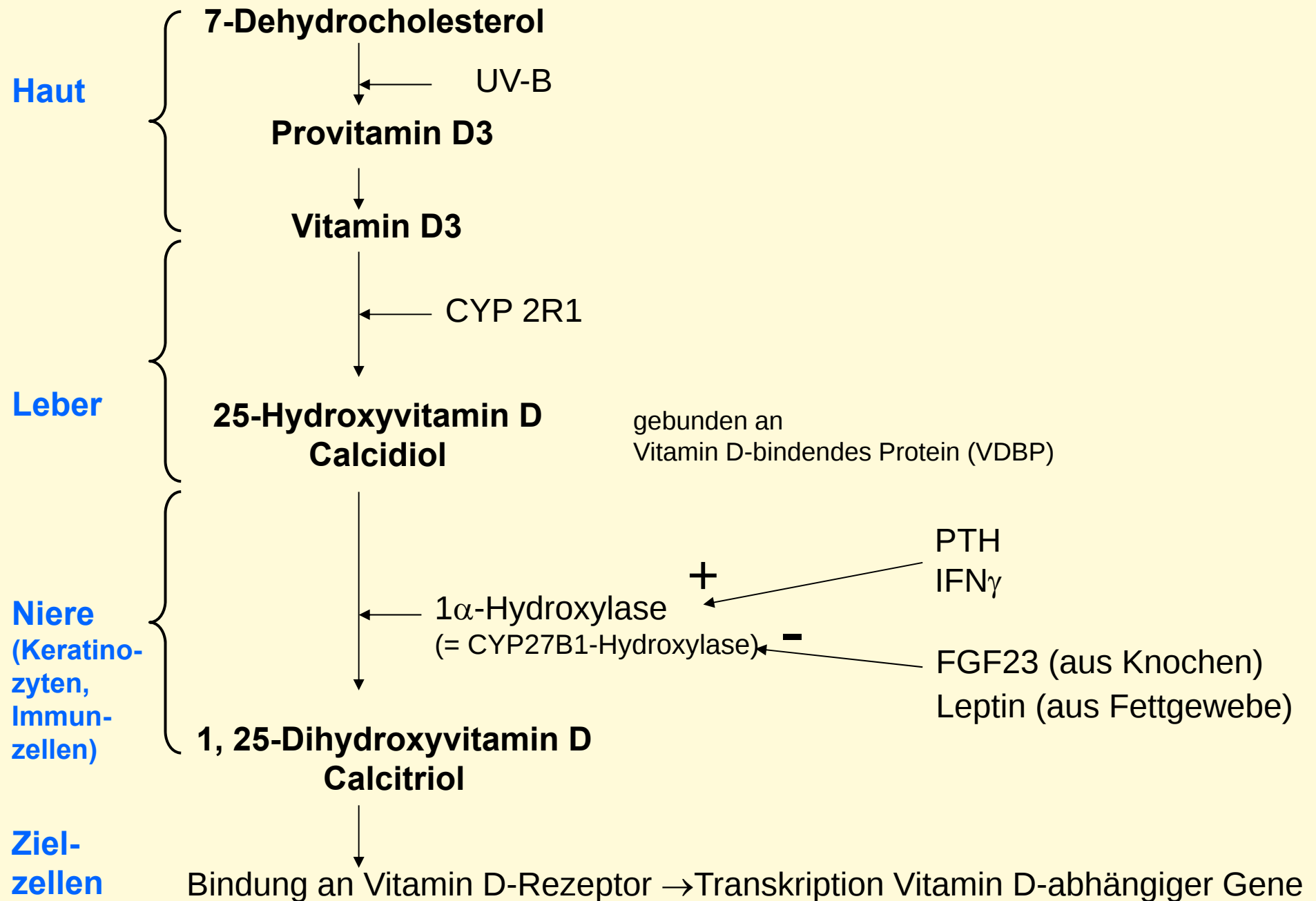


Vitamin D

-

Wie und wo wirkt Vitamin D auf das Immunsystem?

Dr. med. Volker von Baehr



Das 25-OH Vitamin D3 ist Ausdruck des „Bestandes“ im Organismus.

Material: Serum

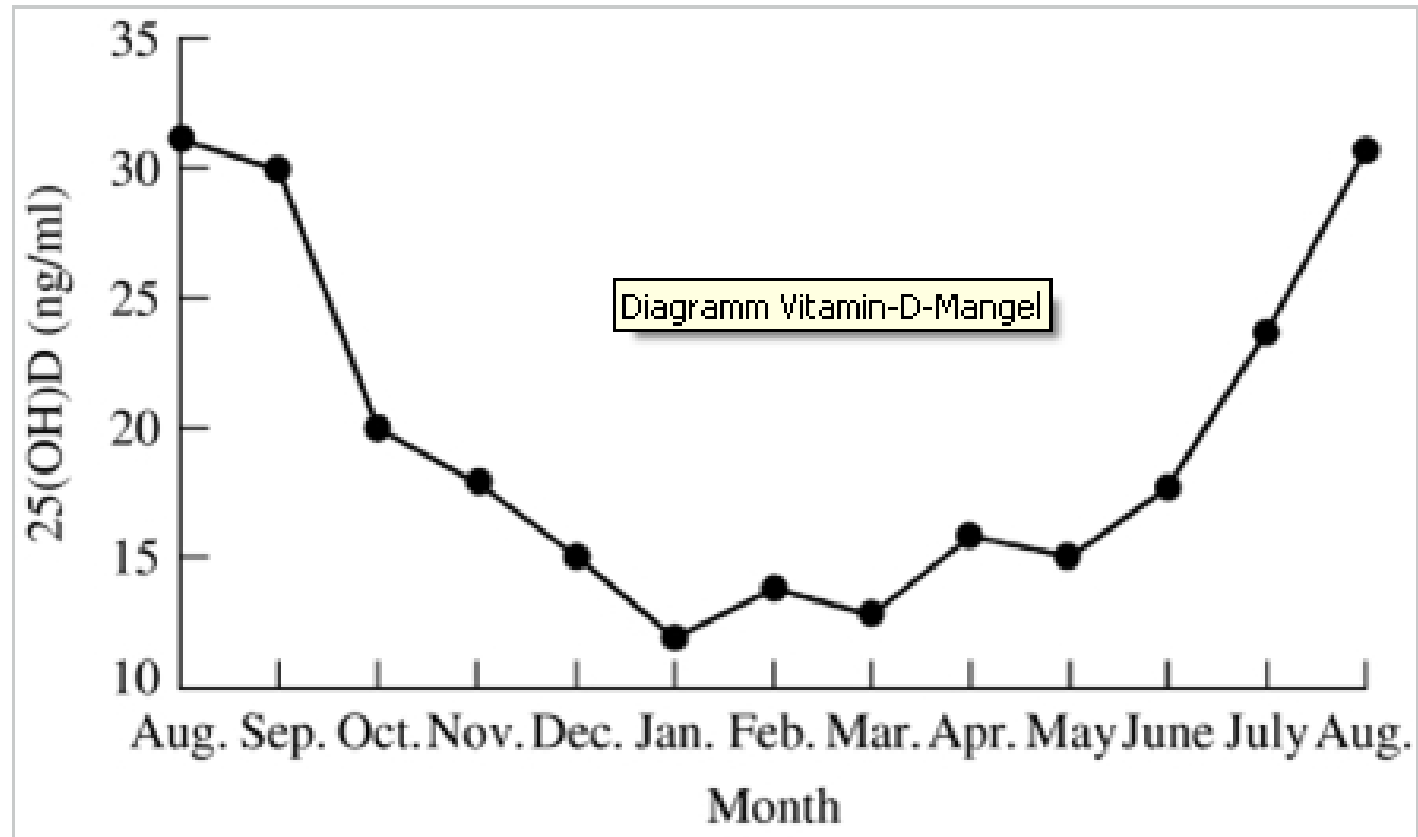
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
25-Hydroxy-Vitamin-D i.S. (CMIA)	23.5	µg/l	(20)30 - 50
Es findet sich eine suboptimale Versorgung mit 25-OH Vitamin D. Der Körperspeicher ist nur gering gefüllt. Bei den unter dem Referenzbereich angegebenen Grenzen handelt es sich um den therapeutischen Zielbereich.			
1,25-Dihydroxy-Vitamin-D3 i.S.° CLIA	77.3	pg/ml	30 - 80

Achtung: Dimensionsunterschied von 1:1000 beachten !

Natürliche Vitamin D-Quellen sind begrenzt !

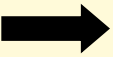
Lebensmittel	Vitamin D (I. E.) pro 100 g
Lebertran	12 000
Hering	1000
Sardinen	450
Lachs (wild, frisch)	800
Lachs (gezüchtet, frisch)	200
Eier	120
Shitakepilze (getrocknet)	1600
Shitakepilze (frisch)	100
Champignons	80
Butter	50
Kalbsleber	10
Vollmilch	5
Schmelzkäse (45 % Fett i. Tr.)	120
Gouda (45 % Fett i. Tr.)	50

Vitamin-D-Spiegel der Bevölkerung einer Kleinstadt in Süddeutschland im Verlauf des Jahres



Cannell J.J. et al.: Epidemic influenza and vitamin D. Epidemiol Infect. 2006 (6): S. 1129-1140

Vitamin D3 – Regulator der Knochenbildung

1,25-Dihydroxyvitamin D
Calcitriol  Calcium-Resorption im Darm ↑
Calcium-Rückresorption in der Niere ↑

Niedriges Vitamin D3 ist mit erniedrigter Knochendichte assoziiert

Bischoff-Ferari HA, J Bone Min. Res. 2009; 24:935-942

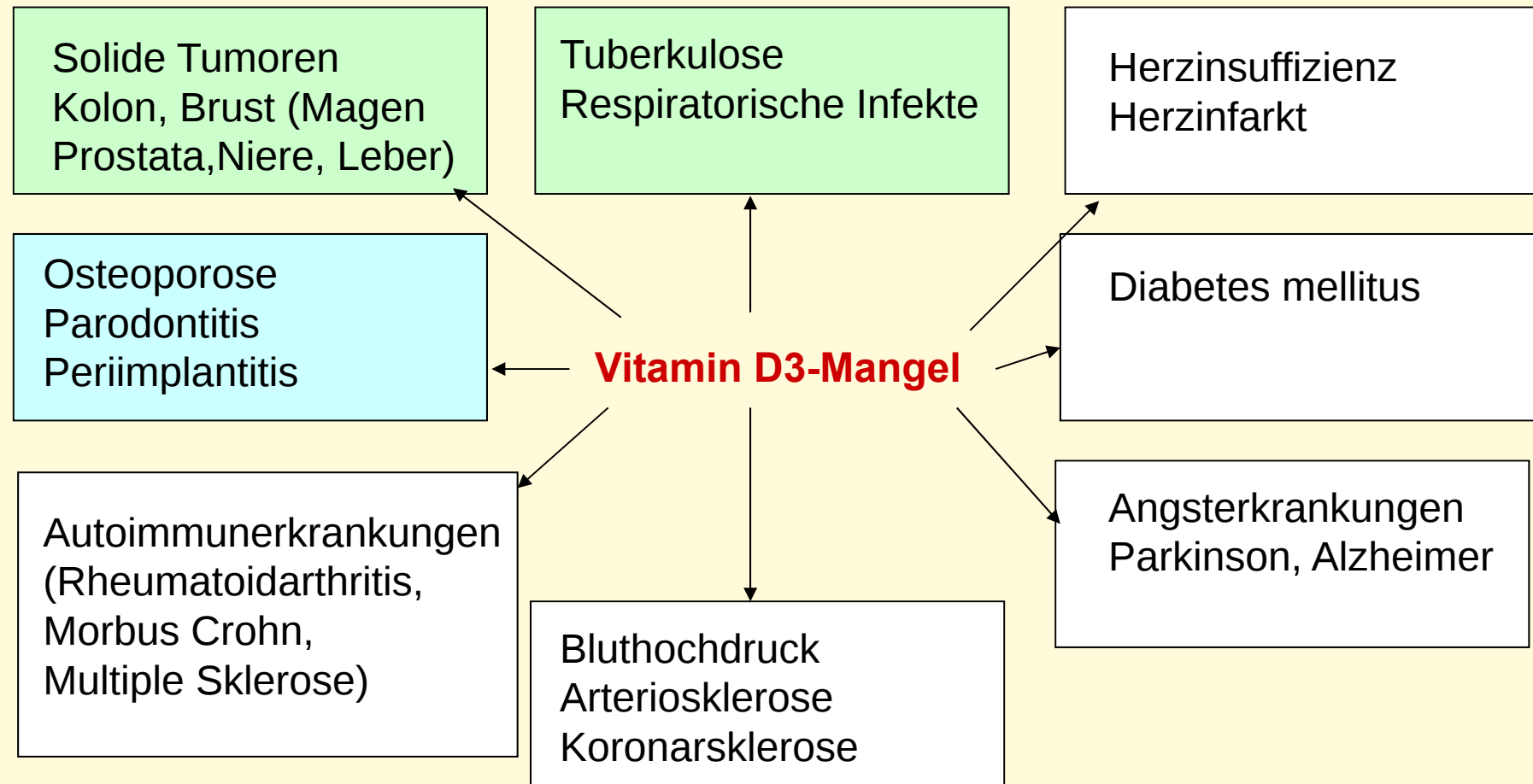
Niedriges Vitamin D3 korreliert zur Frakturhäufigkeit

