Studie, bei der die 64699 registrierte Frakturfälle bei ≥ 40 Jährigen und die 194111 dazu passend ausgewählten Kontrollen ohne Fraktur miteinander verglichen worden sind, konnte bei den Untersuchten, die je Schleifendiuretika eingenommen haben, ein – grob geschätzt – um 51% gesteigertes Risiko für alle Frakturen und ein um 72% höheres Risiko für eine Hüftfraktur, was allerdings, nach einer Anpassung für einige mögliche konfundierende Variablen, zu einem um 4% erhöhten Allgemeinfraktur-Risiko und einem immerhin um 16% höheren Hüftfrakturrisiko wurde (Rejnmark *et al.*, 2006b). Carbone *et al.* untersuchte das große Frauenkollektiv des Woman's Health Initiative – Projekts (n=133875) auf mögliche Zusammenhänge zwischen Schleifendiuretika und Knochendichteänderungen, Stürzen bzw. dem Frakturrisiko und fand dabei keine statistisch signifikante Assoziation bei den Frauen, die je Schleifendiuretika genommen haben (Carbone *et al.*, 2009). Zu dieser Studie ist folgendes anzumerken:

- Schleifendiuretika-User waren durchschnittlich um mehr als 12 kg schwerer als Non-User bzw. hatten einen um mehr als 18% höheren BMI,
- User hatten höhere Baseline-Knochendichte (Lumbal-Spine und Total-Hip) als Not-User, was sich in der relativ niedrigen Inzidenz der Schenkelhals- bzw. vertebrealen Frakturen von respektiv 65 und 85 auf über 3400 User widerspiegeln könnte,

- mehr als 50% der Studienteilnehmerinnen unterzogen sich einer laufenden Hormonersatztherapie oder hatten eine solche Therapie in der Vergangenheit,
- über den Vitamin-D-Status der Teilnehmerinnen ist nichts Weiteres bekannt, außer dass die durchschnittliche Tageseinnahmen von Kalzium bzw. Vitamin D respektiv >1000 mg und >350 IE waren, wobei die Non-User durchschnittlich etwa 100 mg Kalzium bzw. 20 IE Vitamin D täglich mehr als die User eingenommen hatten.

Nichtsdestotrotz konnte für eine länger als 3 Jahre andauernde Schleifendiuretikatherapie, auch nach Berücksichtigung mehrerer möglichen Störvariablen, doch eine statistisch signifikante Erhöhung des Allgemeinfraktur-Risikos um immerhin 16% gezeigt werden (Carbone *et al.*, 2009).

Kubota et al. berichtete über zwei junge Patientinnen, die aufgrund einer milden chronischen Herzinsuffizienz – über mehrere Jahre regelmäßig – Furosemid eingenommen haben und bei denen ein entwickelter sekundärer Hyperparathyreoidismus sowie eine niedrige Knochendichte dokumentiert war (Kubota, 2006). Dabei wurden, unter anderem, auch folgende interessante Bemerkungen veröffentlicht:

- die Patientinnen waren relativ jung (17 und 21 Jahre) und hatten jeweils schon eine >5 bzw. >10 Jahre lang andauernde Furosemidtherapie hinter sich,
- ihr Vitamin-D-Spiegel lag mit jeweils etwa 40 nM im insuffizienten Bereich, obwohl das, für sich alleine, den stark angestiegenen PTH-Level nicht erklären konnte,
- die täglich zugeführte Mengen an Kalzium und Vitamin D waren für beide Patientinnen sehr niedrig: Die geschätzte tägliche Ca/Vitamin-D-Zufuhr lag bei 300 mg/160 IE bei der jüngeren Patientin und 390 mg/136 IE bei der älteren Patientin,
- im Bezug auf die tägliche renale Ca-Exkretionsrate und unter der Annahme, die Effektivität der intestinalen Absorption von dem oral zugeführten Kalzium liege immer unter 50%, konnte bei den Patientinnen auf eine negative Ca-Balance geschlossen werden,
- die Knochendichtemessung an der Wirbelsäule (L2-L4) ergab bei der 21-jährigen Patientin nur 71% der durchschnittlichen Knochendichte von den

jungen Erwachsenen, während die 17-jährige Patientin nur 80% der bei den gleichaltrigen gesunden Mädchen durchschnittlich gemessenen Knochendichte gehabt hat.

Beide Patientinnen hatten zwar keine diagnostizierte Frakturen, bekamen aber wegen der Lumbago und des niedrigen Knochenmineralinhalts jeweils Bisphosphonattherapie verschrieben, worauf die Lumbago verschwand, die Knochendichte erhöht werden konnte und das neben einer persistierenden Hyperkalzurie bzw. eines anhaltenden sekundären Hyperparathyreoidismus (Kubota, 2006).

2 Praktischer Teil

2.1 Methodik

Der praktische Teil dieser Arbeit wurde im Geriatriezentrum des Kaiser-Franz-Josef-Spitals in Wien durchgeführt. Über vier Monate lang wurden die umfangreichen Patientendaten aller auf den akutgeriatrischen Stationen aufgenommenen Patienten erhoben und dokumentiert. Die Datenquellen waren die zur Verfügung stehenden klinische Laborbefunde, Patientenanamnesen, sowie die Entlassungsbriefe. Neben der gesamten Aufnahme- und Entlassungsmedikation wurden dabei routinemäßig die für den Knochenstoffwechsel relevanten Laborparameter erhoben. Zusätzlich wurde der Knochenstatus durch die Befunde von den bildgebenden Verfahren (DEXA und Röntgen) definiert und dokumentiert. Die Nierenfunktion wurde für alle Patienten indirekt über die Kreatininkonzentration im Blut ermittelt. Dazu wurden die zwei gängigsten Formeln zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate bzw. der Kreatinin-Clearance angewandt: nämlich die MDRD- und die Cockcroft-Gault-Formel. Zur endgültigen Definierung des Nierenfunktionstatus wurden die Angaben in den 2002 NKF K/DOQI-Guidelines verwendet. Der Vitamin-D-Status wurde nach der im Krankenhaus-Labor ermittelten 25-D-Konzentration und im Sinne der referierten wissenschaftlichen Publikationen folgendermaßen definiert:

- ≥ 75 nM: optimal,
- $< 75-50$ nM: suboptimal,
- $< 50-25$ nM: insuffizient,
- $< 25-12$ nM: defizient,
- < 12 nM: schwer defizient.

Des Weiteren wurde nach den in dieser Diplomarbeit fokussierten Knochenrisikofaktoren eine weitere Gruppierung durchgeführt und zwar nach der Anzahl der bei den einzelnen Patienten identifizierten Risikofaktoren. Als potentielle Knochenrisikofaktoren wurden gewählt: Vitamin-D-Insuffizienz (25-D: < 50 nM), glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min/1,73m² und Schleifendiuretika- bzw. Furosemidtherapie.

Die anschließend angefertigte Patientendatenbank wurde dann im Sinne der gestellten Fragestellung statistisch ausgewertet. Die deskriptiven Kollektiveigenschaften wurden ermittelt und jeweils als Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Die biochemischen Parameter des Kollektivs wurden den bivariaten Korrelationstest nach Pearson unterzogen und die statistisch signifikanten Zusammenhänge ($p < 0,05$) wurden grafisch dargestellt. Eine Überprüfung der Unterschiede zwischen den gewählten Fallgruppeneigenschaften im Bezug auf einzelne zu untersuchende Faktoren wurde mittels einer einfaktoriellen ANOVA durchgeführt. Sämtliche statistische und grafische Datenbearbeitung wurde mit Hilfe von SPSS-Software (Version 16.0.2) durchgeführt.

2.2 Ergebnisse

Das in die Analyse miteinbezogene Kollektiv zählte 234 Patienten, für die relevante klinische Daten erhoben werden konnten. Das Durchschnittsalter war $78,5 \pm 10$ Jahre; das Verhältnis von Frauen und Männern war etwa 3:1 (74,4% und 25,6%). Weitere Durchschnittswerte waren:

- Body-Mass-Index: $25,4 \pm 5$ kg/m²
- eGFR (nach MDRD-Formel): $67,6 \pm 29,6$ ml/min/1,73m²
- Kreatinin-Clearance (nach Cockcroft-Gault-Formel): $59,6 \pm 28,3$ ml/min
- Parathormon: $56,3 \pm 43,5$ pg/mL

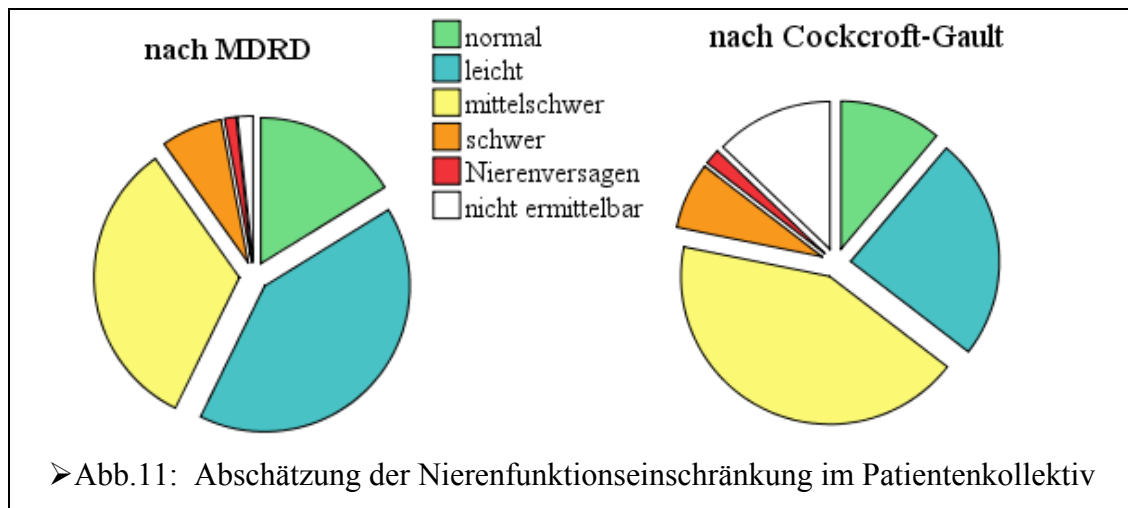
- 25-(OH)-Vitamin D: $39 \pm 22,8$ nMol/L
- Crosslaps: $634,8 \pm 372,3$ pg/mL
- Osteocalcin: $21,62 \pm 13,94$ ng/mL
- alkalische Phosphatase (Knochenmasse): $35,8 \pm 32,1$ U/L.

23,5% der Patienten hatten bereits eine diagnostizierte Osteoporose vor der Stationsaufnahme; 18,8% hatten eine Schenkelhalsfraktur in der Anamnese, während 7,3% eine anamnestische Wirbelkörperfraktur hatten. Bei der Aufnahme nahmen 15,8% der Patienten Ca/Vitamin-D-Präparate und 10,3% bekamen eine Bisphosphonattherapie, während 27,4% der Patienten mit Furosemidpräparaten therapiert wurden. Die glomeruläre Filtrationsrate (nach MDRD-Formel) betrug:

- <60 ml/min/1,73 m² bei 41,5%,
- <30 ml/min/1,73 m² bei 6,8% und
- <15 ml/min/1,73 m² bei 1,3% der Patienten respektiv.

Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault-Formel war:

- <60 ml/min bei 62,7%,
- <30 ml/min bei 9% und
- <15 ml/min bei 1,5% der Patienten respektiv.

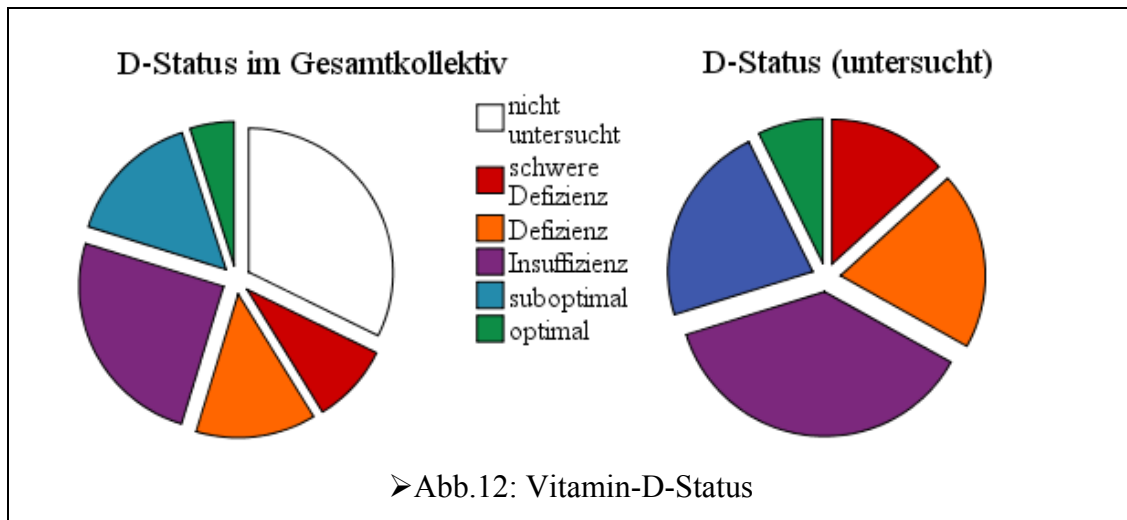


- Dazu eine interessante Anmerkung: nur 35,3% der Patienten hatten einen über dem Referenzwert erhöhten Kreatininspiegel.