Cauley JA Ann. Intern Med. 2008; 149: 242-250

Niedriges Vitamin D3 der Mutter bedingt schlechtere
Femurknochenentwicklung beim Neugeborenen

Mahon P. J Bone Min Res. 2010; 25: 14-19

Vitamin D3-Mangel ist aber auch mit verschiedenen chronisch entzündlichen Erkrankungen assoziiert !



Einfluss von Vitamin D auf das Immunsystem

1. Einfluss auf das unspezifische Immunsystem (Makrophagen)

- Induktion antimikrobieller Peptide in Makrophagen
- Aktivierung der 1α -Hydroxylase über Aktivierung der Toll-like-Rezeptoren auf Makrophagen
- Antientzündliche Wirkung (Hemmung von NF κ B)

2. Einfluss auf das spezifische Immunsystem

- Verbesserung der Effektorzellantwort von T-Lymphozyten nach erfolgter T-Zellaktivierung
- Hemmung der TH1-Immunantwort, Förderung von TH2
- Hemmung der IL2- und IL17-Sekretion in Helferzellen

3. Einfluss auf die Immuntoleranz

- Induktion von T_{reg}-Zellen
- Hemmung der Reifung von Dendritischen Zellen

Einfluss von Vitamin D auf das Immunsystem

1. Einfluss auf das unspezifische Immunsystem (Makrophagen)

- Induktion antimikrobieller Peptide in Makrophagen
- Aktivierung der 1α -Hydroxylase über Aktivierung der Toll-like-Rezeptoren auf Makrophagen
- Antientzündliche Wirkung (Hemmung von NF κ B)

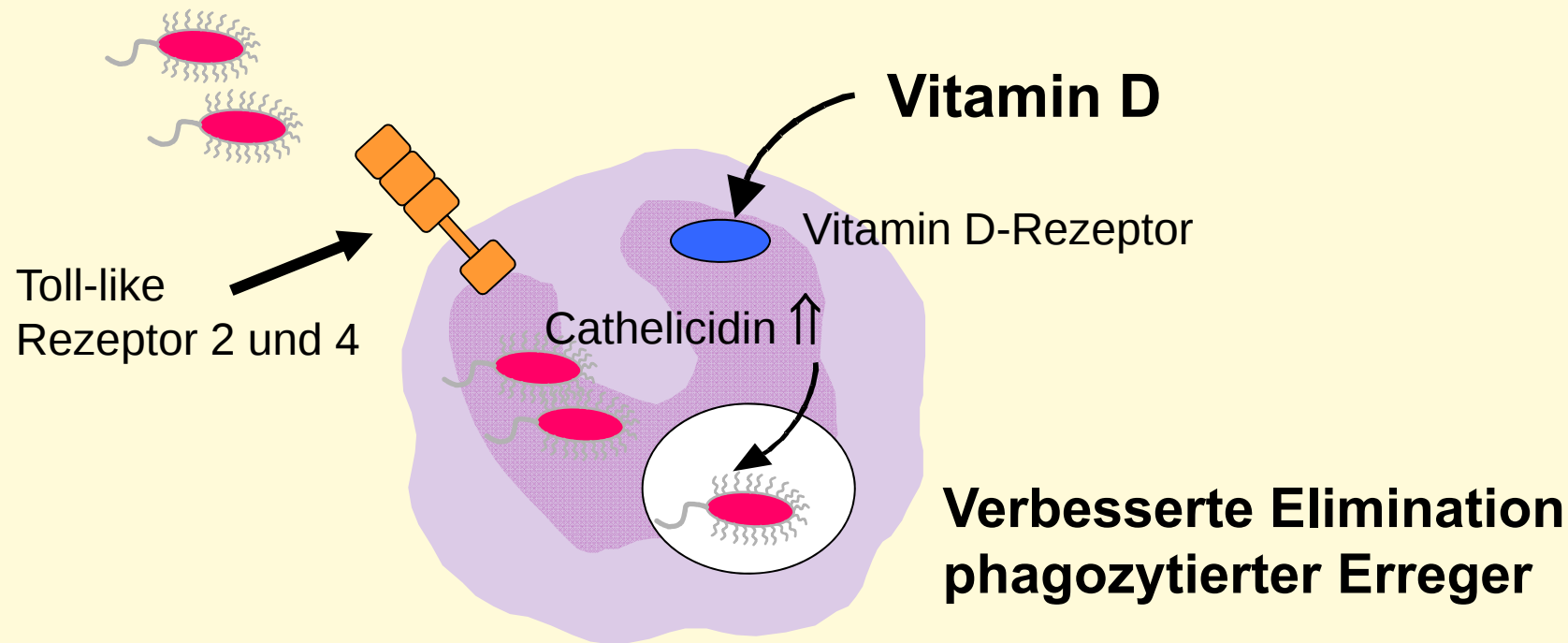
2. Einfluss auf das spezifische Immunsystem

- Verbesserung der Effektorzellantwort von T-Lymphozyten nach erfolgter T-Zellaktivierung
- Hemmung der TH1-Immunantwort, Förderung von TH2
- Hemmung der IL2- und IL17-Sekretion in Helferzellen

3. Einfluss auf die Immuntoleranz

- Induktion von T_{reg}-Zellen
- Hemmung der Reifung von Dendritischen Zellen

Vitamin D induziert die Bildung von antimikrobiell wirksamen Peptiden in Makrophagen



Liu PT. Activation of human TLR2/1 triggers a vitamin D receptor-dependent antimicrobial response. Science 311: 1770-71

Das passiert vor allem durch eine Vitamin D verstärkte Induktion von Vitamin-D-Rezeptoren in Makrophagen

Science. 2006 Mar 24;311(5768):1770-3. Epub 2006 Feb 23.

Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response.

Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schauber J, Wu K, Meinken C, Kamen DL, Wagner M, Bals R,

Department of Microbiology, Immunology, and Molecular Genetics, University of California at Los Angeles, Los Angeles, CA 90095, USA.

Abstract

In innate immune responses, activation of Toll-like receptors (TLRs) triggers direct antimicrobial activity against intracellular bacteria, which in murine, but not human, monocytes and macrophages is mediated principally by nitric oxide. We report here that TLR activation of human macrophages up-regulated expression of the vitamin D receptor and the vitamin D-1-hydroxylase genes, leading to induction of the antimicrobial peptide cathelicidin and killing of intracellular *Mycobacterium tuberculosis*. We also observed that sera from African-American individuals, known to have increased susceptibility to tuberculosis, had low 25-hydroxyvitamin D and were inefficient in supporting cathelicidin messenger RNA induction. These data support a link between TLRs and vitamin D-mediated innate immunity and suggest that differences in ability of human populations to produce vitamin D may contribute to susceptibility to microbial infection.

TLR-assozierte Erreger-induzierte Makrophagenaktivierung führt zur verstärkten Expression von Vitamin D-Rezeptoren und Induktion des Vitamin D1-Hydroxylase-Gens

→ Induktion antimikrobieller Peptide (Cathelicidin)

→ Verbesserte Erregerabtötung

Viele Studien zeigen, dass Vitamin D-Mangel mit reduzierter Infektoresistenz assoziiert ist.

Vitamin D macht die Tuberkulosetherapie effizienter

Nursyam EW et al.

The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. Acta Med. 2006 ;38:3-5.

Niedrige Vitamin D-Spiegel sind mit vermehrten Infektionen des Atmungstraktes assoziiert

Ginde AA et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med. 2009;169:384-90.

Laksi I et al. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. Am J Clin Nutr. 2007;86:714-7.

Niedrige Vitamin D-Spiegel sind mit erniedrigtem Cathelicidin-Spiegel bei Patienten mit Sepsis assoziiert

Jeng L et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. J Transl Med. 2009 Apr 23;28

Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis

Leo Jeng¹, Alexandra V Yamshchikov², Suzanne E Judd³, Henry M Blumberg², Gregory S Martin⁴, Thomas R Ziegler^{1,3,5} and Vin Tangpricha^{*1,3,5,6}

Journal of Translational Medicine 2009, **7**:28 doi:10.1186/1479-5876-7-28

Accepted: 23 April 2009

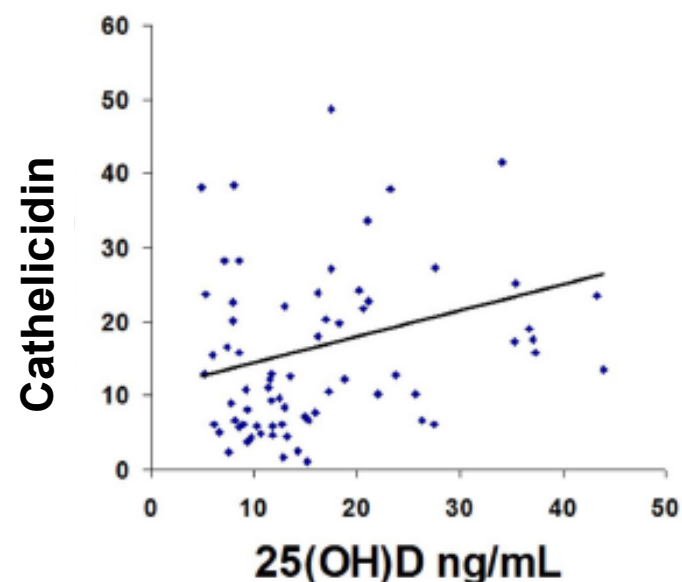
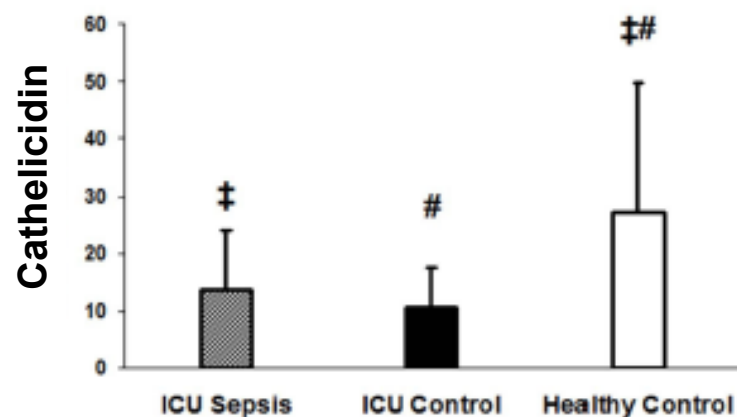
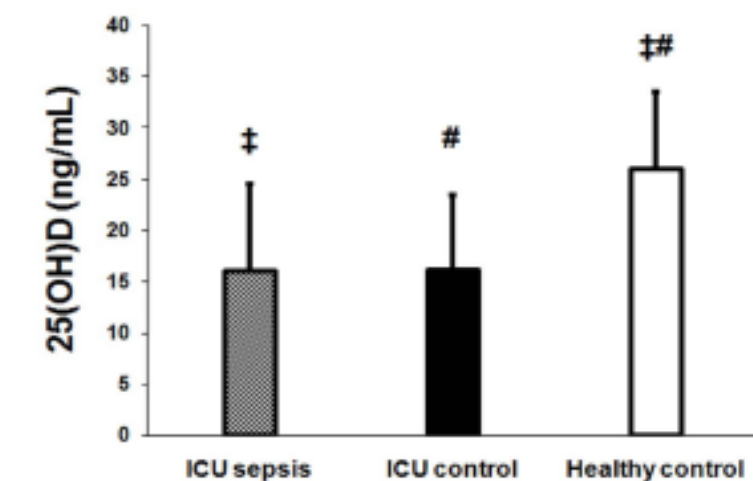


Figure 4
Relationship between plasma 25-hydroxyvitamin D and cathelicidin (LL-37) in critically ill subjects with sepsis, critically ill subjects without sepsis and healthy subjects. There was a positive relationship between plasma 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) and systemic LL-37 levels in all three subject groups (critically ill subjects with sepsis, critically ill without sepsis and healthy controls). This remained significant after adjustment for differences in race and patient population ($R^2 = 0.21$, $P = 0.05$).

Einfluss von Vitamin D auf das Immunsystem

1. Einfluss auf das unspezifische Immunsystem (Makrophagen)

- Induktion antimikrobieller Peptide in Makrophagen
- Aktivierung der 1α -Hydroxylase über Aktivierung der Toll-like-Rezeptoren auf Makrophagen
- Antientzündliche Wirkung (Hemmung von $\text{NF}\kappa\text{B}$)

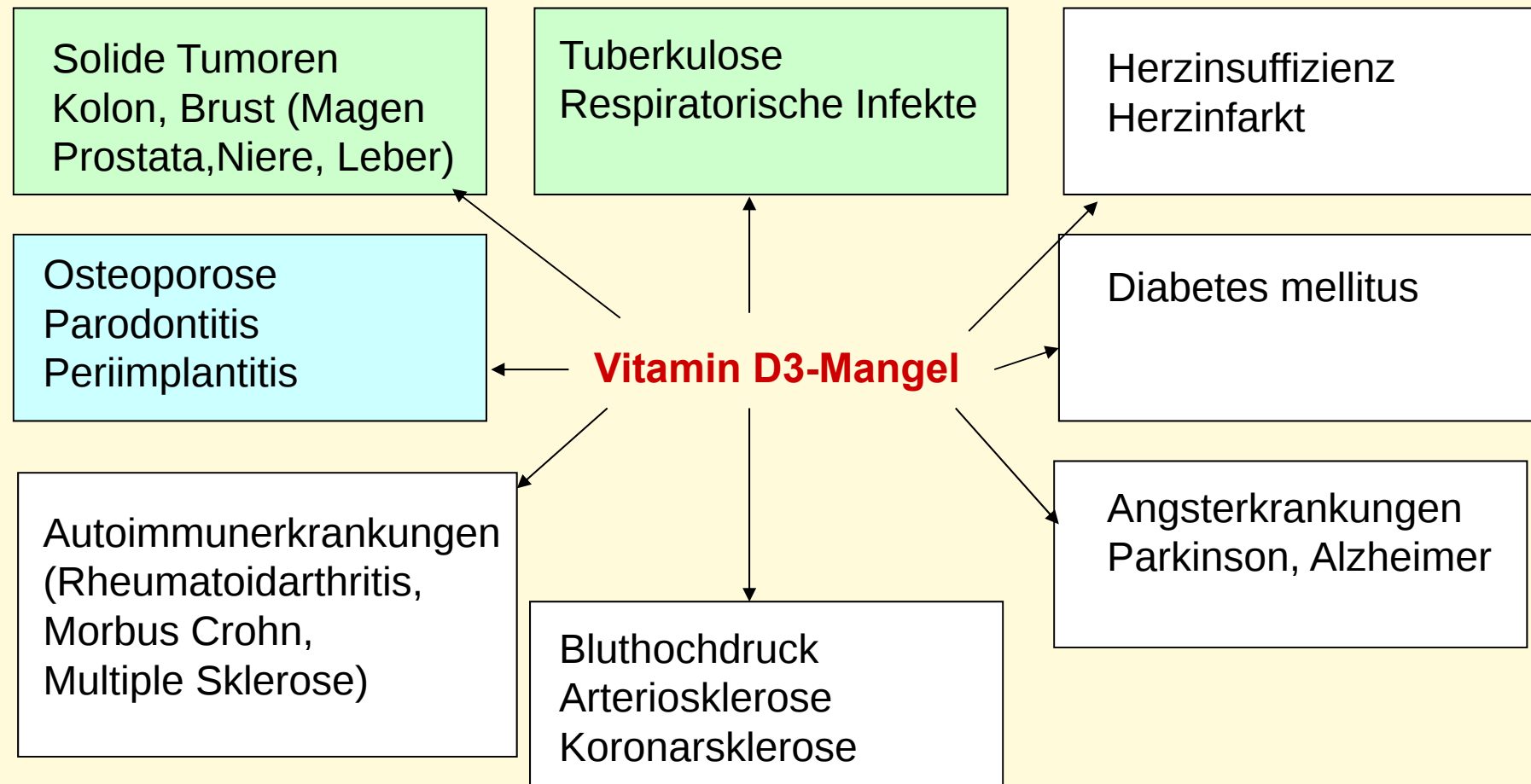
2. Einfluss auf das spezifische Immunsystem

- Verbesserung der Effektorzellantwort von T-Lymphozyten nach erfolgter T-Zellaktivierung
- Hemmung der TH1-Immunantwort, Förderung von TH2
- Hemmung der IL2- und IL17-Sekretion in Helferzellen