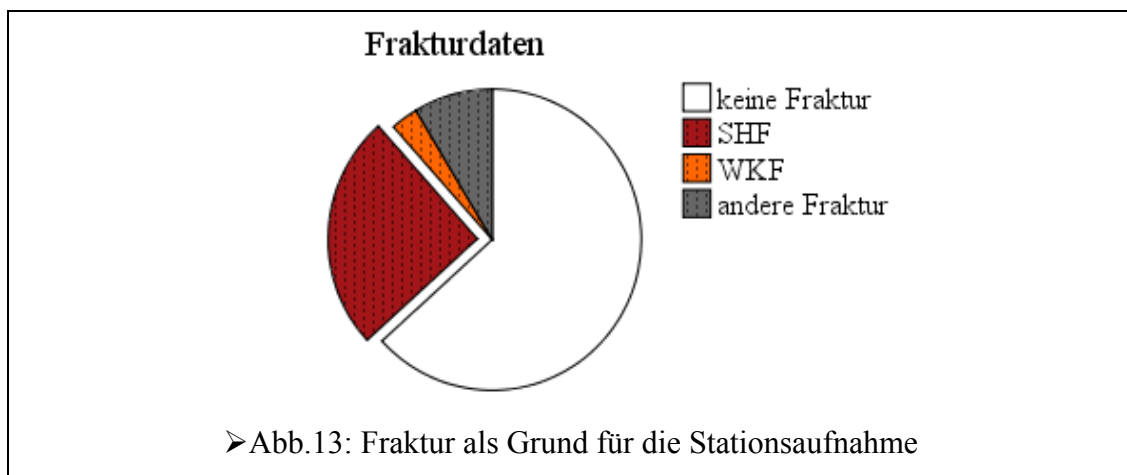
Der Laborbefund mit der Vitamin-D-Konzentration im Blutplasma war für 64,5% der Patienten verfügbar, von denen:

- 92,7% unter 75 nM (suboptimal) waren,
- 70,2% unter 50nM (insuffizient) waren,
- 33% unter 25nM (defizient) waren und
- 13,2% weniger als 12nM 25-D hatten und somit schwer defizient waren.

Die nun folgende graphische Darstellung in der Abbildung 12 verdeutlicht den Vitamin-D-Status im Patientenkollektiv:

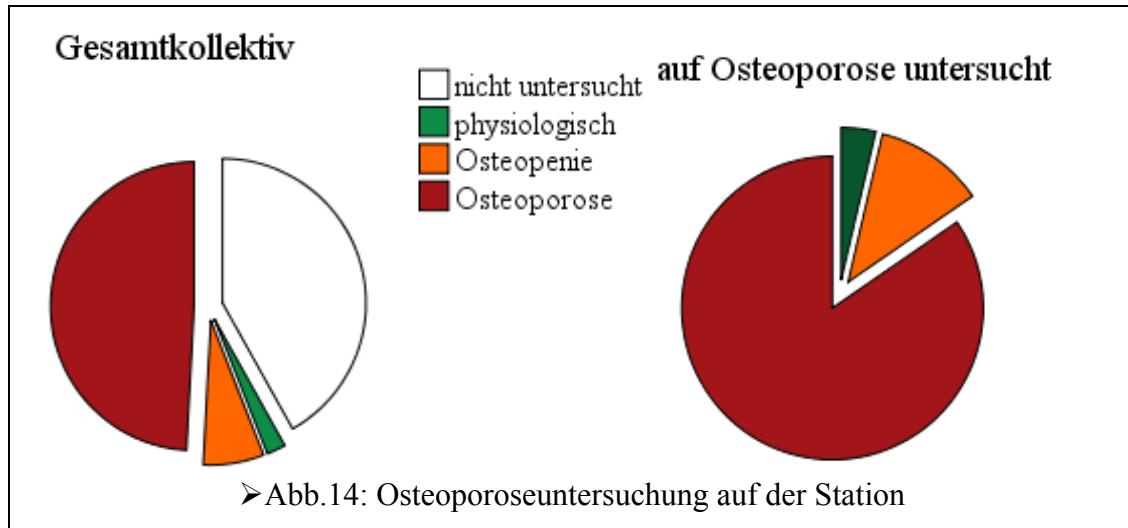


Bei 36,8% der Patienten (n=86) war eine Fraktur der Grund für die Aufnahme, von denen 68,7% eine Schenkelhalsfraktur (n=59), 8,2% eine Wirbelkörperfraktur (n=7) und 23,1% andere Frakturen (n=20) erlitten hatten.

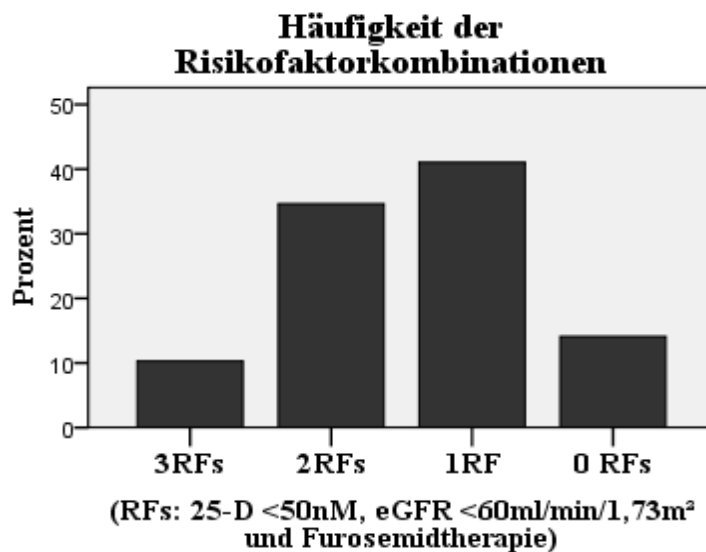


Bei 71 Patienten wurde eine DXA-Knochendichtemessung am Schenkelhals durchgeführt mit einem durchschnittlichen T-Score von -2,22 SD (SD=0,99), während die bei den 24 Patienten durchgeführte DXA-Messung an der Lendenwirbelsäule ein durchschnittliches T-Score von -2,54 SD (SD=1,07) ergab.

Von 124 Patienten, für die ein Röntgenbefund verfügbar war, hatten über 93% Wirbelkörperdeformationen. Nicht zuletzt wurden 58,1% der Patienten auf Osteoporose untersucht, von denen nur 3,6% im physiologischen Bereich war, während 11,7% bzw. 84,7% respektiv eine Osteopenie bzw. Osteoporose hatten.



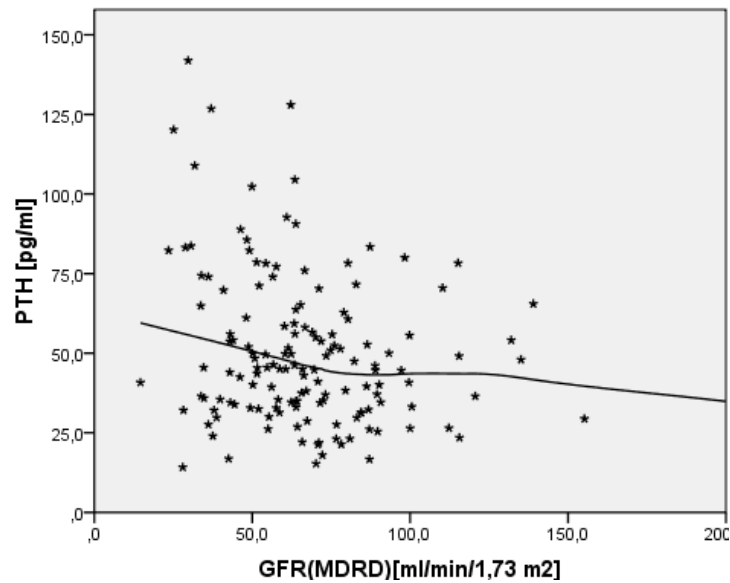
Untersucht wurde auch die Prävalenz der drei fokussierten potentiellen Knochenrisikofaktoren im Patientenkollektiv, wobei festgestellt worden ist, dass bei 10,3% alle drei untersuchten Risikofaktoren gleichzeitig vorkommen, bei 34% sind es zwei von drei, bei 81% nur eins von drei, während 14,1% keinen Risikofaktor hatte.



➤ Abb.15

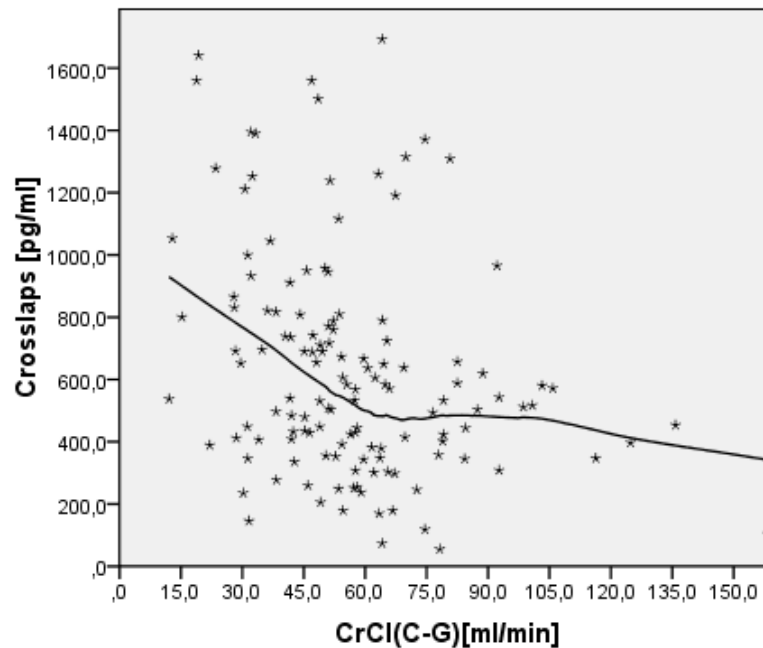
- Die glomeruläre Filtrationsrate (berechnet nach MDRD-Formel) korrelierte negativ mit Alter ($r=-0,317$; $p<0,001$), BMI ($r=-0,186$; $p=0,009$), PTH ($r=-$

0,183; $p=0,024$), Crosslaps ($r=-0,185$; $p=0,022$), Osteocalcin ($r=-0,178$; $p=0,028$) und Furosemiddosis($r=-0,250$; $p=0,046$).



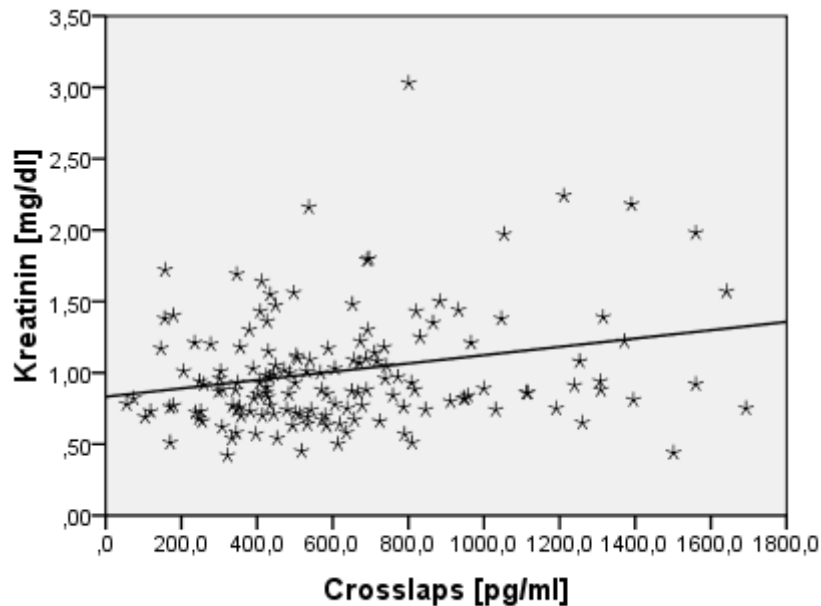
➤ Abb. 16: PTH steigt mit fallender GFR ($p=0,024$)

- Kreatinin-Clearance korrelierte hochsignifikant negativ mit Crosslaps ($r=-0,299$; $p<0,001$), wobei ein positiver Trend zum T-Score am SH ($r=0,230$; $p=0,069$) und PTH-Level ($r=-0,144$; $p=0,097$), sowie ein negativer Trend zum Osteocalcin ($r=-0,160$; $p=0,064$) sichtbar war.