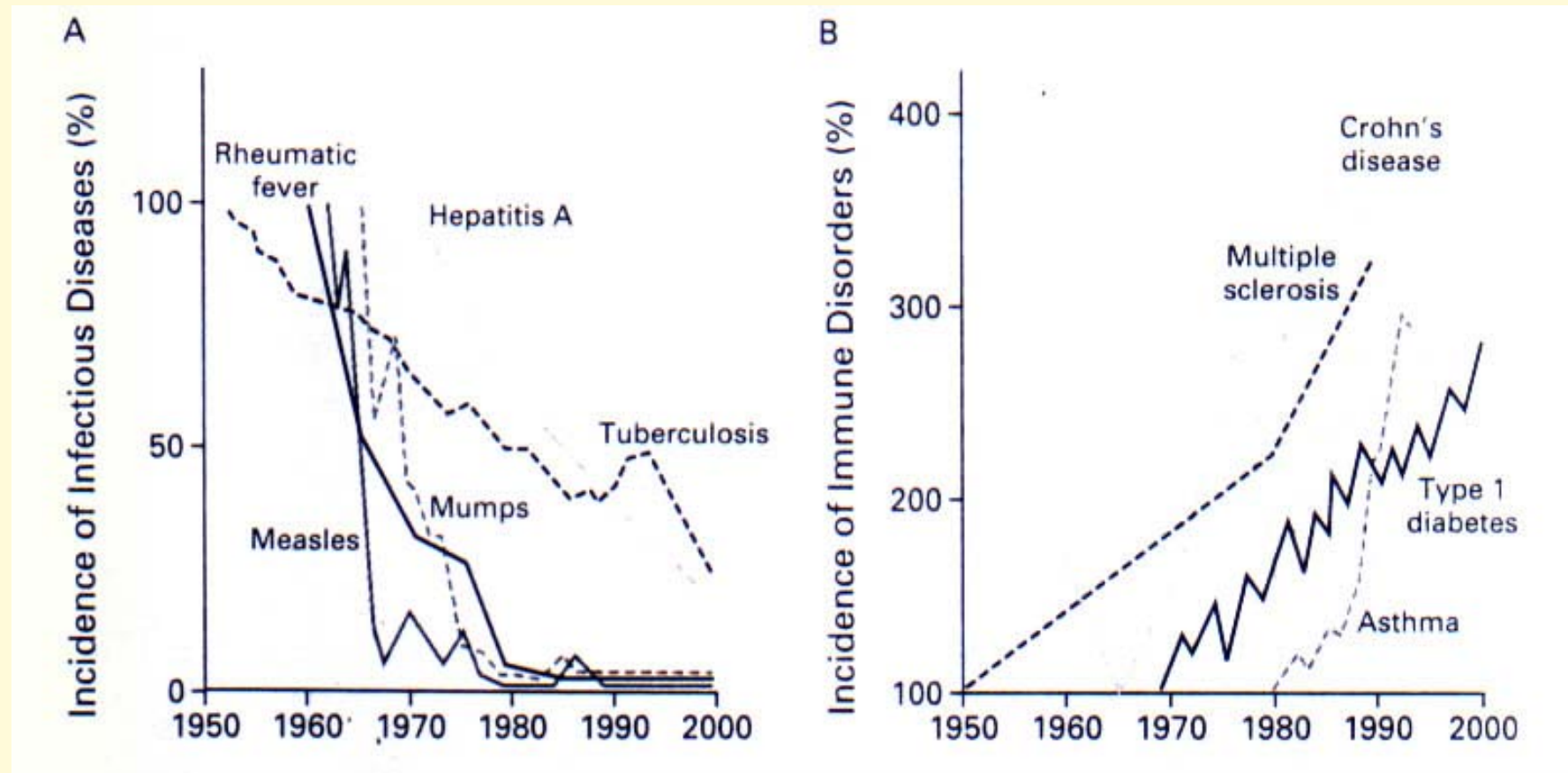
3. Einfluss auf die Immuntoleranz

- Induktion von T_{reg} -Zellen
- Hemmung der Reifung von Dendritischen Zellen

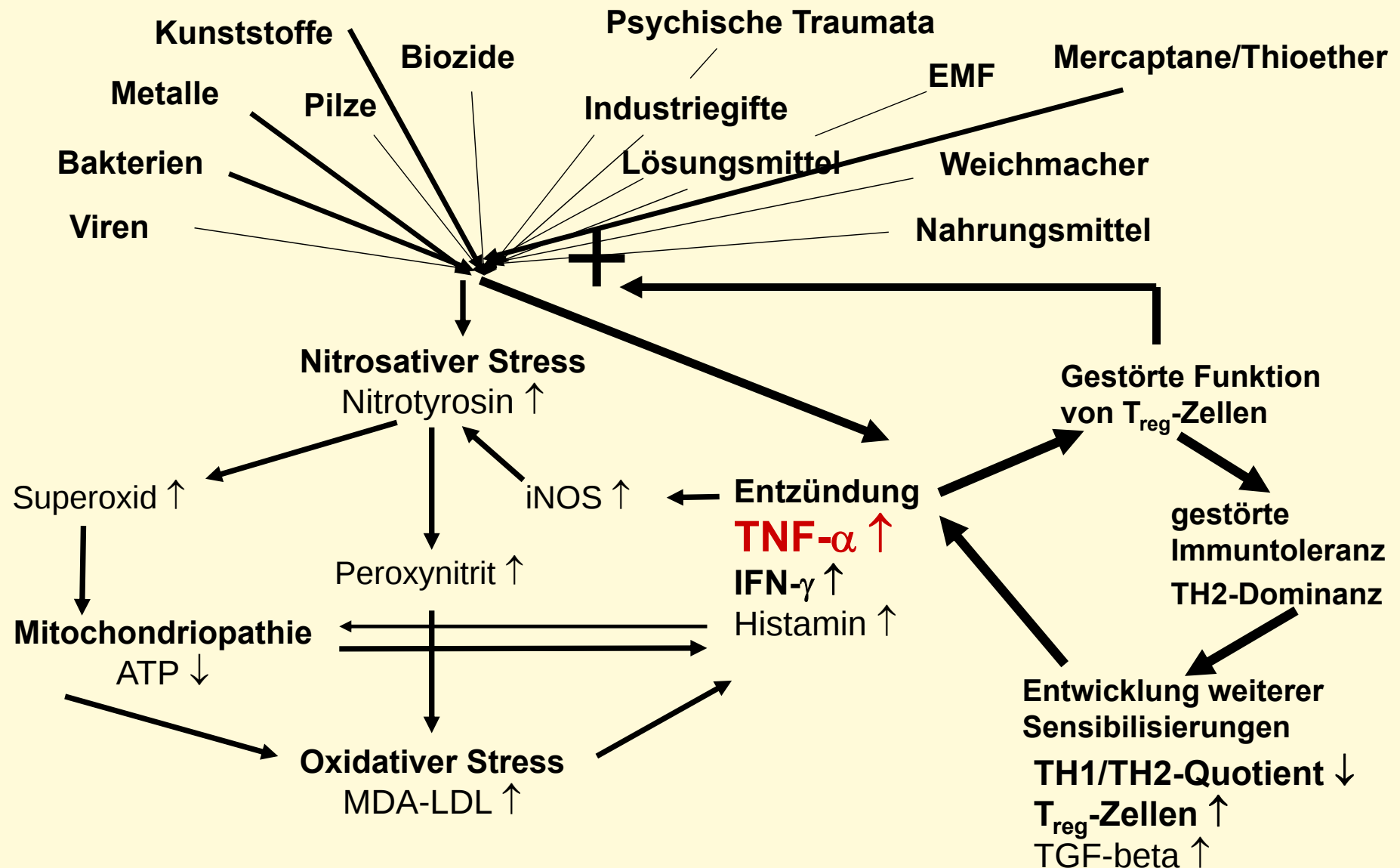
Der antientzündliche Effekt von Vitamin D könnte die Höhere Inzidenz entzündlicher Erkrankungen bei Vitamin D-Mangel erklären.

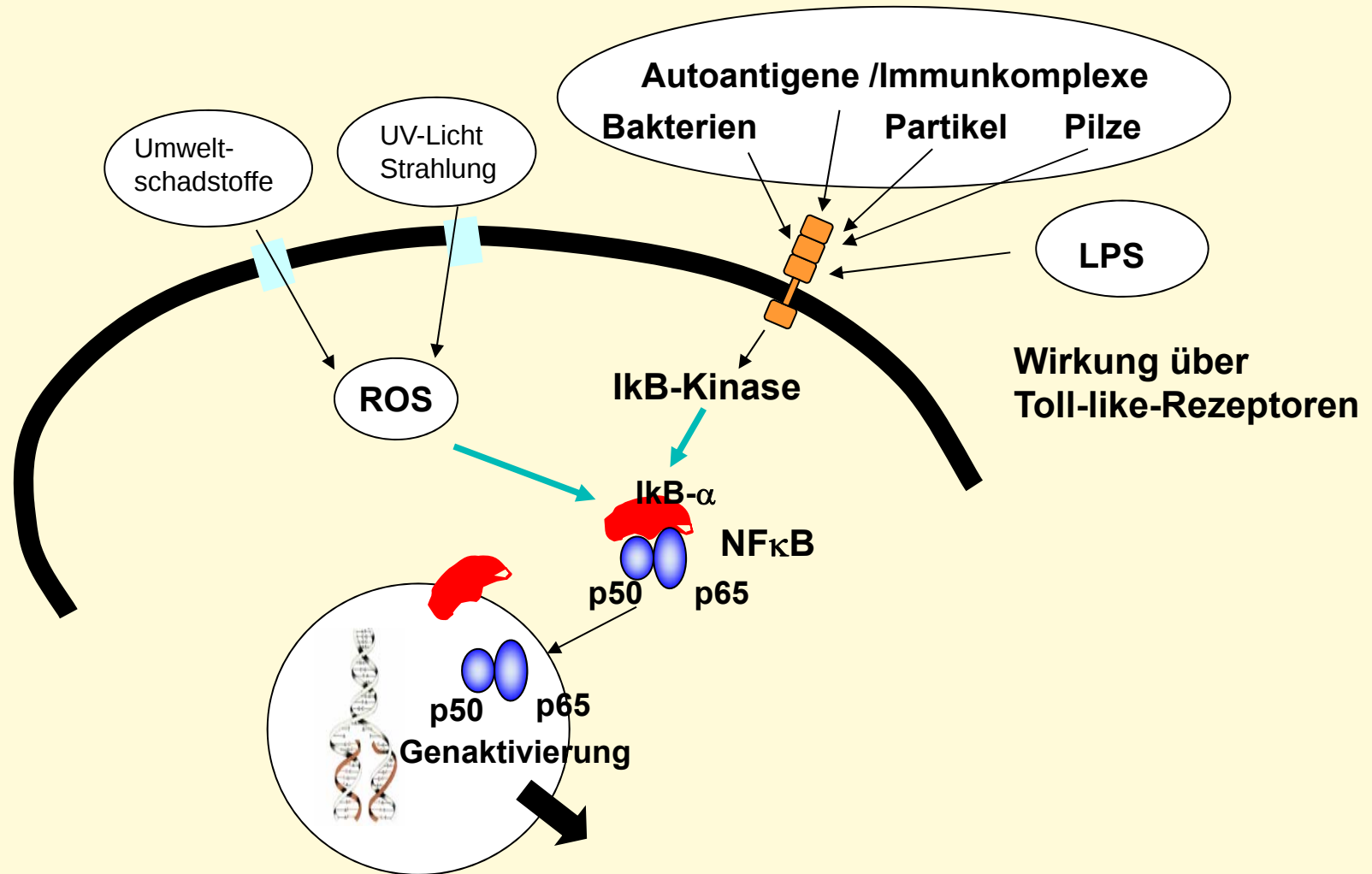


Chronische Entzündungserkrankungen nehmen in Ländern mit „westlichem Lebensstil“ zu !



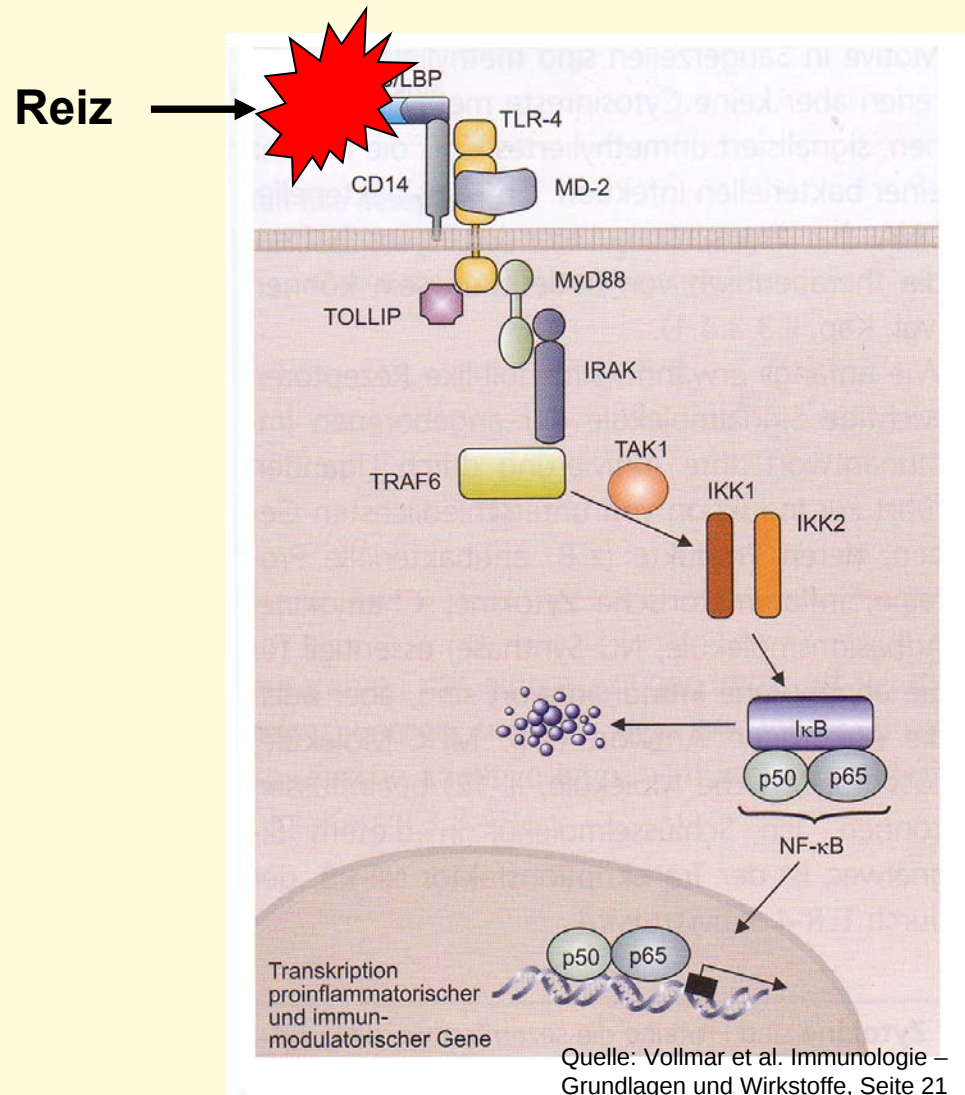
Die Entzündung ist wesentliche Triebkraft des gestörten immunologischen Regelkreises





Inflammation
TNF- α , IL-1
IFN- γ , IL-12, IL-6

Entzündung ist die Folge der Aktivierung von Toll-like-Rezeptoren auf Immunzellen



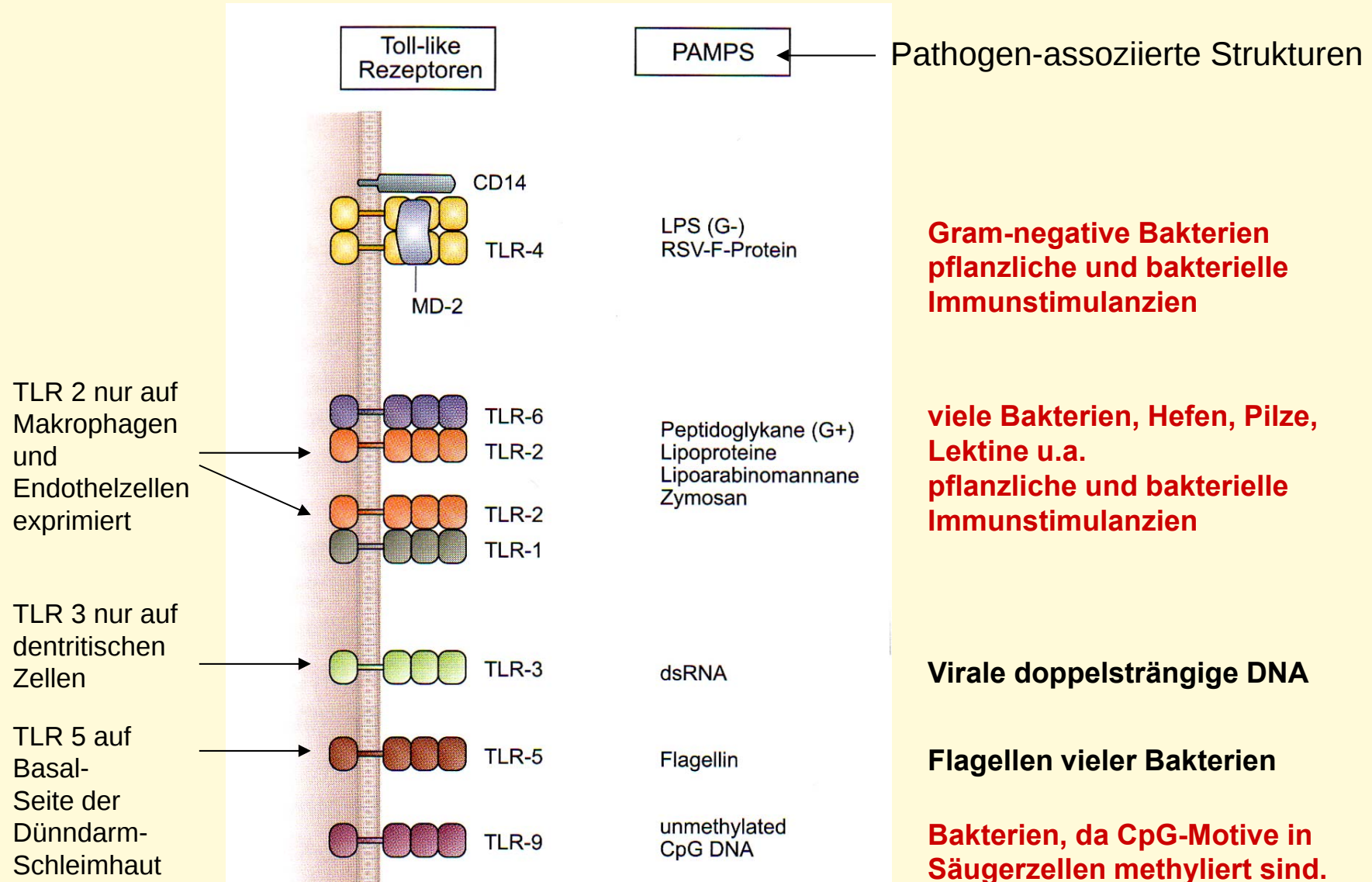
**Aktivierung über
Toll-like-Rezeptoren auf der
Oberfläche von Makrophagen
und Endothelzellen**

**Intrazelluläre Kettenreaktion
von Proteinkinasen**

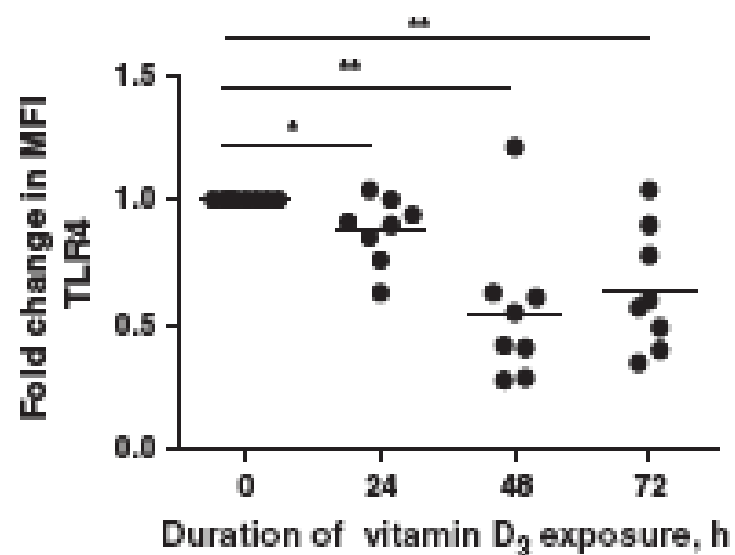
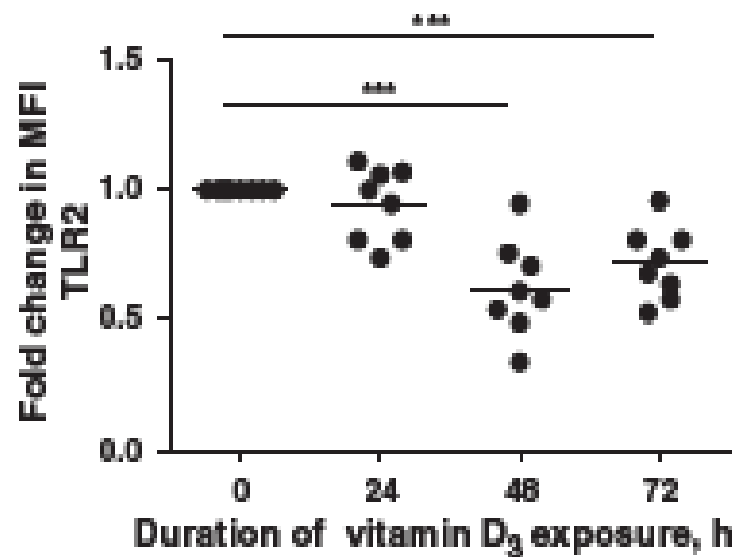
**NFκB-Aktivierung
(Ablesung von mRNA für Aktivierungs-
zytokine und Adhäsionsmoleküle)**

**Freisetzung von TNF-α und IL-1
Entzündung**

TLR-Rezeptoren sind phylogenetisch alte Erkennungsstrukturen von Fremdmolekülen (PAMPS)

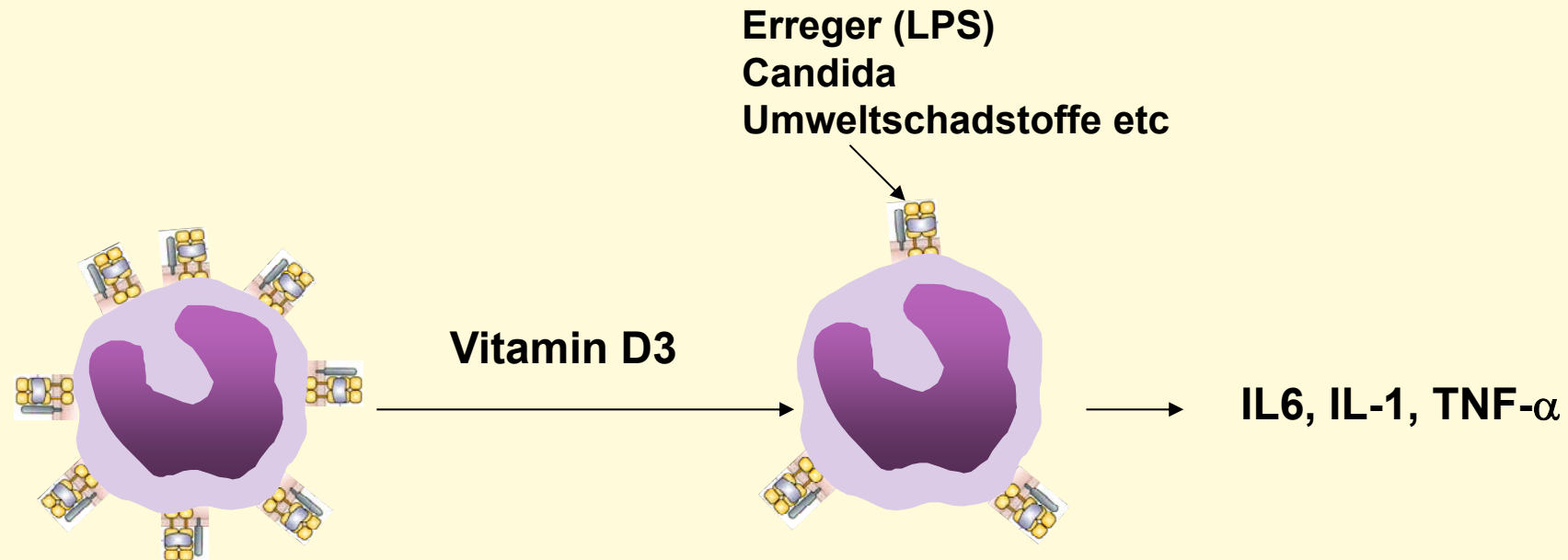


Vitamin D vermindert die Expression der Toll-like-Rezeptoren auf Makrophagen und hemmt darüber die Freisetzung von Entzündungszytokinen



Vitamin D3 down-regulates intracellular Toll-like receptor 9 expression and Toll-like receptor 9-induced IL-6 production in human monocytes.

Dickie LJ et al. Rheumatology (Oxford). 2010 Aug;49(8):1466-71



Makrophage ist weniger reagibel auf (normale) endogene und exogene Entzündungsreize (transloziertes LPS, Immunkomplexe u.a.)