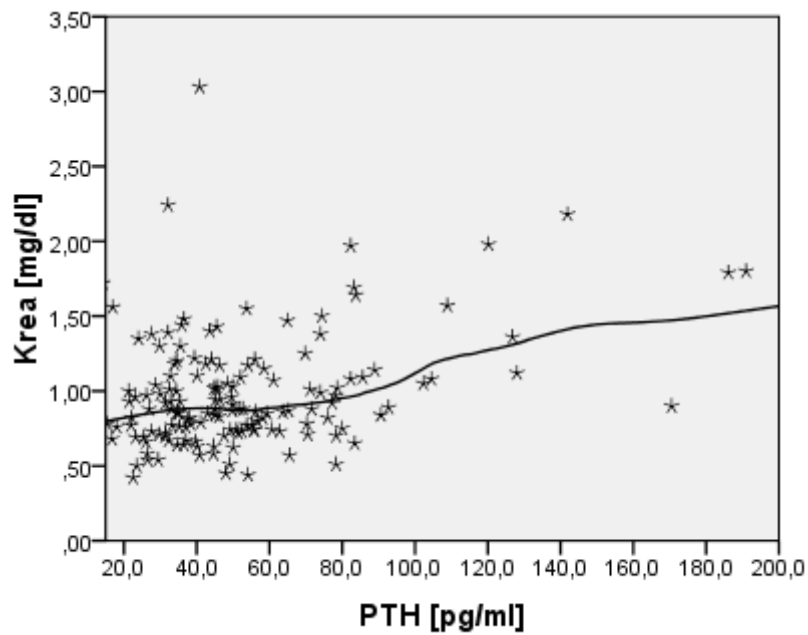


➤ Abb. 17: Korrelation zwischen Kreatinin-Clearance und Crosslaps

- Plasma-Kreatininspiegel korrelierte signifikant positiv sowohl mit Crosslaps ($r=0,238$; $p=0,003$) als auch mit PTH ($r=0,207$; $p=0,011$), während mit Alter ebenso eine positive Tendenz zu sehen war ($r=0,126$; $p=0,056$).

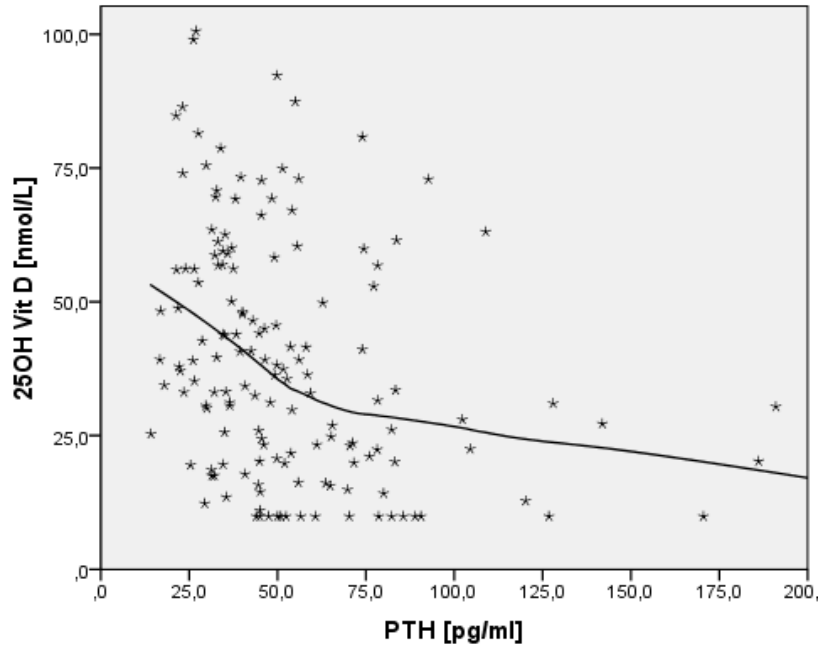


➤ Abb.18: Signifikante positive Korrelation zwischen Kreatininkonzentration und Crosslaps($p=0,003$)

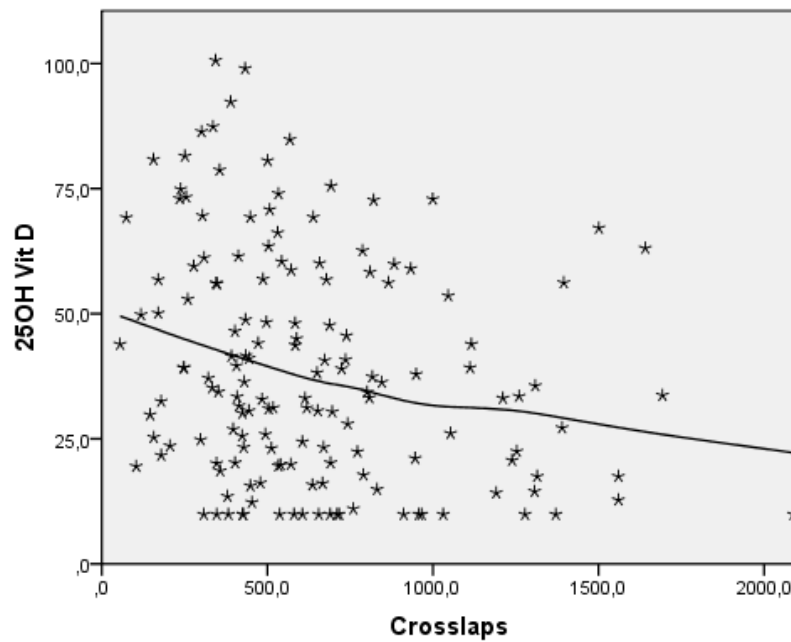


➤ Abb.19: Kreatininanstieg gefolgt von PTH-Erhöhung ($p=0,011$)

- 25-D-Spiegel korrelierte signifikant negativ mit: PTH ($r=-0,260$; $p=0,001$), Crosslaps ($r=-0,241$; $p=0,003$), BMI ($r=-0,205$; $p=0,019$), sowie positiv mit der oral supplementierten Vitamin-D-Dosis ($r=0,384$; $p<0,001$), wobei auch mit Osteocalcin ein negativer Trend erkennbar war ($r=-0,141$; $p=0,081$).



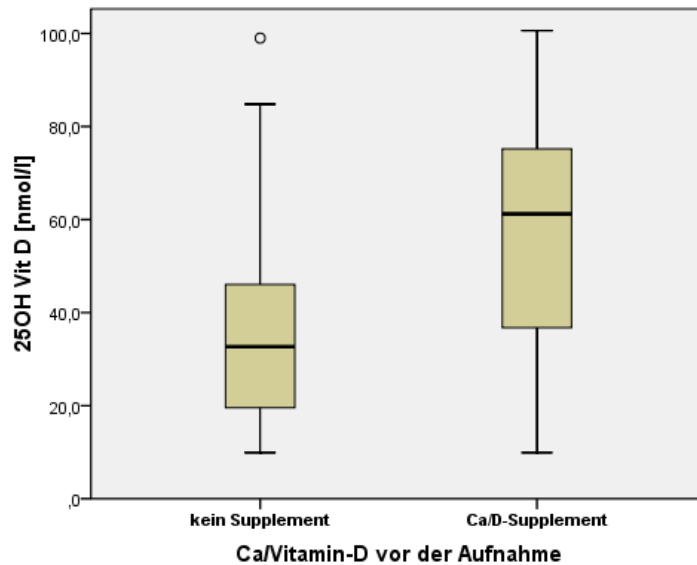
➤ Abb.20: Mit sinkendem 25-D-Spiegel steigt das PTH an ($p=0,001$)



➤ Abb.21: Crosslaps steigen mit sinkendem 25-D-Level ($p=0,003$)

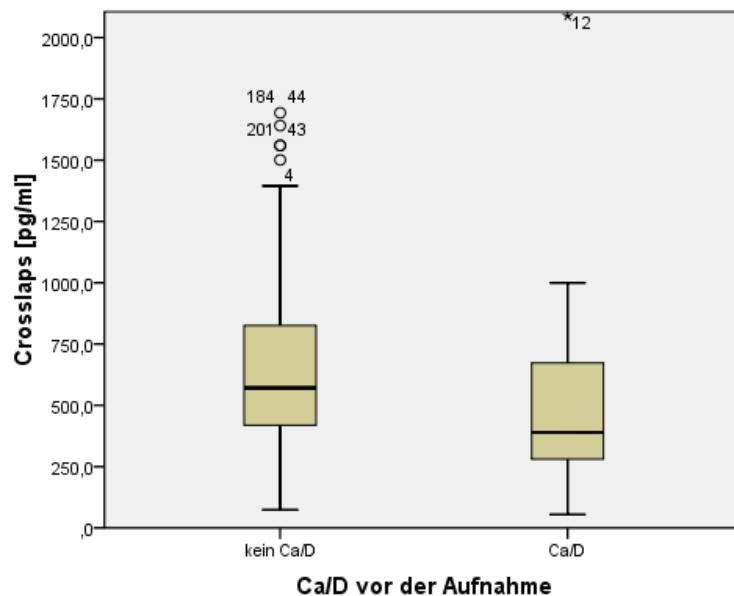
- Die Patienten die schon vor der Stationsaufnahme die Kalzium/Vitamin-D-Präparate ärztlich verschrieben bekamen, hatten einen um 20,1 nM höheren 25-D-Mittelwert bzw. einen um 28,5 nM höheren 25-D-Median und zeigten zusätzlich eine Tendenz zur niedrigeren Crosslaps-Konzentrationen ($r=-0,149$; $p=0,065$) verglichen mit den Patienten ohne eine solche Verschreibung.

(Box-Plots mit Median, 95% CI und Standardabweichung)



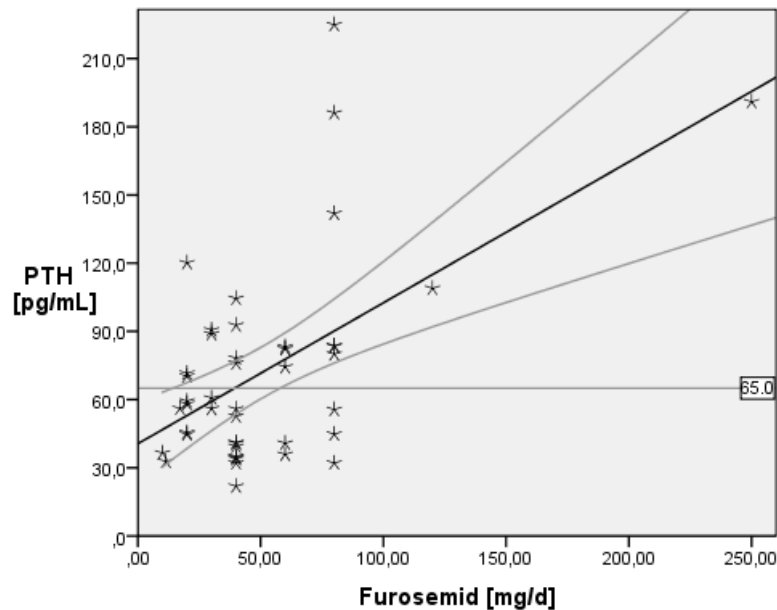
➤ Abb.22: Ca/Vitamin-D-Supplementierung erhöht den 25-D-Level ($p<0,001$)

(Box-Plots mit Median, 95% CI und Standardabweichung)

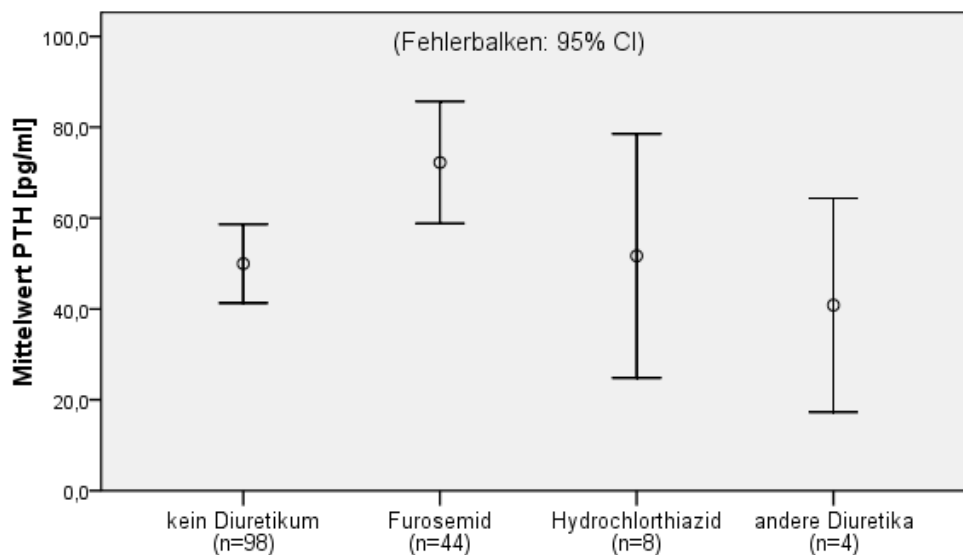


➤ Abb.23: Tendenziell niedrigerer Crosslaps-Level in Ca/Vitamin-D supplementierten Gruppe ($p=0,065$)

- Die Furosemiddosis korrelierte hochsignifikant positiv mit PTH-Level ($r=0,554$; $p<0,001$); die Furosemid-Users hatten durchschnittlich einen um 22,3 pg/mL höheren PTH-Mittelwert bzw. einen um 14,7 pg/ml höheren PTH-Median als die Patienten, die keine Diuretika einnahmen. Bei den Furosemid-Usern gab es um 2,6-mal mehr Patienten mit dem PTH-Level über dem Referenzwert von 65 pg/ml als bei den Non-Usern (45,5% vs. 17,5%).

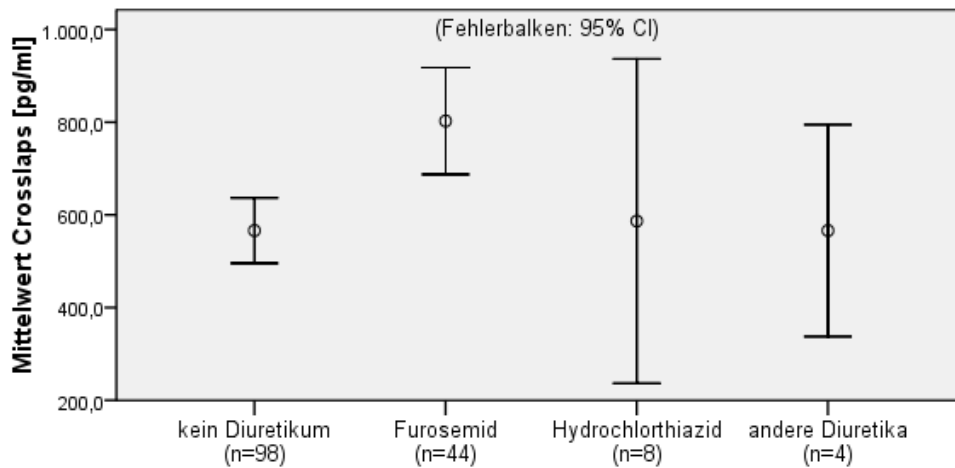


➤ Abb.24: Der PTH-Anstieg folgt die Erhöhung der Furosemiddosis ($p<0,001$)



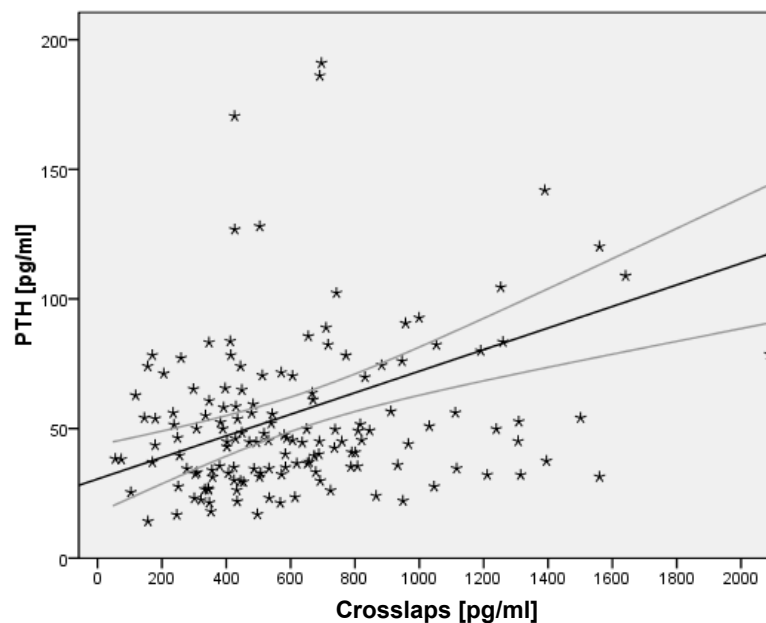
➤ Abb.25: Signifikante PTH- Unterschiede zwischen den Patientengruppen ($p=0,036$)

- Die Furosemid-User hatten einen durchschnittlich um 236,3 pg/ml höheren Crosslaps-Mittelwert bzw. einen um 205,8 pg/ml höheren Crosslaps-Median als Non-User. Wie aus der folgenden Abbildung ersichtlich wird, konnten auch hier signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen festgestellt werden ($p=0,005$):

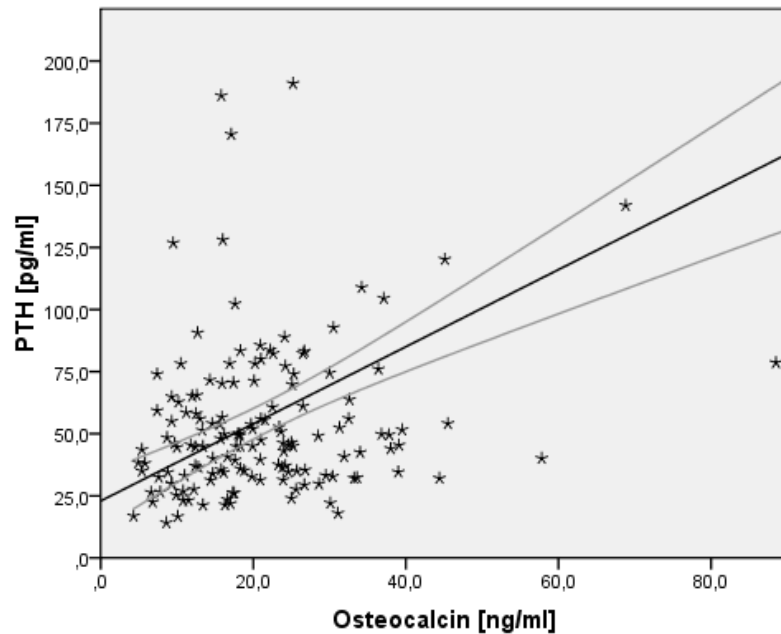


➤Abb. 26: Crosslaps und Diuretikatherapie

- Neben den zuvor erwähnten und graphisch dargestellten hochsignifikanten Korrelationen mit Furosemiddosis, 25-D-Spiegel und GFR korrelierte Parathormon auch mit Crosslaps ($r=0,356$; $p<0,001$) und Osteocalcin ($r=0,500$; $p<0,001$).

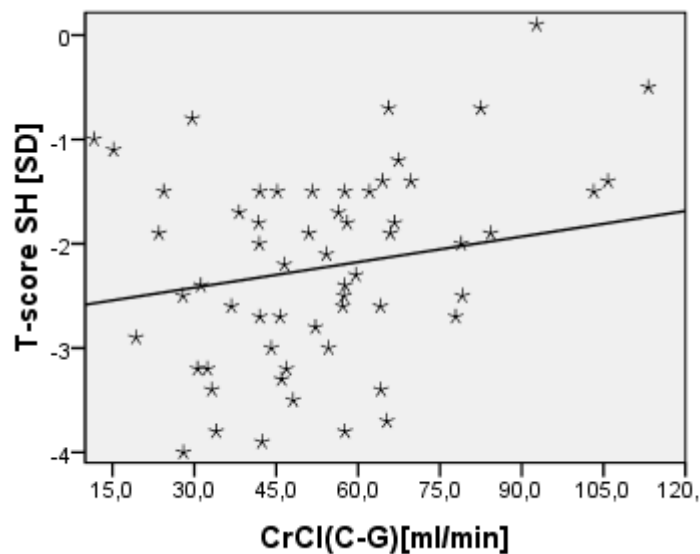


➤Abb.27: PTH-Anstieg gefolgt von Crosslapserhöhung ($p<0,001$)

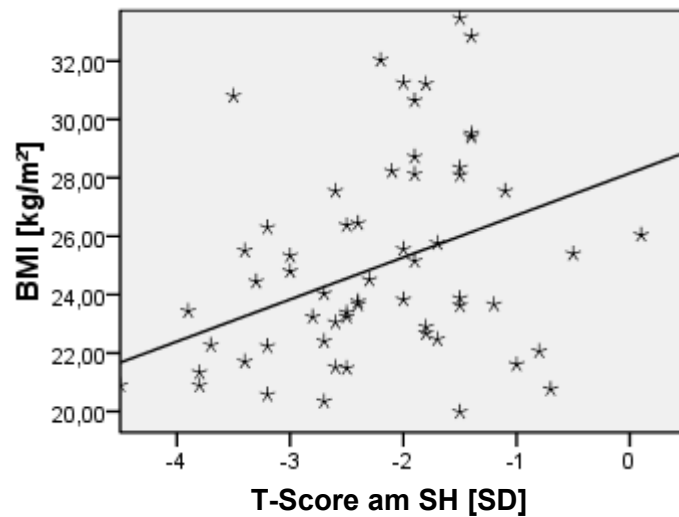


➤ Abb.28: PTH-Anstieg gefolgt von Osteocalcinerhöhung ($p < 0,001$):

- T-Score am SH korrelierte positiv mit BMI ($r = 0,366$; $p = 0,003$) und T-Score an der LWS ($r = 0,703$; $p = 0,001$) und negativ mit Alter ($r = -0,260$; $p = 0,028$). Eine Tendenz zu niedrigeren T-Scores am SH wurde in Zusammenhang mit fallender Kreatinin-Clearance ($r = 0,230$; $p = 0,069$) beobachtet, was in der folgenden Abbildung graphisch dargestellt ist:

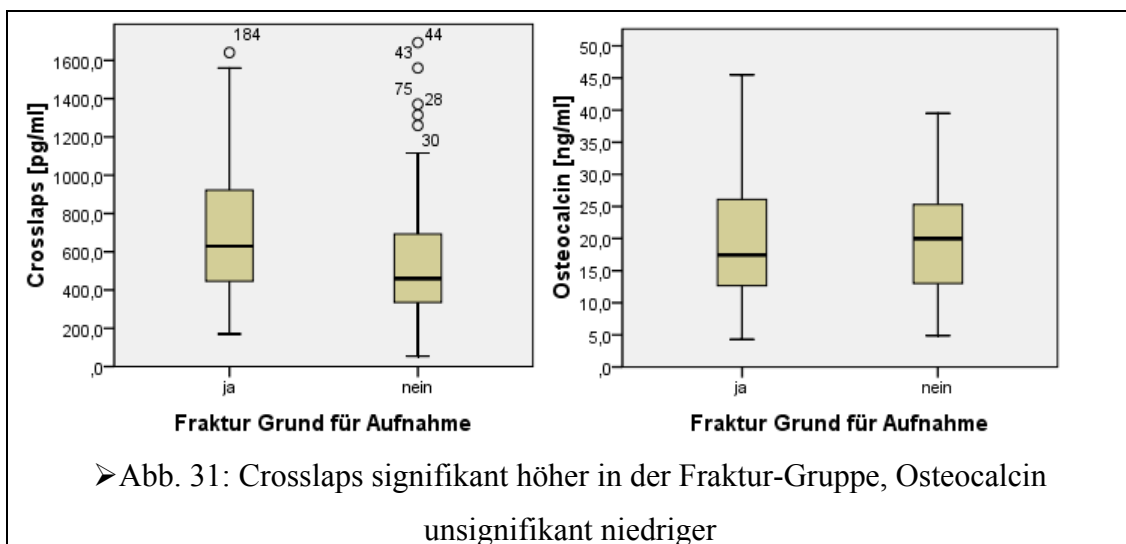


➤ Abb.29: Tendenz zur niedrigeren BMD am SH mit fallender Kreatinin-Clearance ($p = 0,069$)



➤ Abb. 30: Positive Korrelation zwischen Knochendichte am SH und BMI ($p=0,003$)

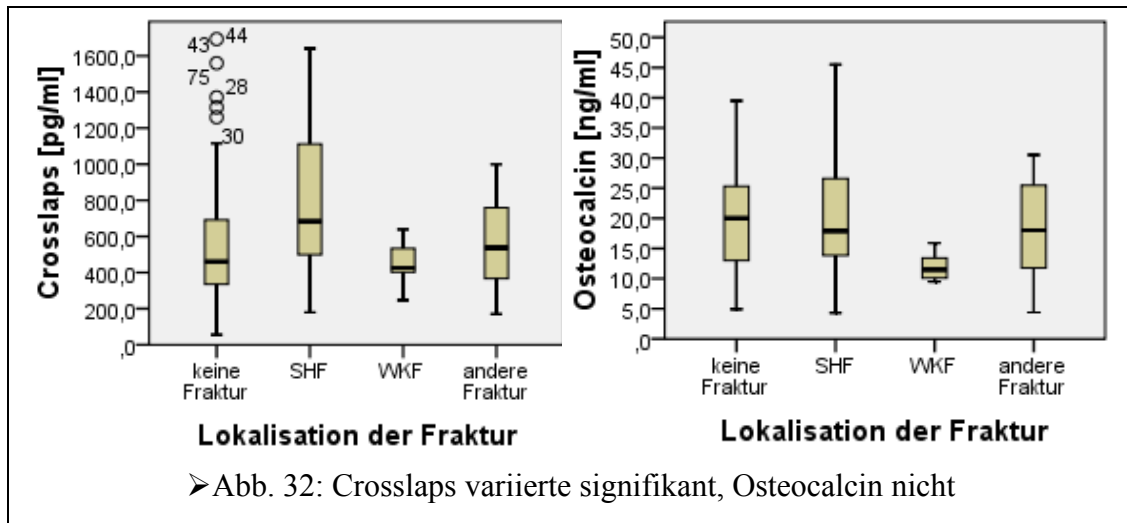
- Außer mit T-Score am SH korrelierte der T-Score an der LWS signifikant auch mit Alter ($r=-0,630$; $p=0,001$).
- Crosslaps-Spiegel variierte signifikant zwischen der Patientengruppen mit bzw. ohne Fraktur als Grund für die Stationsaufnahme ($p=0,002$), mit einem um 180,3 pg/ml höheren Mittelwert bzw. einem um 168,5 pg/ml höherem Median in der Gruppe mit Fraktur; für den Osteocalcin-Level gab es keine signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.