➔ **NFκB-Aktivierung ↓**
IL6, TNF-α, IL-1 Freisetzung ↓

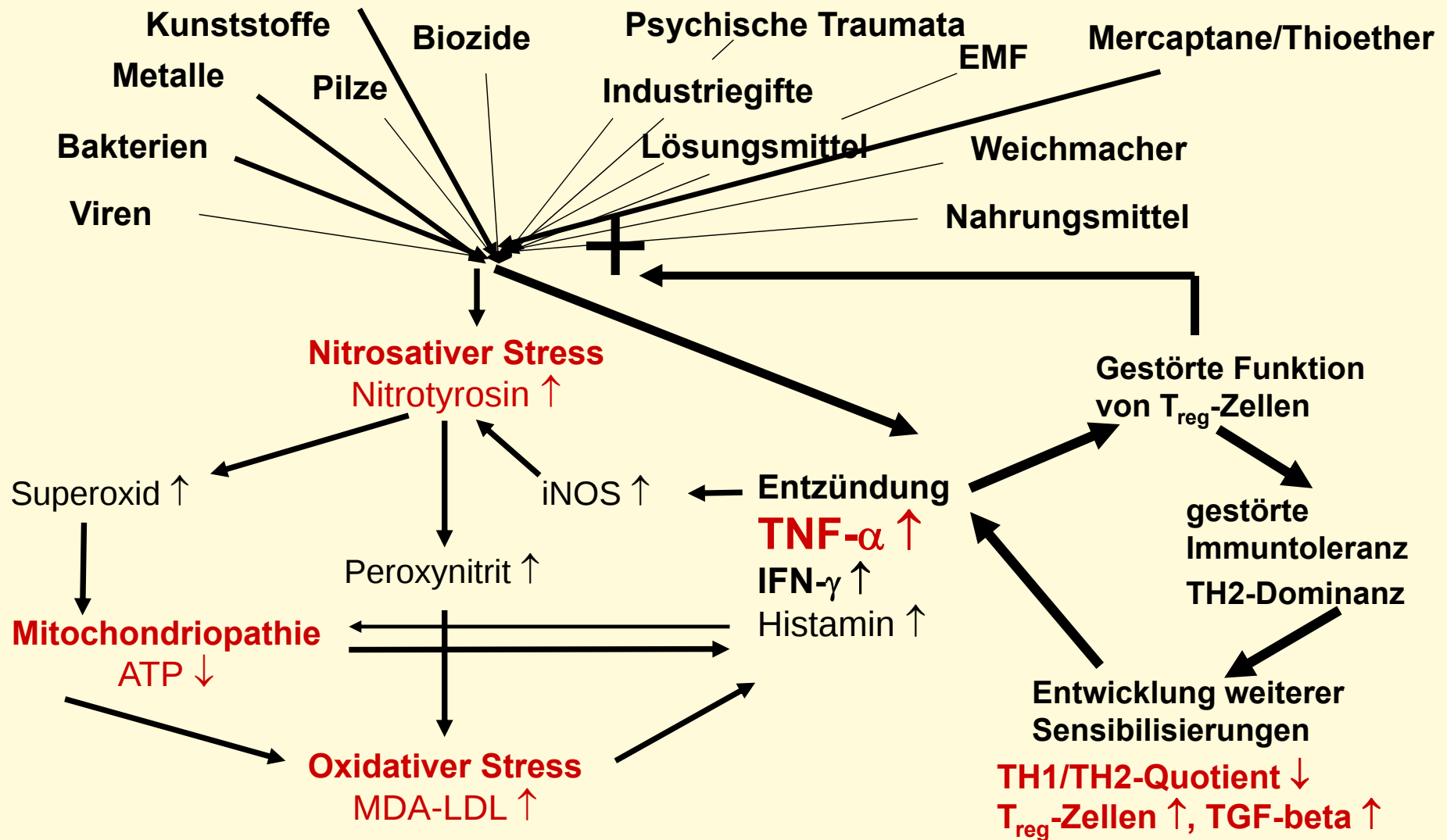
Inhibition of production and function of interleukin-6 by 1,25-Vitamin D3.

Müller K et al. Immunol Lett. 1991;28:115-20.

1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level.

Müller K et al. Cytokine. 1992;4:506-12.

Die Entzündungshemmung durch Vitamin D hat sekundär Einfluss auf die Mitochondriopathie, oxidativen- und nitrosativen Stress sowie auf die Immuntoleranz



Der therapeutische Effekt ist über das Inflammationsprofil „Multisystemerkrankung“ messbar

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. Kein Hinweis auf eine Mastzell-assoziierte Entzündung	33.1	ng/ml	< 75
TNF-alpha i.S.	12.5	pg/ml	< 8.1
IP-10 i.Serum Auf Grund des deutlich erhöhten IP-10 bei lediglich moderat angestiegenem TNF-a ist hier vorrangig von einer TH1-dominanten Immunaktivierung auszugehen. Die leichte myelomonozytäre Entzündung (TNF-a) ist wahrscheinlich sekundär bedingt.	2133	pg/ml	< 1072
MDA-LDL i.S. Erhöhtes MDA-modifiziertes LDL als Hinweis auf eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress.	72.6	U/l	< 40
Nitrotyrosin i.EDTA-Plasma Kein Hinweis auf einen nitrosativen Stress	234	nmol/l	< 630
ATP intrazellulär ^{oo} Deutlich vermindertes intrazelluläres ATP als Hinweis auf eine signifikant gestörte Mitochondrienfunktion.	0.77	µM	> 2.0

Einfluss von Vitamin D auf das Immunsystem

1. Einfluss auf das unspezifische Immunsystem (Makrophagen)

- Induktion antimikrobieller Peptide in Makrophagen
- Aktivierung der 1α -Hydroxylase über Aktivierung der Toll-like-Rezeptoren auf Makrophagen
- Antientzündliche Wirkung (Hemmung von NF κ B)

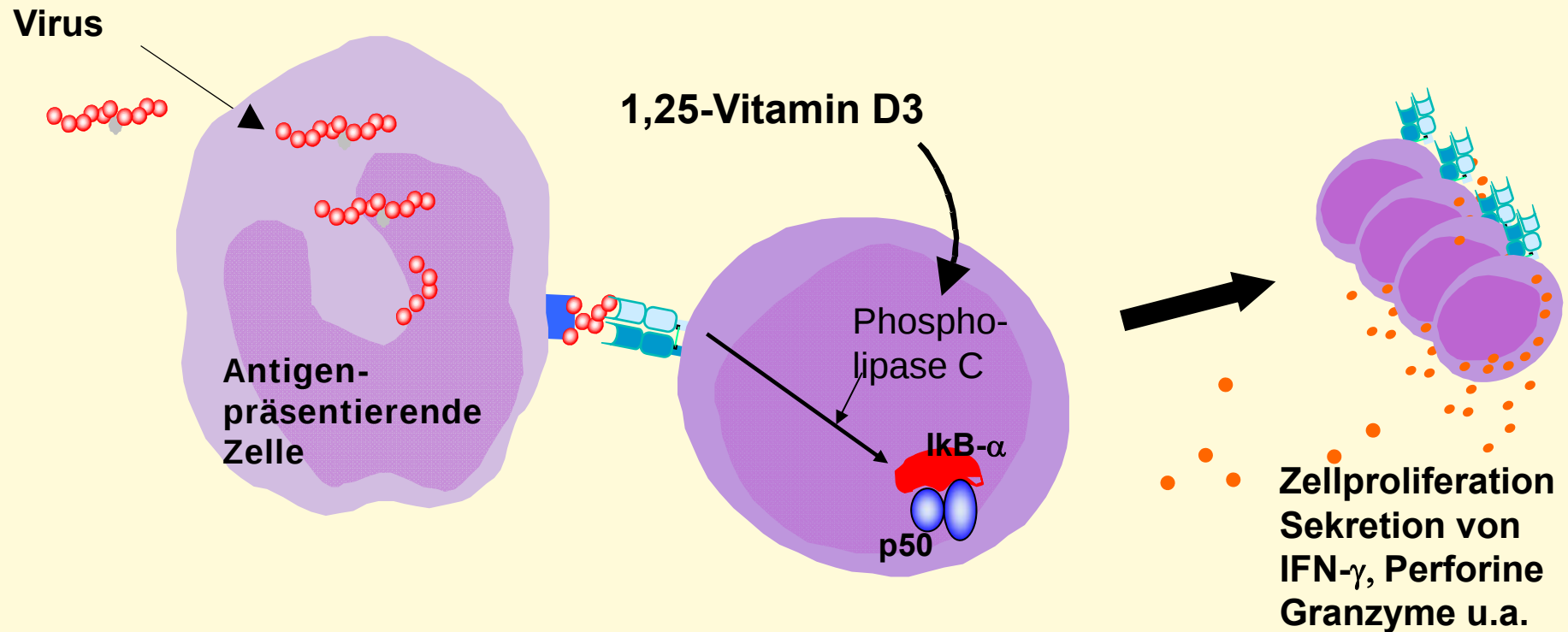
2. Einfluss auf das spezifische Immunsystem

- Verbesserung der Effektorzellantwort von T-Lymphozyten nach erfolgter T-Zellaktivierung
- Hemmung der TH1-Immunantwort, Förderung von TH2
- Hemmung der IL2- und IL17-Sekretion in Helferzellen

3. Einfluss auf die Immuntoleranz

- Induktion von T_{reg}-Zellen
- Hemmung der Reifung von Dendritischen Zellen

Vitamin D fördert das „signalling“ in spezifisch aktivierten T-Zellen



Vitamin D controls T cell receptor signaling and activation of human T cells.

von Essen MR et al. Nat Immunol. 2010 ;11:344-9.

Einfluss von Vitamin D auf das Immunsystem

1. Einfluss auf das unspezifische Immunsystem (Makrophagen)

- Induktion antimikrobieller Peptide in Makrophagen
- Aktivierung der 1α -Hydroxylase über Aktivierung der Toll-like-Rezeptoren auf Makrophagen
- Antientzündliche Wirkung (Hemmung von NF κ B)

2. Einfluss auf das spezifische Immunsystem

- Verbesserung der Effektorzellantwort von T-Lymphozyten nach erfolgter T-Zellaktivierung
- Hemmung der TH1-Immunantwort, Förderung von TH2
- Hemmung der IL2- und IL17-Sekretion in Helferzellen

3. Einfluss auf die Immuntoleranz

- Induktion von T_{reg}-Zellen
- Hemmung der Reifung von Dendritischen Zellen

Vitamin D hat aber sonst eher „bremsende“ Effekte auf die Lymphozyten

Vitamin D hemmt die Lymphozytenproliferation

1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. Lemire JM et. al, J Immunol. 1985;134:3032-5.

Vitamin D hemmt die Sekretion von TH1-Lymphozyten (IFN- γ) und stimuliert die Freisetzung von IL-4 aus TH2-Zellen

Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. Lemire JM, J Nutr. 1995 ;125:1704-1708.

Vitamin D hemmt die Sekretion von IL-2 und IL-17

1,25-dihydroxyvitamin D(3) ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A. Joshi S, Mol Cell Biol. 2011 ;31:3653-69

Vitamin hemmt die Immunglobulinsynthese in B-Lymphozyten

1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. Lemire JM, J Clin Invest. 1984;74:657-61.

Vitamin D-Mangel als eine Ursache der TH2-Dominanz bei chronisch entzündlichen Erkrankungen

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
25-Hydroxy-Vitamin-D i.S. (CMIA)	24.6	µg/l	(20)30 - 50

Es findet sich eine suboptimale Versorgung mit 25-OH Vitamin D.
Der Körperspeicher ist nur gering gefüllt. Bei den unter dem Referenzbereich angegebenen Grenzen handelt es sich um den therapeutischen Zielbereich.

TH1/TH2 - Balance

Angegeben sind die Zytokinkonzentrationen nach 24 Stunden
Stimulation mit ConA/SEB.

IFN-g (TH1)	533	pg/ml	450 - 2000
IL-4 (TH2)	412	pg/ml	50 - 250
TH1/TH2 Ratio	1.29		3.5 - 11

Die stimulierte Zytokinfreisetzung der T-Lymphozyten zeigt einen expandierten TH2-Zell-Anteil (erhöhtes IL-4).

Die TH1-Antwort (IFN-g) ist unauffällig.

Die verminderte TH1/TH2-Ratio spricht für einen TH2-Shift, typisch für eine atopische Immundeviation (DD: Parasitose, chronisch entzündliche Erkrankung).

Vitamin D hat aber sonst eher bremsende Effekte auf die Lymphozyten

Vitamin D hemmt die Lymphozytenproliferation

1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. Lemire JM et. al, J Immunol. 1985;134:3032-5.

Vitamin D hemmt die Sekretion von TH1-Lymphozyten (IFN- γ) und stimuliert die Freisetzung von IL-4 aus TH2-Zellen

Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. Lemire JM, J Nutr. 1995 ;125:1704-1708.

Vitamin D hemmt die Sekretion von IL-2 und IL-17

1,25-dihydroxyvitamin D(3) ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A. Joshi S, Mol Cell Biol. 2011 ;31:3653-69

Vitamin hemmt die Immunglobulinsynthese in B-Lymphozyten

1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. Lemire JM, J Clin Invest. 1984;74:657-61.