➤ Abb. 31: Crosslaps signifikant höher in der Fraktur-Gruppe, Osteocalcin unsignifikant niedriger

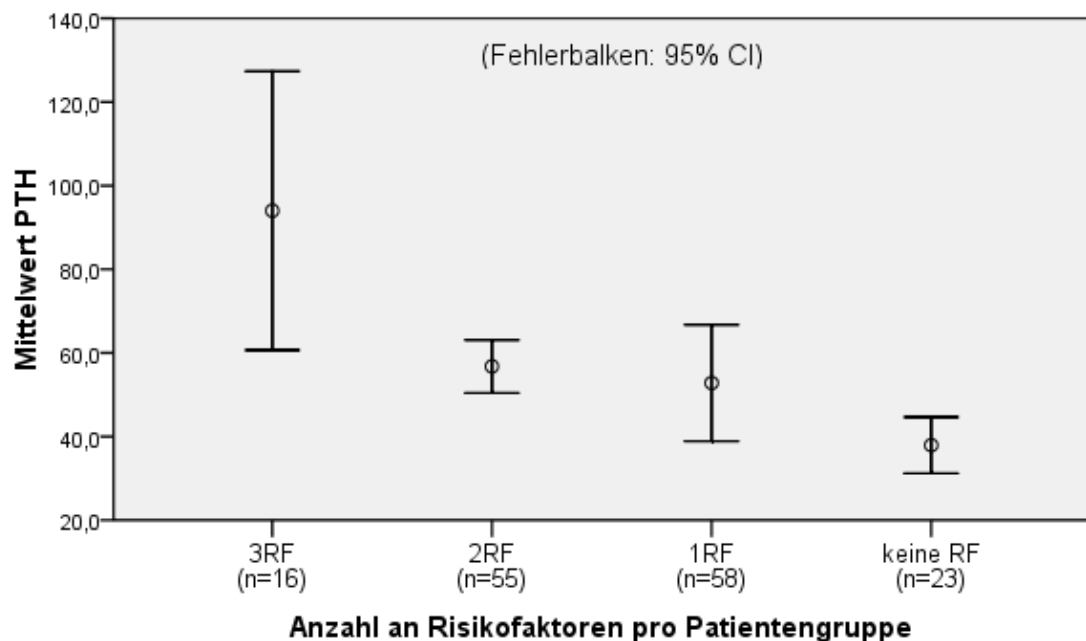
- Crosslaps-Spiegel variierte ebenfalls signifikant in Abhängigkeit von der Lokalisation der Fraktur ($p<0,001$) mit den Höchstwerten in der

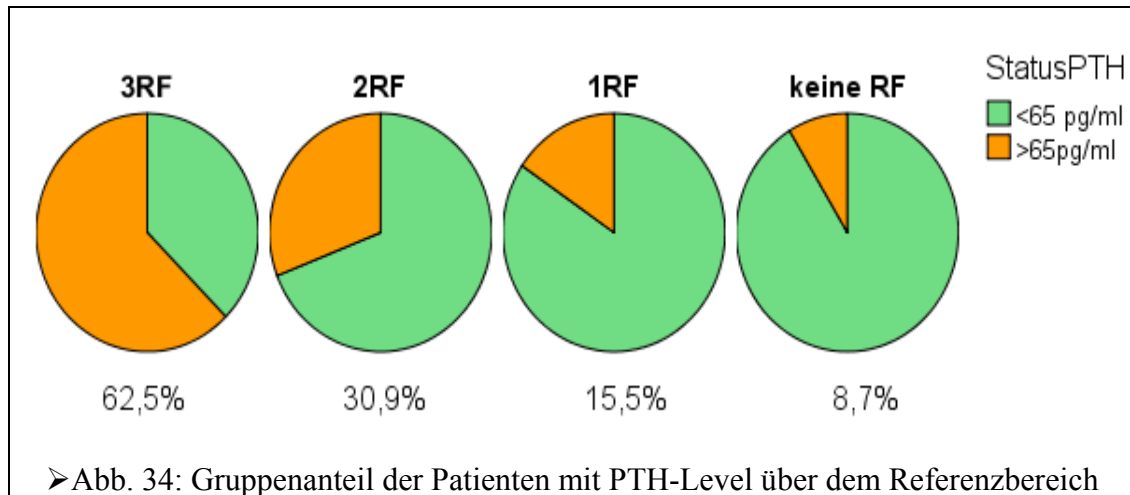
Patientengruppe mit SHF; Osteocalcin variierte nicht signifikant zwischen den beobachteten Gruppen:



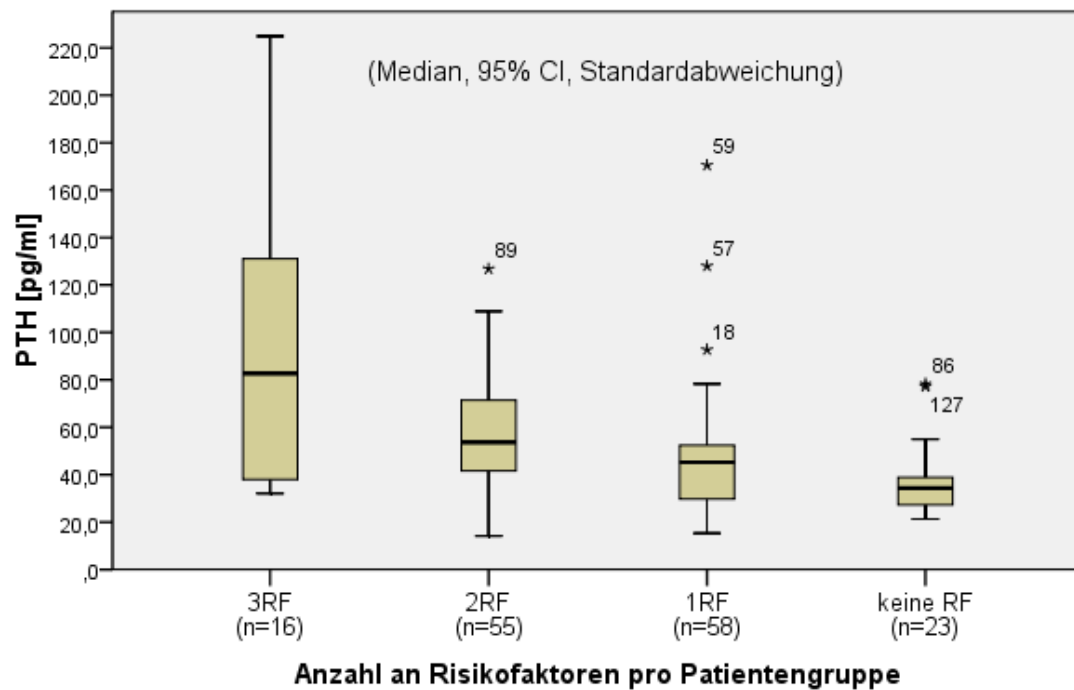
Wie schon zuvor erwähnt, wurde eine weitere Patientengruppierung nach der Anzahl von (ko-)existierenden untersuchten Risikofaktoren (GFR <60 ml/min/1,73m², 25-D <50 nM und Furosemidtherapie) durchgeführt, wobei folgendes festgestellt werden konnte:

- PTH-Level variierte signifikant zwischen den betrachteten Patientengruppen (p=0,001), wobei die Gruppe mit drei koexistierenden Faktoren einen durchschnittlich um etwa 2,5-mal höheren PTH-Mittelwert bzw. einen um 2,4-mal höheren PTH-Median hatte als die Gruppe ohne RF.



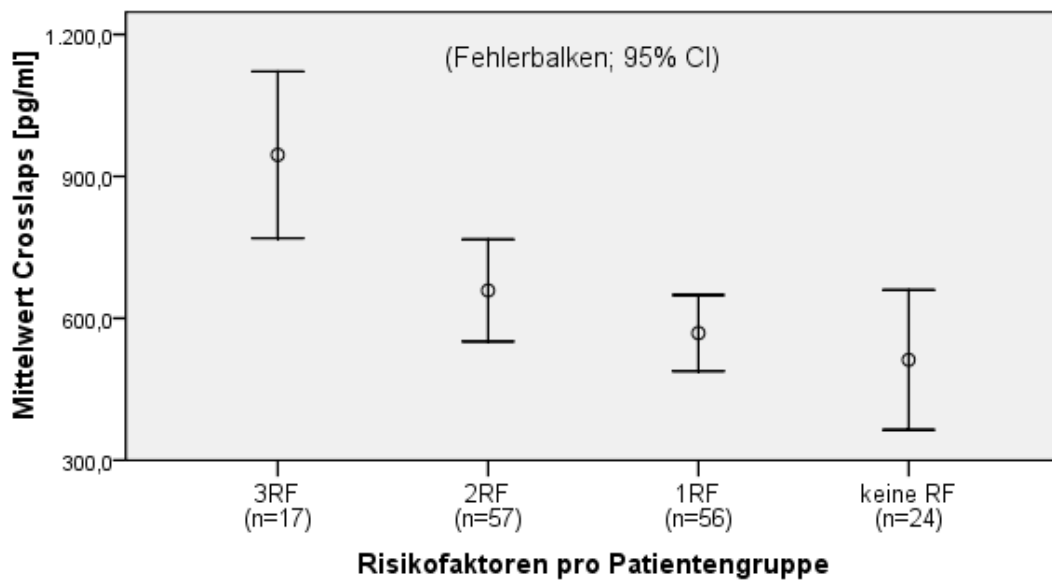


➤ Abb. 34: Gruppenanteil der Patienten mit PTH-Level über dem Referenzbereich

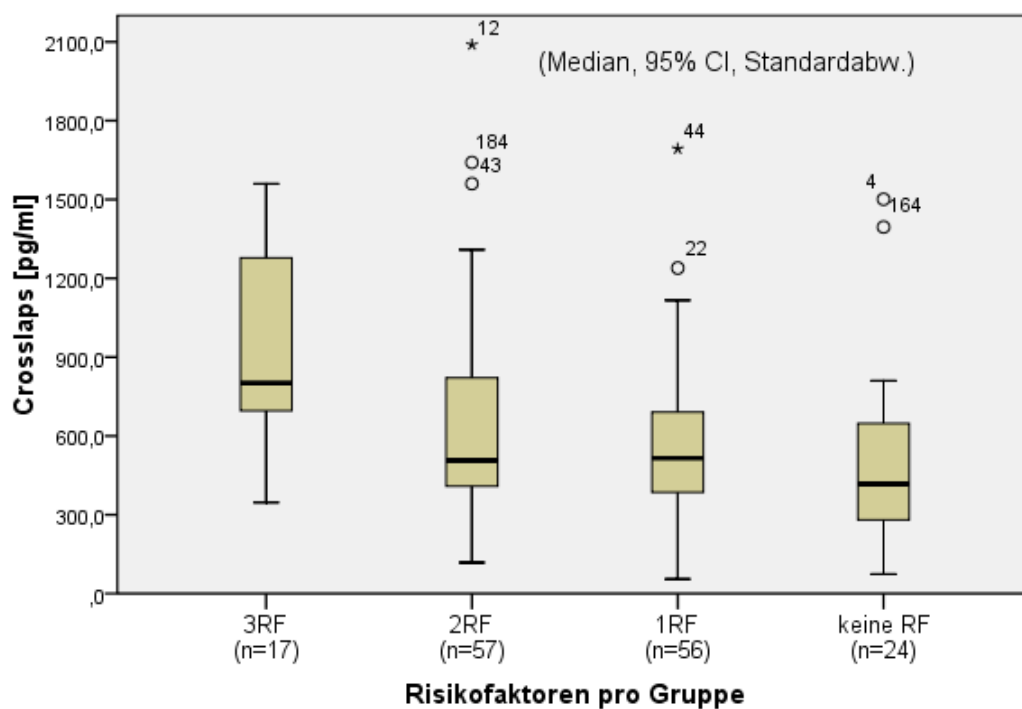


➤ Abb. 35: Einfluss der koexistierenden Risikofaktoren auf PTH-Spiegel

- Der Crosslaps-Spiegel variierte signifikant zwischen den betrachteten Gruppen ($p=0,001$); die 3-RF-Gruppe hatte einen um 433,4 pg/ml höheren Crosslaps-Mittelwert bzw. einen um 383,8 pg/ml höheren Crosslaps-Median als die Gruppen ohne RF.