Einfluss von Vitamin D auf das Immunsystem

1. Einfluss auf das unspezifische Immunsystem (Makrophagen)

- Induktion antimikrobieller Peptide in Makrophagen
- Aktivierung der 1α -Hydroxylase über Aktivierung der Toll-like-Rezeptoren auf Makrophagen
- Antientzündliche Wirkung (Hemmung von $\text{NF}\kappa\text{B}$)

2. Einfluss auf das spezifische Immunsystem

- Verbesserung der Effektorzellantwort von T-Lymphozyten nach erfolgter T-Zellaktivierung
- Hemmung der TH1-Immunantwort, Förderung von TH2
- Hemmung der IL2- und IL17-Sekretion in Helferzellen

3. Einfluss auf die Immuntoleranz

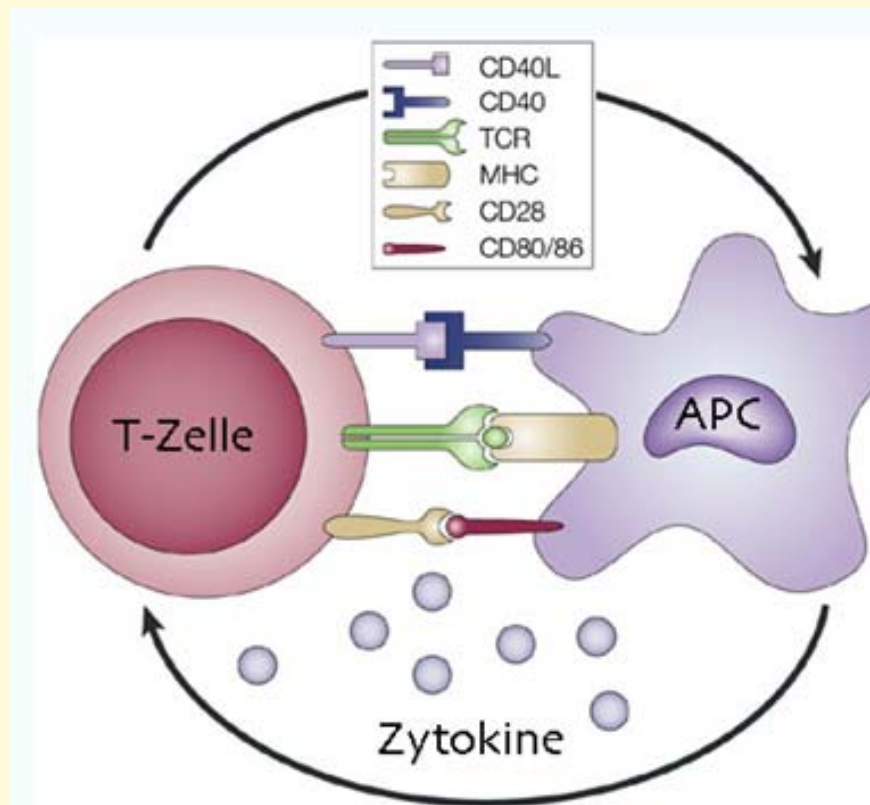
- Induktion von T_{reg} -Zellen
- Hemmung der Reifung von Dendritischen Zellen

Vitamin D unterstützt die Immuntoleranz

Vitamin D hemmt die Expression der Reifemarker CD40, CD80 und CD86 auf Dendritischen Zellen

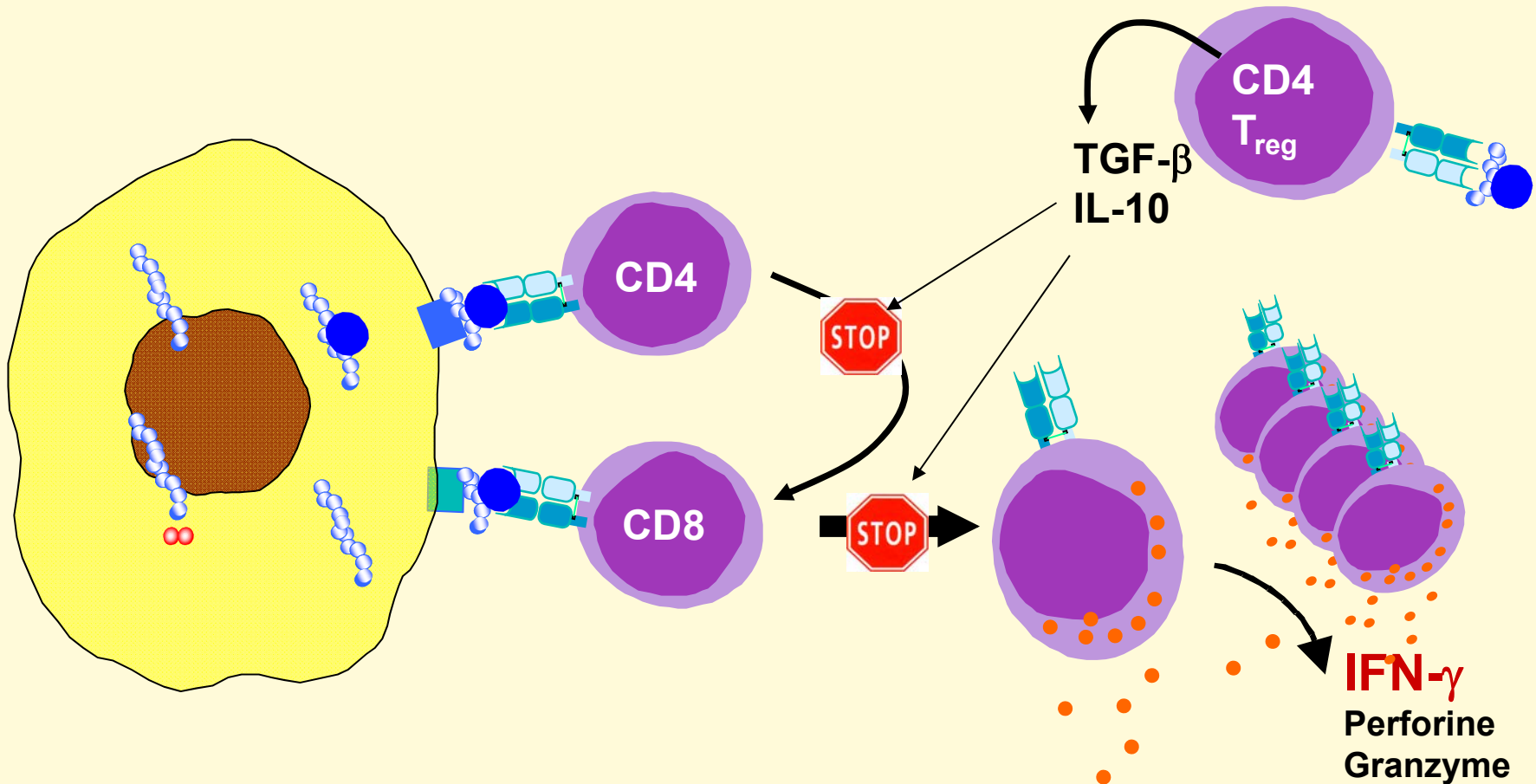
Decreased accessory cell function and costimulatory activity by 1,25-dihydroxyvitamin D₃-treated monocytes.

Rigby WF et al. Arthritis Rheum. 1992 ;35:110-9.



Vitamin D fördert die Entwicklung von regulatorischen T-Lymphozyten (T_{reg})

1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. Jeffery LE, J Immunol. 2009 ;183:5458-67.



Vitamin D-Gabe führt zum Anstieg der T_{reg}-Zellen

Leukozyten	5780 / μ l	4000 - 10000		
Lymphozyten	1335 / μ l	1100 - 4000	23 %	20 - 40
Monozyten	566 / μ l	140 - 800	10 %	2 - 14
Granulozyten	3878 / μ l	2400 - 7400	67 %	42 - 75
T-Zellen	898 / μ l	920 - 2580	67 %	61 - 84
CD45RA+ naive T-Zellen	405 / μ l	300 - 1300	45,1 %	30 - 63
CD45RA- memory T-Zellen	468 / μ l	300 - 1600	52,1 %	37 - 70
CD4-Helfer	369 / μ l	550 - 1460	28 %	32 - 60
CD45RA+ naive			39 %	19 - 58
CD31+			59 %	> 49
CD25++/CD127-Treg's	58 / μ l	35 - 120	15,8 %	4 - 10
CD8-Lymph.	360 / μ l	280 - 930	27 %	23 - 40
CD8+/CD28+ (zytotox.)	195 / μ l	130 - 450	54,1 %	57 - 94

High-dose cholecalciferol supplementation significantly increases peripheral CD4+ Tregs in healthy adults without negatively affecting the frequency of other immune cells. Prietl B et al. Eur J Nutr. 2013

The effect of vitamin D supplementation on peripheral regulatory T cells and β cell function in healthy humans: a randomized controlled trial.
Bock G et al. Diabetes Metab Res Rev. 2011 ;27:942-5

Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature.

Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate whether vitamin D levels are related to the risk of developing autoimmune diseases and whether supplementation with vitamin D can modify the course of the diseases.

RESULTS: Physiopathology studies confirm that hypovitaminosis D, in genetically predisposed subjects, can impair self tolerance by compromising the regulation of dendritic cells, of regulatory T-lymphocytes and of Th1 cells. Cross-sectional studies show that levels of vitamin D <30 ng/mL are present in a significant percentage, not only in patients with autoimmune disease, but also in healthy subjects (30-77%), and link profound deficiency (<10 ng/mL) with aggravation of symptomatology, while genetic studies associate polymorphism of vitamin D receptors to various autoimmune diseases. Among experimental studies on humans, only those on type-1 diabetes prove that the risks are significantly reduced in infants treated with vitamin D after the 7th month (OR 0.71, 95% CI, 0.60 to 0.84) and that a dose-response effect exists.

CONCLUSIONS: Basic, genetic, and epidemiological studies indicate a potential role of vitamin D in the prevention of autoimmune diseases, but randomized and controlled trials are necessary to establish the clinical efficacy of vitamin D supplementation in ill or at-risk subjects.

Vitamin D und Tumorzinzidenz

Both circulating 25(OH)D and vitamin D intake were inversely associated with colorectal adenoma incidence and recurrent adenomas.

Wei MY, Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Giovannucci E:

Vitamin D and prevention of colorectal adenoma: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17: 2958–69

Niedrige 25(OH)-Vitamin D-Spiegel erhöhen das Risiko für Mamma-Ca in Kombination mit dem Bsm1 VDR-Genotyp

Plasma 25-hydroxy vitamin D concentrations, vitamin D receptor genotype and breast cancer risk in a UK Caucasian population.

Lowe LC, Eur J Cancer. 2005 ;41:1164-9.

Normale Vitamin D-Spiegel senken das Risiko für die Entwicklung von Brusttumoren

Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer--results of a large case-control study.

Abbas S et al. Carcinogenesis. 2008 ;29:93-9.

Vitamin D und Tumorinzidenz

11. Dezember 2013 online-Fortbildung, 15:00 Uhr

O
N
L
I
N
E



Ursachen und Folgen des Vitamin-D3 Mangels in Deutschland

Referent: Dr. Dr. Bernd-Michael Löffler, Privatpraxis für Präventive Medizin, Berlin

Anmeldung: bitte registrieren Sie sich [hier](#).