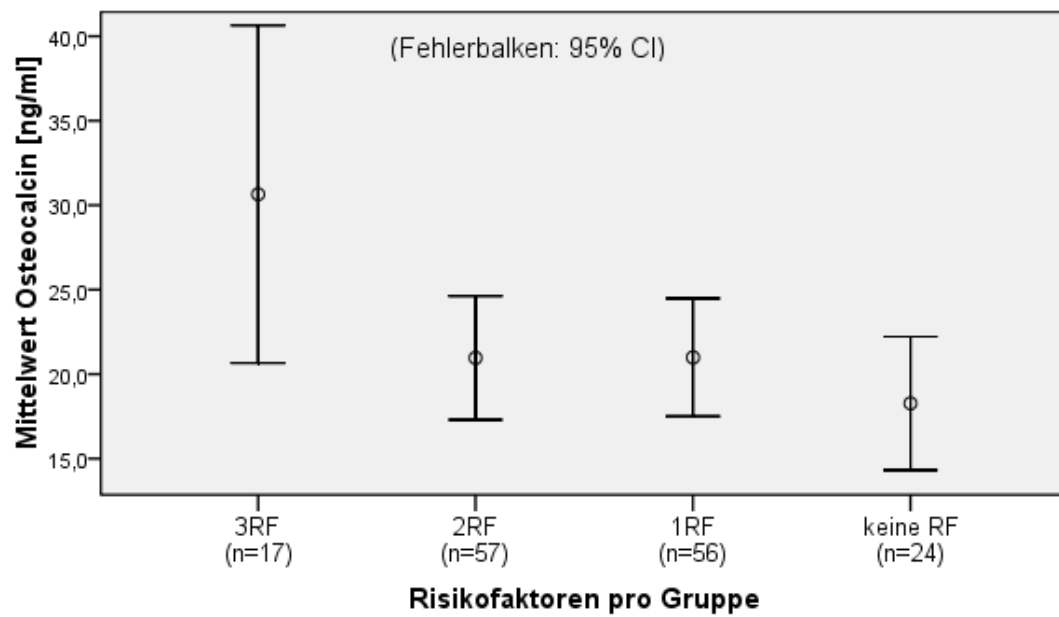


➤ Abb. 36: Einfluss der koexistierenden Risikofaktoren auf Crosslaps-Mittelwert

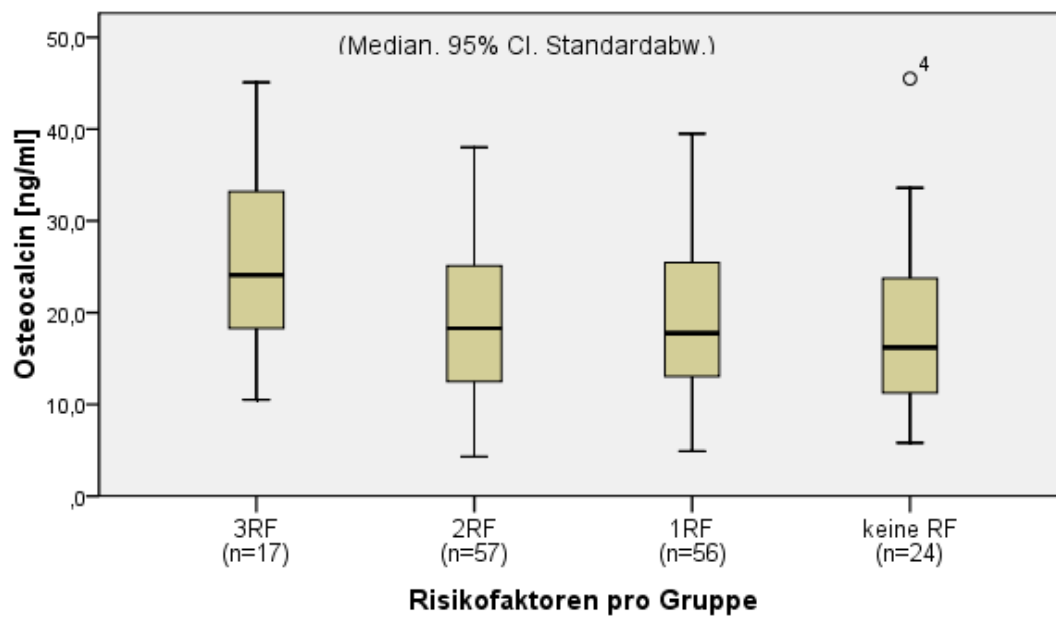


➤ Abb. 37: Einfluss der koexistierenden Risikofaktoren auf Crosslaps-Spiegel

- Neben Crosslaps und PTH variierte auch Osteocalcin signifikant zwischen den beobachteten Gruppen ($p=0,031$), wobei die Gruppe mit drei koexistierenden Risikofaktoren – verglichen mit der Gruppe ohne RF – einen um 12,4 bzw. 7,9 ng/mL höheren Osteocalcin-Mittelwert bzw. -Median hatte.



➤ Abb. 38: Einfluss der koexistierenden Risikofaktoren auf Osteocalcin-Mittelwert



➤ Abb. 39: Einfluss der koexistierenden Risikofaktoren auf Osteocalcin-Spiegel

- Nicht zuletzt variierte auch BMI signifikant zwischen den Gruppen ($p < 0,001$), wobei der BMI-Peak wieder in der Gruppe mit den meisten koexistierenden Risikofaktoren auftrat.

3 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war, die direkten Auswirkungen der drei gewählten potenziellen Knochenrisikofaktoren zuerst separat zu untersuchen, um danach auf eine hypothetische *kumulative Auswirkung* ihrer Koexistenz zu prüfen. In diesem Sinne konnte festgestellt werden, dass alle drei hier untersuchten Risikofaktoren innerhalb des Patientenkollektivs sehr weit verbreitet waren, wobei lediglich etwa 14% der Patienten davon nicht betroffen waren. Der Vitamin-D-Status des Kollektivs wäre aufgrund der vorhandenen Messergebnisse grundsätzlich als besorgniserregend einzustufen und das besonders deswegen, weil die Messungen zwischen den Monaten Juli und Oktober durchgeführt worden waren – eigentlich die Zeit, während der man, entsprechend der Studie über jahreszeitliche 25-D-Fluktuationen in Blutplasma (Brot *et al.*, 2001), eher die Peak-Werte erwarten würde. Dazu fällt ebenfalls auf, dass der Anteil von den auf die Station neu aufgenommenen Patienten, die eine ärztliche Verschreibung zur Ca/Vitamin-D-Supplementierung schon vor der Aufnahme hatten, mit knapp 16% eher die Ausnahme als die Regel waren und das trotz einem Durchschnittsalter von 78,5 Jahren. Hierbei ist auch anzumerken, dass die übliche Supplementierungsdosis von 800 IE Vitamin D zusammen mit 1000 mg Kalzium doch einen möglich signifikanten 25-D-Anstieg bei den supplementierten Patienten bewirkt haben könnte, mit einem um ganze 20,1 nM höheren 25-D-Mittelwert als in der nicht supplementierten Kontrollgruppe und mit einer Tendenz zum niedrigeren Crosslaps-Level. Dennoch erreichten nur 26,7% der Supplementierten den optimalen 25-D-Bereich von ≥ 75 nM, während ganze 36,7% von denen trotz der täglichen Ca/D-Einnahme noch im insuffizienten Bereich von < 50 nM waren, was ziemlich deutlich auf die restriktiven Eigenschaften der üblichen Dosierung hinweist. Selbstverständlich ist hier als der limitierende Faktor eine individuell nicht nachvollziehbare Compliance zu erwähnen, sowie die allgemein insuffiziente Informationen bezüglich der Supplementierungsdauer. Nichtsdestotrotz sind die Ergebnisse durchaus vergleichbar mit den Ergebnissen der Vitamin-D-Studie von Vieth *et al.*, bei der nach einer mehrmonatigen Supplementierung mit 1000 IE/d nur 35% der Studienteilnehmer den Cut-off von 75 nM erreicht haben, während die mit 4000 IE/d supplementierte Gruppe – mit 88% der Studienteilnehmer über dem Cut-off und einer Plateauisierung der 25-D-Konzentration auf

durchschnittlich 96 nM – eher auf der sicheren Seite war (Vieth *et al.*, 2001). Eine solche konsequente Optimierung des Vitamin-D-Status bei einer Mehrheit der Menschen wäre demzufolge mit dem aktuell noch geltenden und nicht unumstrittenen Upper-Intake-Level von 2000 IE Vitamin D täglich schwer erzielbar und mit den aktuellen DACH-Empfehlungen von 400 bzw. 600 IE/d Vitamin D gar unmöglich. Ein dazu entsprechender Kompromiss wurde von Bischoff-Ferrari *et al.* in Osteoporose Konsensus-Statement diskutiert, wobei die tägliche Supplementierung mit 800 IE Colecalciferol ab dem 60. Lebensjahr zum designierten Standard wurde, während für die Menschen mit einem sehr niedrigen 25-D-Startwert von <30 nM bzw. <25 nM (>80% der Altersheimpatienten in Österreich) die notwendige Supplementierungsdosis auf, respektiv, 1000-1500 IE/d bzw. zumindest 2000 IE/d gesetzt worden ist (Bischoff-Ferrari, 2007).

Mit geschätzten 41,5% bzw. 62,7% der Patienten mit, respektiv, GFR <60 ml/min/1,73m² bzw. CrCl <60 ml/min könnte man ebenso eine hohe Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz in dem Kollektiv vermuten, die zwar deutlich höher liegen könnte, als bei den von Zhang *et al.* analysierten Studien zur CNI-Prävalenz unter den geriatrischen Populationen, wo etwa ein Drittel der über 64-Jährigen eine CNI hatte (Zhang *et al.*, 2008). Allerdings geht es hier lediglich um eine einmalige Abschätzung der Nierenfunktion und es ist demzufolge nicht möglich, den eindeutigen Rückschluss auf die CNI-Prävalenz im Kollektiv zu ziehen. Nichtsdestotrotz konnte die ermittelte Nierenfunktion über mehrere biochemische Parameter mit dem Knochenstoffwechsel assoziiert werden. So konnte die in der Literatur mehrfach beschriebene inverse Korrelation zwischen Nierenfunktion und Parathormon auch hier bestätigt werden. Weiterhin war eine stärkere inverse Korrelation der Nierenfunktion mit dem Knochenabbauparameter (Crosslaps) als mit dem Knochenaufbauparameter (Osteocalcin) am deutlichsten sichtbar bei der nach Cockcroft-Gault ermittelten Kreatinin-Clearance, wobei die Korrelation zu Osteocalcin nicht mehr statistisch signifikant war ($r=-0,160$; $p=0,064$), während die Korrelation zu Crosslaps hochsignifikant blieb ($r=-0,299$; $p<0,001$). Außerdem liefert die gezeigte Tendenz zu niedrigeren T-Scores am Schenkelhals bei fallender Kreatinin-Clearance einen weiteren möglich wichtigen Hinweis zu potentiellen Knochenfolgen einer abnehmenden Nierenfunktion. In einer Studie von Obatake *et al.* konnte nämlich in einer Gruppe von niereninsuffizienten Patienten im Präädialyse-

Stadium eine statistisch signifikante jährliche Knochendichteabnahme am distalen Radius festgestellt werden, die mit der Kreatinin-Clearance sowie dem 1,25-D-Grundspiegel signifikant negativ korrelierte, wobei sich übrigens auch der Osteocalcin-Level als ein signifikanter negativer Prädiktor der Knochendichte gezeigt hat (Obatake *et al.*, 2007). Ähnliche Ergebnisse lieferte eine große prospektive Studie von Jassal *et al.*, bei der die Kreatinin-Clearance der Prädiktor des jährlichen Knochendichteverlustes über alle vier Jahre der Studie war und das in einer Population mit vernachlässigbar kleinem Anteil an Vitamin D insuffizienten Studienteilnehmer (Jassal *et al.*, 2007). Im Kontrast dazu hatten mehr als 67% der Patienten im analysierten Kollektiv, bei denen die CrCl <60 ml/min betrug, auch eine Vitamin-D-Insuffizienz. Somit waren die zwei etablierten Risikofaktoren eines sekundären Hyperparathyreoidismus und des damit assoziierten beschleunigten Knochenverlustes sehr oft koexistierend. Nun eine kleine Erinnerung an die zuvor besprochenen NKF-KDOQI-Guidelines zum Management einer CNI in Stadium III und IV, nach denen schon bei einem Abfall des 25-D-Levels unter 75 nM eine Vitamin-D-Supplementierung vorgesehen ist und das zwar zwischen 50000 IE/Monat und 50000 IE/Woche, über 6 Monate – je nach der Schwere des initialen Vitamin-D-Mangels (National Kidney Foundation, 2003). Somit wurde deutlich auf die Wichtigkeit des suffizienten Substrats für eine normale Calcitriolsynthese bei einer CNI hingewiesen.

Ein weiterer untersuchter Risikofaktor, der ebenso seine potentielle Beteiligung an dem Knochenstoffwechsel deutlich vermuten lassen hat, war die Furosemidtherapie. So lag der Parathormon-Spiegel deutlich höher bei den Furosemid-Usern – mit einem um 2,6-mal höheren Anteil der Patienten mit dem PTH über dem Referenzwert – als bei den Non-Usern. Ähnlich wie bei der Studie von Stein *et al.* wirkte sich die Furosemiddosis ziemlich stark auf den PTH-Spiegel aus – sogar stärker als die Vitamin-D-Insuffizienz (Stein *et al.*, 1996). Eine durchschnittliche Furosemiddosis von 40 mg/d bewirkte hier, im Vergleich mit Non-User-Gruppe, einen mittleren PTH-Anstieg von ca. 22 pg/ml – fast identisch wie bei der Studie von Drinka *et al.*, bei der eben 40 mg/d Furosemid gegeben wurden. In der gleichen Studie wurde auf die Notwendigkeit einer adäquaten Ca/Vitamin-D-Supplementierung bei einer Furosemidtherapie hingewiesen (Drinka *et al.*, 2007). Eine hoch signifikante positive Korrelation zu Crosslaps-Level war auch in der Furosemid-Gruppe keine Ausnahme,

so dass man – sowie bei den zwei zuvor diskutierten Risikofaktoren – auch bei einer Furosemidtherapie eine PTH-vermittelte Wirkung auf den Knochenmetabolismus annehmen könnte, mit einer Stimulierung des Knochenumbaus und einer konsequent erniedrigten Knochenmineraldichte, worauf eine mögliche Assoziation zur Pathogenese der Hüftfrakturen und anderen Frakturen begründet sei (Lips, 2001). Die Untersuchung der Auswirkungen von den koexistierenden Risikofaktoren lieferte wichtige Hinweise auf eine potentielle kumulative Auswirkung. Mit jedem zusätzlichen Risikofaktor kam es nämlich zu einer ungefähren Verdoppelung der Fälle mit einem über die Referenz hinaussteigenden PTH-Level: von 8,7% in der Gruppe ohne RF, über 15,5% bzw. 30,9% in der Gruppe mit 1 bzw. 2 RF, bis 62,5% der Patienten in der Gruppe mit 3 RF, bei denen ein über die Referenz erhöhter PTH-Spiegel festgestellt werden konnte. Ähnliche potenzierende Effekte einer Risikofaktor-Akkumulation wurden sowohl auf den Crosslaps-, als auch den Osteocalcinspiegel festgestellt, was in der 3-RF-Gruppe mit Abstand am stärksten ausgeprägt war. Bei den Patienten, die eine Fraktur erlitten hatten, waren die Crosslaps-Werte signifikant höher und die Osteocalcin-Werte etwas niedriger als bei den Patienten ohne Fraktur. Der höhere Crosslaps-Spiegel in der Fraktur-Gruppe dürfte zum Teil als ein Zeichen der Frakturheilung interpretierbar sein, während Osteocalcin in Folge der Fraktur bzw. einer subsequenter, Stress-bedingt vermehrten Cortisolfreisetzung supprimiert sein könnte.

Auch wenn die Knochenumbauparameter individuell zu stark variieren, um eine objektive Vorhersage des Knochenverlustes zu erlauben, gilt ihr Level dennoch als ein allgemeiner Frakturprädiktor – sowohl für die vertebrealen, als auch für die Hüftfrakturen, sowie die multiplen Frakturen (Szulc *et al.*, 2008).

Aufgrund der relativ niedrigen Patientenanzahl, der kurzen Analysendauer, sowie einer limitierten Datenverfügbarkeit wurde auf eine Untersuchung von den direkt-kausativen Zusammenhängen zu der in dem Patientenkollektiv auffällig hohen Frakturanfälligkeit verzichtet.

Zusammenfassend lässt sich jedoch viel mehr als bloß eine Assoziation der untersuchten Risikofaktoren mit der Knochenproblematik vermuten, was aus dem Aspekt einer immer größer werdenden geriatrischen Population wahrscheinlich eine dazu entsprechend steigende Relevanz erlangen wird. Die im Patientenkollektiv festgestellte hohe Prävalenz der koexistierenden Risikofaktoren, die mit einer

potenzierten Auswirkung auf den Knochenparametern assoziiert waren, könnte aber auch als eine potentielle Gelegenheit betrachtet werden, die präventiven Schritte zur Risikominimierung bei den betroffenen Patienten einzuleiten. Eine der in diesem Sinne zu überlegenden Maßnahmen wäre eine weitergreifende, dem Standpunkt der Wissenschaft entsprechende Optimierung des Vitamin-D-Status. Sowohl bei den zahlreichen Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz, als auch bei den nicht seltenen Patienten, die einer prolongierten Schleifendiuretikatherapie unterzogen werden müssen, hätte man mindestens noch zwei zusätzliche Motive, eine konsequente Vitamin-D-Supplementierungsstrategie umzusetzen.

4 Literaturverzeichnis

Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K 2005 Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vol. 9. Elsevier GmbH, München Jena.

Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, Wong C, Stehman-Breen C 2000 Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* **58**: 396-9.

Aloia JF, Patel M, Dimaano R, Li-Ng M, Talwar SA, Mikhail M, Pollack S, Yeh JK 2008 Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr* **87**: 1952-8.

Anderson PH, O'Loughlin PD, May BK, Morris HA 2004 Determinants of circulating 1,25-dihydroxyvitamin D₃ levels: the role of renal synthesis and catabolism of vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* **89-90**: 111-3.

Anderson PH, Sawyer RK, Moore AJ, May BK, O'Loughlin PD, Morris HA 2008 Vitamin D depletion induces RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone loss in a rodent model. *J Bone Miner Res* **23**: 1789-97.

Andress DL 2008 Adynamic bone in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* **73**: 1345-54.

Atkins GJ, Anderson PH, Findlay DM, Welldon KJ, Vincent C, Zannettino AC, O'Loughlin PD, Morris HA 2007 Metabolism of vitamin D₃ in human osteoblasts: evidence for autocrine and paracrine activities of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃. *Bone* **40**: 1517-28.

Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, Weiss NS, Emerson SS, Seliger SL, Kestenbaum BR, Stehman-Breen C 2002 Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *Jama* **288**: 3014-8.

Barger-Lux MJ, Heaney RP 2002 Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* **87**: 4952-6.

Bartl R, Bartl C 2004 Osteoporose-Manual. Vol. 1. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York.

Bikle D, Adams J, Christakos S 2008 Chapter 28. Vitamin D: Production, Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Requirements. *Primer* **7**: 141-149.

Bischoff-Ferrari H, Bröll H, Dovjak P, Gasser R, Krejs G J, Leixnering M, Müller M, Pietschmann P, Pinter G, Talasz H 2007 Konsensus-Statement Osteoporose 75+. In: *CliniCum. Medizin Medien Austria GmbH*: Wien.

Bischoff-Ferrari HA 2007 The 25-hydroxyvitamin D threshold for better health. *J Steroid Biochem Mol Biol* **103**: 614-9.

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B 2007 Where do we stand on vitamin D? *Bone* **41**: S13-9.

Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B 2005 Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama* **293**: 2257-64.

Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM 2007 Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* **71**: 438-41.

Bourdeau JE, Buss SL, Vurek GG 1982 Inhibition of calcium absorption in the cortical thick ascending limb of Henle's loop by furosemide. *J Pharmacol Exp Ther* **221**: 815-9.

Brot C, Vestergaard P, Kolthoff N, Gram J, Hermann AP, Sorensen OH 2001 Vitamin D status and its adequacy in healthy Danish perimenopausal women: relationships to dietary intake, sun exposure and serum parathyroid hormone. *Br J Nutr* 86 Suppl 1: S97-103.

Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP 2007 Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* **357**: 905-16.

Carbone LD, Johnson KC, Bush AJ, Robbins J, Larson JC, Thomas A, LaCroix AZ 2009 Loop diuretic use and fracture in postmenopausal women: findings from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* **169**: 132-40.

Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ 1997 Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* **7**: 439-43.

Chen Q, Kaji H, Iu MF, Nomura R, Sowa H, Yamauchi M, Tsukamoto T, Sugimoto T, Chihara K 2003 Effects of an excess and a deficiency of endogenous parathyroid hormone on volumetric bone mineral density and bone geometry determined by peripheral quantitative computed tomography in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* **88**: 4655-8.

Cockcroft DW, Gault MH 1976 Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* **16**: 31-41.

Constant J 1999 Pearls and pitfalls in the use and abuse of diuretics for chronic congestive heart failure. *Cardiology* **92**: 156-61.

Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS 2007 Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Jama* **298**: 2038-47.

Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, Atkinson S, Ward L, Moher D, Hanley D, Fang M, Yazdi F, Garritty C, Sampson M, Barrowman N, Tsertsvadze A, Mamaladze V 2007 Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*: 1-235.

DACH 2002 Reference Values for Nutrient Intake. Umschau Braus GmbH, Frankfurt am Main.

Dawson-Hughes B 2008 Serum 25-hydroxyvitamin D and functional outcomes in the elderly. *Am J Clin Nutr* **88**: 537S-540S.

Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R 2005 Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* **16**: 713-6.

Dietary Guidelines for Americans 2005 6th Edition. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. Government Printing Office, Washington DC.

Dlugos DJ, Perrotta PL, Horn WG 1995 Effects of the submarine environment on renal-stone risk factors and vitamin D metabolism. *Undersea Hyperb Med* **22**: 145-52.

Drinka PJ, Krause PF, Nest LJ, Goodman BM 2007 Determinants of parathyroid hormone levels in nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc* **8**: 328-31.

EC-SCF 2002 Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin D. Health and Consumer Protection Directorate General (ed). European Commission. Brussels, Belgium.

Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Ishani A, Shlipak MG, Stone KL, Cauley JA, Jamal SA, Antoniucci DM, Cummings SR 2007 Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. *Arch Intern Med* **167**: 133-9.

Favus MJ, Goltzman D 2008 Chapter 21. Regulation of Calcium and Magnesium. *Primer* **7**: 104-108.

Fernandez P, Santos F, Gomez C, Cabeza JM, Rodriguez J, Rey C, Crespo M 1999 Influence of three different types of hypercalciuria on bone. An experimental study. *Pediatr Nephrol* **13**: 396-400.

Friedman PA, Bushinsky DA 1999 Diuretic effects on calcium metabolism. *Semin Nephrol* **19**: 551-6.

Fukagawa M, Nakanishi S, Fujii H, Hamada Y, Abe T 2006 Regulation of parathyroid function in chronic kidney disease (CKD). *Clin Exp Nephrol* **10**: 175-9.

Gamba G, Friedman PA 2008 Thick ascending limb: the Na(+):K (+):2Cl (-) co-transporter, NKCC2, and the calcium-sensing receptor, CaSR. *Pflugers Arch*.

Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovannini M, Goureau Y, Sarfati E, Drueke TB 1997 Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* **51**: 328-36.

Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R 2007 Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* **85**: 6-18.

Heaney RP 2008 Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* **3**: 1535-41.

Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A 2003 Calcium Absorption Varies within the Reference Range for Serum 25-Hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* **22**: 142-146.

Hewison M, Burke F, Evans KN, Lamas DA, Sansom DM, Liu P, Modlin RL, Adams JS 2007 Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* **103**: 316-21.

Hewison M, Zehnder D, Bland R, Stewart PM 2000 1 α -Hydroxylase and the action of vitamin D. *J Mol Endocrinol* **25**: 141-8.

Holick MF 2004 Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* **80**: 1678S-1688.

Holick MF 2007 Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* **357**: 266-81.

Holick MF, Chen TC 2008 Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* **87**: 1080S-6S.

Holzer G, von Skrbensky G, Holzer LA, Pichl W 2009 Hip Fractures and the Contribution of Cortical Versus Trabecular Bone to Femoral Neck Strength. *Journal of Bone and Mineral Research* **24**: 468-474.

Jassal SK, von Muhlen D, Barrett-Connor E 2007 Measures of renal function, BMD, bone loss, and osteoporotic fracture in older adults: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res* **22**: 203-10.

Joint Speciality Committee on Renal Medicine of the Royal College of Physicians and the Renal Association, atRCOGP 2006 Chronic kidney disease in adults: UK guidelines for identification, management and referral. Royal College of Physicians, London.

Kleine B, Rossmanith WG 2007 Hormone und Hormonsystem. Vol. 1. Springer-Verlag: Berlin Heidelberg New York.

Kolek OI, Hines ER, Jones MD, LeSueur LK, Lipko MA, Kiela PR, Collins JF, Haussler MR, Ghishan FK 2005 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ upregulates

FGF23 gene expression in bone: the final link in a renal-gastrointestinal-skeletal axis that controls phosphate transport. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **289**: G1036-1042.

Kubota T, NN, Kurotobi S, Kogaki S, Hirai H, Kitaoka T, Nakajima S, Ozono K 2006 Beneficial effect of oral bisphosphonate treatment on bone loss induced by chronic administration of furosemide without alteration of its administration and urinary calcium loss. *Clinical Pediatric Endocrinology* **15**: 101-107.

Kuhlmann U, Walb D, Luft FC 2003 *Nephrologie*. Vol. 4. Georg Thieme Verlag: Stuttgart New York.

Law PH, Sun Y, Bhattacharya SK, Chhokar VS, Weber KT 2005 Diuretics and bone loss in rats with aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* **46**: 142-6.

Lee CT, Chen HC, Lai LW, Yong KC, Lien YH 2007 Effects of furosemide on renal calcium handling. *Am J Physiol Renal Physiol* **293**: F1231-7.

Lerma EV 2007 Definition and Classification of Renal Osteodystrophy. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism* **5**: 3-9.

Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D 1999 A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* **130**: 461-70.

Lim LS, Fink HA, Kuskowski MA, Taylor BC, Schousboe JT, Ensrud KE 2008 Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *Arch Intern Med* **168**: 735-40.

Lips P 2001 Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* **22**: 477-501.

Liu S, Quarles LD 2007 How Fibroblast Growth Factor 23 Works. *J Am Soc Nephrol* **18**: 1637-1647.

Looker AC, Mussolino ME 2008 Serum 25-hydroxyvitamin D and hip fracture risk in older U.S. white adults. *J Bone Miner Res* **23**: 143-50.

Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF 1998 Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* **351**: 805-6.

Massry SG, Stein R, Garty J, Arief AI, Coburn JW, Norman AW, Friedler RM 1976 Skeletal resistance to the calcemic action of parathyroid hormone in uremia: role of 1,25 (OH)₂ D₃. *Kidney Int* **9**: 467-74.

McKiernan FE, Wiley C 2008 Vitamin D₂, Vitamin D₃, and the Tolerable Upper Intake Level. *Journal of Bone and Mineral Research* **23**: 2060-2061.

Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G 2006 Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* **69**: 1945-53.

Moe SM, Drueke TB 2004 A bridge to improving healthcare outcomes and quality of life. *Am J Kidney Dis* **43**: 552-7.

Morley JE, Korenman SG 1992 *Endocrinology and Metabolism in the Elderly*. Vol. 1. Blackwell Scientific Publications: Boston.

Müller-Esterl W 2004 *Biochemie* Vol. 1. Elsevier GmbH, München.

National Kidney Foundation 2003 K/DOQI: Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* **42**: S1-201.

National Kidney Foundation 2002 K/DOQI: Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* **39**:S1-S000, 2002 (suppl 1).

Nickolas TL, Leonard MB, Shane E 2008 Chronic kidney disease and bone fracture: a growing concern. *Kidney Int* **74**: 721-31.

Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E 2006 Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol* **17**: 3223-32.

Nissenson RA, Jüppner H 2008 Chapter 25. Parathyroid Hormone. *Primer* **7**: 123-127.

Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Vieth R, Lips P 2007 13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* **103**: 204-5.

Obatake N, Ishimura E, Tsuchida T, Hirowatari K, Naka H, Imanishi Y, Miki T, Inaba M, Nishizawa Y 2007 Annual change in bone mineral density in predialysis patients with chronic renal failure: significance of a decrease in serum 1,25-dihydroxy-vitamin D. *J Bone Miner Metab* **25**: 74-9.

Ooms ME, Lips P, Van Lingen A, Valkenburg HA 1993 Determinants of bone mineral density and risk factors for osteoporosis in healthy elderly women. *J Bone Miner Res* **8**: 669-75.

Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, Sanders KM, Seeman E, Pasco JR, Schneider HG, Nicholson GC 2004 Seasonal periodicity of serum vitamin D and parathyroid hormone, bone resorption, and fractures: the Geelong Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* **19**: 752-8.

Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM 2005 Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations in the Estimation of GFR in Health and in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* **16**: 459-466.

Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L 2005 Effects of long-term treatment with loop diuretics on bone mineral density, calcitropic hormones and bone turnover. *J Intern Med* **257**: 176-84.

Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L 2006a Loop diuretics increase bone turnover and decrease BMD in osteopenic postmenopausal women: results from a randomized controlled study with bumetanide. *J Bone Miner Res* **21**: 163-70.

Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L 2006b Fracture risk in patients treated with loop diuretics. *J Intern Med* **259**: 117-24.

Sakuma M, Endo N, Oinuma T 2007 Serum 25-OHD insufficiency as a risk factor for hip fracture. *J Bone Miner Metab* **25**: 147-50.

Schober HC, Han ZH, Foldes AJ, Shih MS, Rao DS, Balena R, Parfitt AM 1998 Mineralized bone loss at different sites in dialysis patients: implications for prevention. *J Am Soc Nephrol* **9**: 1225-33.

Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T 2001 Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A* **98**: 6500-5.

Shoback D 2008 Chapter 68. Hypocalcemia: Definition, Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Primer* **7**: 313-317.

Silbernagl S, Despopoulos A 2001 Taschenatlas der Physiologie. Vol. 5. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York.

Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Alem AM, Gillen DL, Heckbert SR, Wong CS, Ball A, Weiss NS 2000 Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* **58**: 2200-5.

Stein MS, Scherer SC, Walton SL, Gilbert RE, Ebeling PR, Flicker L, Wark JD 1996 Risk factors for secondary hyperparathyroidism in a nursing home population. *Clin Endocrinol (Oxf)* **44**: 375-83.

Szulc P, Delmas PD 2008 Chapter 34. Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis. *Primer* **7**: 174-179.

Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T 2006 Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* **444**: 770-4.

Van Driel M, Koedam M, Buurman CJ, Hewison M, Chiba H, Uitterlinden AG, Pols HA, van Leeuwen JP 2006 Evidence for auto/paracrine actions of vitamin D in bone: 1alpha-hydroxylase expression and activity in human bone cells. *Faseb J* **20**: 2417-9.

Vieth R 1999 Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* **69**: 842-56.

Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD 2001 Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr* **73**: 288-94.

Wasserman RH, Chandler JS, Meyer SA, Smith CA, Brindak ME, Fullmer CS, Penniston JT, Kumar R 1992 Intestinal Calcium Transport and Calcium Extrusion Processes at the Basolateral Membrane. *J. Nutr.* **122**: 662-671.

Wasserman RH, Fullmer CS 1995 Vitamin D and Intestinal Calcium Transport: Facts, Speculations and Hypotheses. *J. Nutr.* **125**: 1971S-1979.

Wood RJ, Tchack L, Taparia S 2001 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases the expression of the CaT1 epithelial calcium channel in the Caco-2 human intestinal cell line. *BMC Physiol* **1**: 11.

Yamazaki Y, Tamada T, Kasai N, Urakawa I, Aono Y, Hasegawa H, Fujita T, Kuroki R, Yamashita T, Fukumoto S, Shimada T 2008 Anti-FGF23 neutralizing antibodies show the physiological role and structural features of FGF23. *J Bone Miner Res* **23**: 1509-18.

Zhang QL, Rothenbacher D 2008 Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* **8**: 117.

Zhou C, Assem M, Tay JC, Watkins PB, Blumberg B, Schuetz EG, Thummel KE 2006 Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest* **116**: 1703-12.

Zhu K, Devine A, Dick IM, Wilson SG, Prince RL 2008 Effects of calcium and vitamin D supplementation on hip bone mineral density and calcium-related analytes in elderly ambulatory Australian women: a five-year randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* **93**: 743-9.

5 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Hormonelle Steuerung der Ca-Homöostase.....	7
Abb. 2: Vitamin-D-Biosynthese.....	11
Abb. 3: Renale Substratumwandlung.....	12
Abb. 4: Jahreszeitliche 25-D-Fluktuationen.....	12
Abb. 5: Auswirkung verschiedener 25-D-Spiegel an der distal-femorale Metaphyse.....	17
Abb. 6: 25-D-Spiegel und die Knochenmineraldichte.....	17
Abb. 7: 25-D-Spiegel und die Funktion unterer Extremitäten.....	18
Abb. 8: Vitamin-D-Supplementierungsdosis und 25-D-Spiegel.....	20
Abb. 9: Vitamin-D-Supplementierungsdosis und Toxizität.....	25
Abb.10: CNI-Prävalenz bei ≥ 64 -Jährigen.....	28
Abb.11: Nierenfunktionseinschränkung im Patientenkollektiv.....	40
Abb.12: Vitamin-D-Status im Patientenkollektiv.....	41
Abb.13: Fraktur als Grund für die Stationsaufnahme.....	41
Abb.14: Osteoporoseuntersuchung auf der Station.....	42
Abb.15: Prävalenz der untersuchten Risikofaktoren im Kollektiv.....	42
Abb.16: Inverse Korrelation von GFR und PTH.....	43
Abb.17: Inverse Korrelation von CrCl und Crosslaps.....	43
Abb.18: Positive Korrelation von Kreatinin und Crosslaps.....	44
Abb.19: Positive Korrelation von Kreatinin und PTH.....	44
Abb.20: Inverse Korrelation von 25-D und PTH.....	45
Abb.21: Inverse Korrelation von 25-D und Crosslaps.....	45
Abb.22: Auswirkung der Vitamin-D-Supplementierung auf 25-D-Spiegel.....	46
Abb.23: Tendenz zu niedrigeren Crosslaps bei Vitamin-D-Supplementierung.....	46
Abb.24: Korrelation von Furosemiddosis und PTH.....	47
Abb.25: Diuretikatherapie und PTH-Spiegel im Kollektiv.....	47
Abb.26: Diuretikatherapie und Crosslaps-Spiegel im Kollektiv.....	48
Abb.27: PTH als Crosslapsprädiktor.....	48
Abb.28: Korrelation von PTH und Osteocalcin.....	49
Abb.29: Tendenz zur niedrigeren BMD am SH bei fallender CrCl.....	49
Abb.30: Korrelation von BMI und BMD am SH.....	50

Abb.31: Einfluss rezenter Fraktur auf Crosslaps und Osteocalcin.....	50
Abb.32: Frakturlokalisation und die Knochenparameter.....	51
Abb.33: Risikofaktoren-Koexistenz und PTH (Mittelwert;SD).....	51
Abb.34: Risikofaktoren-Koexistenz und Hyperparathyreoidismus im Kollektiv.....	52
Abb.35: Risikofaktoren-Koexistenz und PTH (Median; 95% CI; SD).....	52
Abb.36: Risikofaktoren-Koexistenz und Crosslaps (Mittelwert; SD).....	53
Abb.37: Risikofaktoren-Koexistenz und Crosslaps (Median; 95% CI; SD).....	53
Abb.38: Risikofaktoren-Koexistenz und Osteocalcin (Mittelwert; SD).....	54
Abb.39: Risikofaktoren-Koexistenz und Osteocalcin (Median;95% CI; SD).....	54

6 Anhang

6.1 Abstract (Deutsch)

Als ein Hauptproduktionsort für Calcitriol bzw. als ein Zielorgan für Parathormon spielt die Niere eine essentielle Rolle in der Kalziumhomöostase. Dazu führt eine typisch verstärkte Phosphatretention bei der Niereninsuffizienz zu einem Parathormonanstieg, welcher bis zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus progredieren kann, mit katabolischen Auswirkungen auf das Skelett und einer konsequent gesteigerten Frakturanfälligkeit. Eine Niereninsuffizienz dürfte somit mit der Pathophysiologie der Osteoporose assoziiert sein.

Schleifendiuretika werden mit einer verstärkten Kalziumausscheidung assoziiert, wodurch – in Abhängigkeit von der Kalziumzufuhr und dem Vitamin-D-Status – eine negative Kalzium-Balance ausgelöst werden kann. Somit stehen auch Schleifendiuretika in Zusammenhang mit einem Parathormon-vermittelt, verstärkten Knochenabbau und einem potentiell erhöhten Frakturrisiko. Diese Diplomarbeit versucht die Frage zu beantworten: Gibt es Hinweise auf eine mögliche Potenzierung der Skelettauswirkungen von den Schleifendiuretika bei einer chronischen Niereninsuffizienz und/oder Vitamin-D-Insuffizienz? Dazu wurde ein geriatrisches Patientenkollektiv auf die Prävalenz der Risikofaktoren geprüft, mit einer anschließenden Untersuchung ihrer Auswirkungen auf das Parathormon sowie die Knochenparameter. Da eine Koexistenz mehrerer Risikofaktoren bei den Patienten im Kollektiv auch keine Seltenheit war, könnte ein Vergleich der auf dieser Basis geformten Patientengruppen durchgeführt werden, wodurch eindeutige Hinweise einer potenzierten Wirkung – sowohl auf den Parathormon-Spiegel, als auch auf die Knochenparameter – bei jedem zusätzlichen Risikofaktor gezeigt werden konnten, mit einem besonders ausgeprägten kumulativen Effekt in der Gruppe mit allen drei untersuchten Risikofaktoren. Zusammenfassend wurde auf die Notwendigkeit einer weitergreifenden Optimierung des Vitamin-D-Status eingegangen, mit besonderem Augenmerk auf den postmenopausalen Frauen sowie älteren Männern mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder einer prolongierten Schleifendiuretikatherapie.

6.2 Abstract (English)

Kidney is not only a target organ of parathormon action but the main site of the vitamin D activation as well. This explains the kidney's critical role in the maintaining of normal calcium metabolism and a possible association of chronic kidney disease with the pathogenesis of osteoporosis. The main mechanism in CKD leading to a bone loss and a potential increase of bone fragility is the typically elevated retention of phosphate, with a subsequent stimulation of parathormon secretion that progresses to secondary hyperparathyroidism and a high bone turnover. Loop diuretics are one of the most often prescribed drug groups that are related with the increased calcium excretion. Depending on individual calcium ingestion rate and the status of vitamin D, the prolonged administration of loop diuretics can lead to a negative calcium balance and a subsequent stimulation of parathormon secretion, which rebalances the level of ionic calcium in blood by dissolving it from the bone matrix. Thus, loop diuretics are associated with bone loss and a potentially elevated risk of fragility fractures by a somewhat similar mechanism as in the CKD, with elevated levels of parathormon causing an increased bone turnover. The goal of this work is answering the question: is there a sign of potentiated effects of loop diuretics on bone metabolism is association with the CKD and/or the vitamin D insufficiency? This included a study of the prevalence and the effects of these risk factors on parathormon and bone parameters in a population of hospitalized elderly people. Further, the varying number of coexisting risk factors was used for the classifying of patients in groups, which were then compared to each other in order to verify the differences regarding parathormon level and bone parameters. Indeed, the shown differences between these groups were substantial, with the noticeable effect with every one additional risk factor and the most drastic cumulative effect shown in the group with all three coexisting risk factors. In conclusion: There might be a different strategy needed to assure wide range optimizing of the vitamin D status. This could be of major importance for postmenopausal women and elderly men on prolonged therapy with loop diuretics – especially in case they have a developed CKD.

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name: Sead Čaušević
Geburtsdatum: 13. Februar 1981
Geburtsort: Zenica, Bosnien und Herzegowina

Schulbildung

1987-1995 Osnovna škola Isidora Sekulić, Zenica
1995-1999 Srednja Medicinska škola, Zenica

Studium

WS99/00-SS00 Farmaceutski fakultet, Sarajevo
WS00/01-SS01 Deutschkurs, österreichische Orient-Gesellschaft
Hammer-Purgstall, Vorstudienlehrgang der
Universität Wien (außerordentlicher Student)
26.9.2001 Ergänzungsprüfung Deutsch, Universitätslehrgang
WS01/02-SS09 Pharmaziestudium, Universität Wien