Veranstalter: Institut für Medizinische Diagnostik Berlin-Potsdam MVZ GbR, Nicolaistraße 22, 12247 Berlin, E-Mail: inflammatio-akademie@imd-berlin.de

08. Januar 2014 online-Fortbildung, 15:00 Uhr

O
N
L
I
N
E



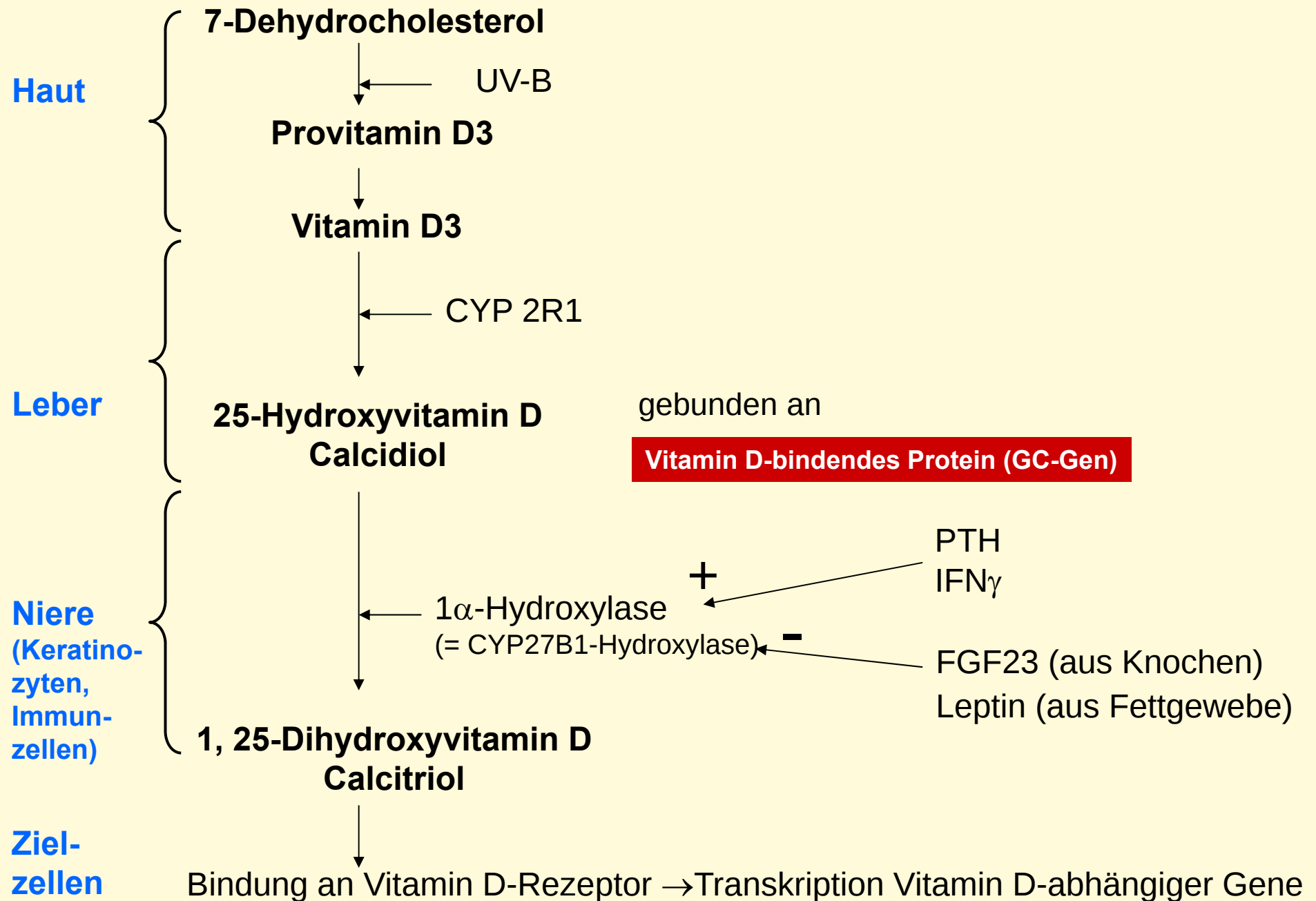
Klinik und Diagnostik der mitochondrialen Dysfunktion

Referent: Dr. Dr. Bernd-Michael Löffler, Privatpraxis für Präventive Medizin, Berlin

Anmeldung: bitte registrieren Sie sich [hier](#).

Veranstalter: Institut für Medizinische Diagnostik Berlin-Potsdam MVZ GbR, Nicolaistraße 22, 12247 Berlin, E-Mail: inflammatio-akademie@imd-berlin.de

Welchen Einfluss hat die Genetik auf den Vitamin D-Spiegel und die Vitamin D-Wirksamkeit ?



ORIGINAL PAPER

Serum Vitamin D Metabolites in Colorectal Cancer Patients Receiving Cholecalciferol Supplementation: Correlation with Polymorphisms in the Vitamin D Genes

Josephia R. Muindi · Araba A. Adjei · Zengru R. Wu ·

Abstract Cholecalciferol (D_3) supplementation results in variable increases in serum $25(OH)D_3$ levels, however, the influence of genetic polymorphisms on these variable responses is unclear. We measured serum $25(OH)D_3$, $24,25(OH)_2D_3$, $1,25(OH)_2D_3$ and VDBP levels in 50 colorectal cancer (CRC) patients before and during 2,000 IU daily oral D_3 supplementation for six months and in 263 archived CRC serum samples. Serum PTH levels and PBMC 24-OHase activity were also measured during D_3 supplementation. TagSNPs in *CYP2R1*, *CYP27A1*, *CYP27B1*, *CYP24A1*, *VDR*, and *GC* genes were genotyped in all patients, and the association between these SNPs and serum vitamin D_3 metabolites levels before and after D_3 supplementation was analyzed. The mean baseline serum $25(OH)D_3$ level

was less than 32 ng/mL in 65 % of the 313 CRC patients. In the 50 patients receiving D_3 supplementation, serum levels of $25(OH)D_3$ increased ($p=0.008$), PTH decreased ($p=0.036$) and $24,25(OH)_2D_3$, $1,25(OH)_2D_3$, VDBP levels and PBMC 24-OHase activity were unchanged. *GC* SNP rs222016 was associated with high $25(OH)D_3$ and $1,25(OH)_2D_3$ levels at baseline while rs4588 and rs2282679 were associated with lower $25(OH)D_3$ and $1,25(OH)_2D_3$ levels both before and after D_3 supplementation. *CYP2R1* rs12794714 and rs10500804 SNPs were significantly associated with low $25(OH)D_3$ levels after supplementation but not with baseline $25(OH)D_3$. Our results show that D_3 supplementation increased $25(OH)D_3$ levels in all patients. *GC* rs4588 and rs2283679 SNPs were associated with increased risk of vitamin D_3 insufficiency and suboptimal increase in $25(OH)D_3$ levels after D_3 supplementation. Individuals with these genotypes may require higher D_3 supplementation doses to achieve vitamin D_3 sufficiency.

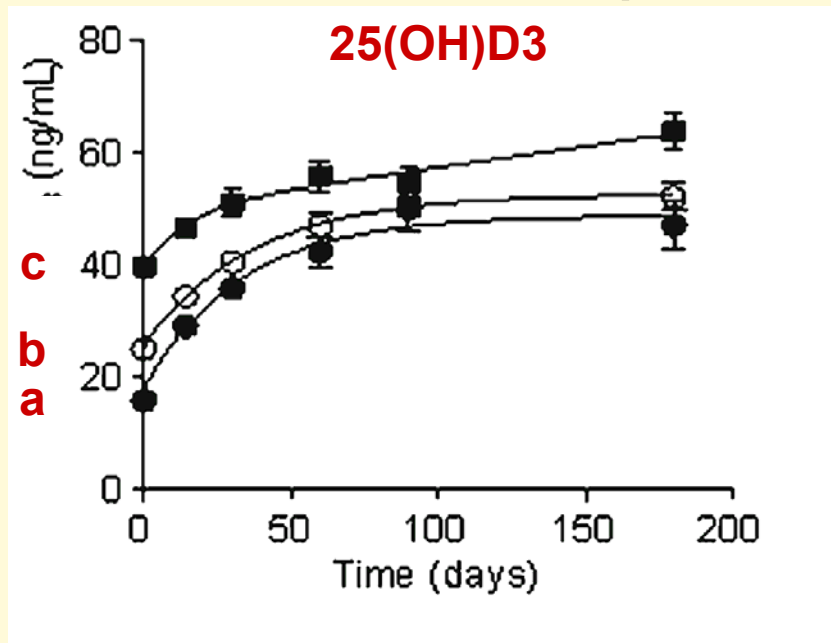
Der Polymorphismus rs4588 im Vitamin-D-bindenden Protein ist assoziiert mit einem Vitamin-D3-Mangel und einem unzureichenden Anstieg an $25(OH)D_3$ unter Vitamin-D3-Gabe. Patienten mit diesem Genotyp benötigen daher möglicherweise eine höhere Vitamin-D3-Dosierung.

Unter Gabe von Vitamin D3 steigt das Serum 25 (OH)D3 an und das Serum-PTH nimmt ab.

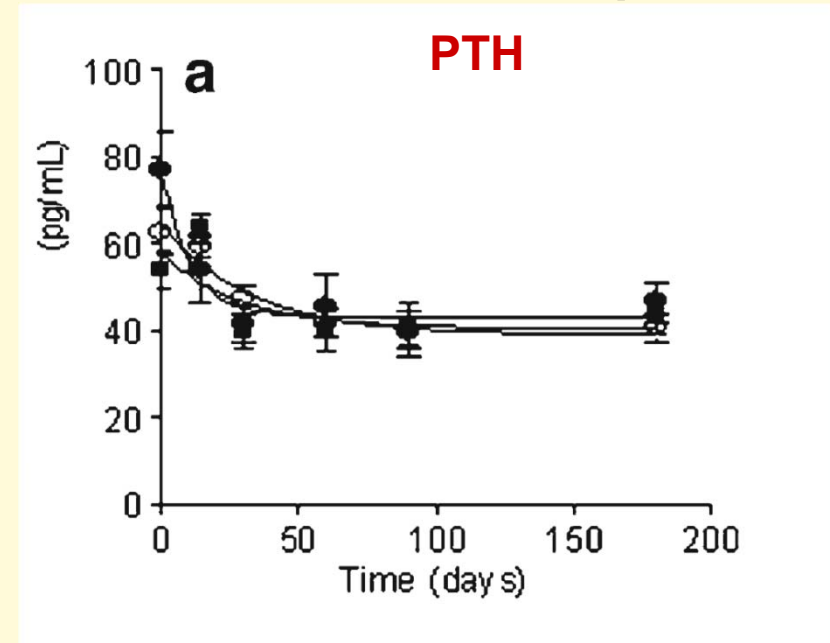
50 Darmkrebs-Patienten → 65 % hatten Vitamin-D3-Mangel ($25\text{OHD}_3 < 32 \mu\text{g/l}$)
Vitamin-D3-Gabe über 6 Monate (2000 IU Cholecalciferol täglich)

- a – Vitamin-D deficient $<20 \mu\text{g/l}$
- b – Vitamin-D insufficient $20 - 31.0 \mu\text{g/l}$
- c – Vitamin-D sufficient $>32 \mu\text{g/l}$

p = 0.008



p = 0.036



Der T436K-Polymorphismus im Vitamin-D-bindenden Protein (GC-Gen) ist assoziiert mit einem Vitamin-D3-Mangel und einem unzureichenden Anstieg an 25(OH)D3 unter Vitamin-D3-Gabe.

Polymorphismus im GC-Gen	Assoziation mit 25(OH)D3-Mangel vor Vitamin-D3-Gabe n = 313	Assoziation mit unzureichendem Anstieg an 25(OH)D3-Mangel unter Vitamin-D3-Gabe n = 50
rs4588 = T436K	p = 0.017	p = 0.0009

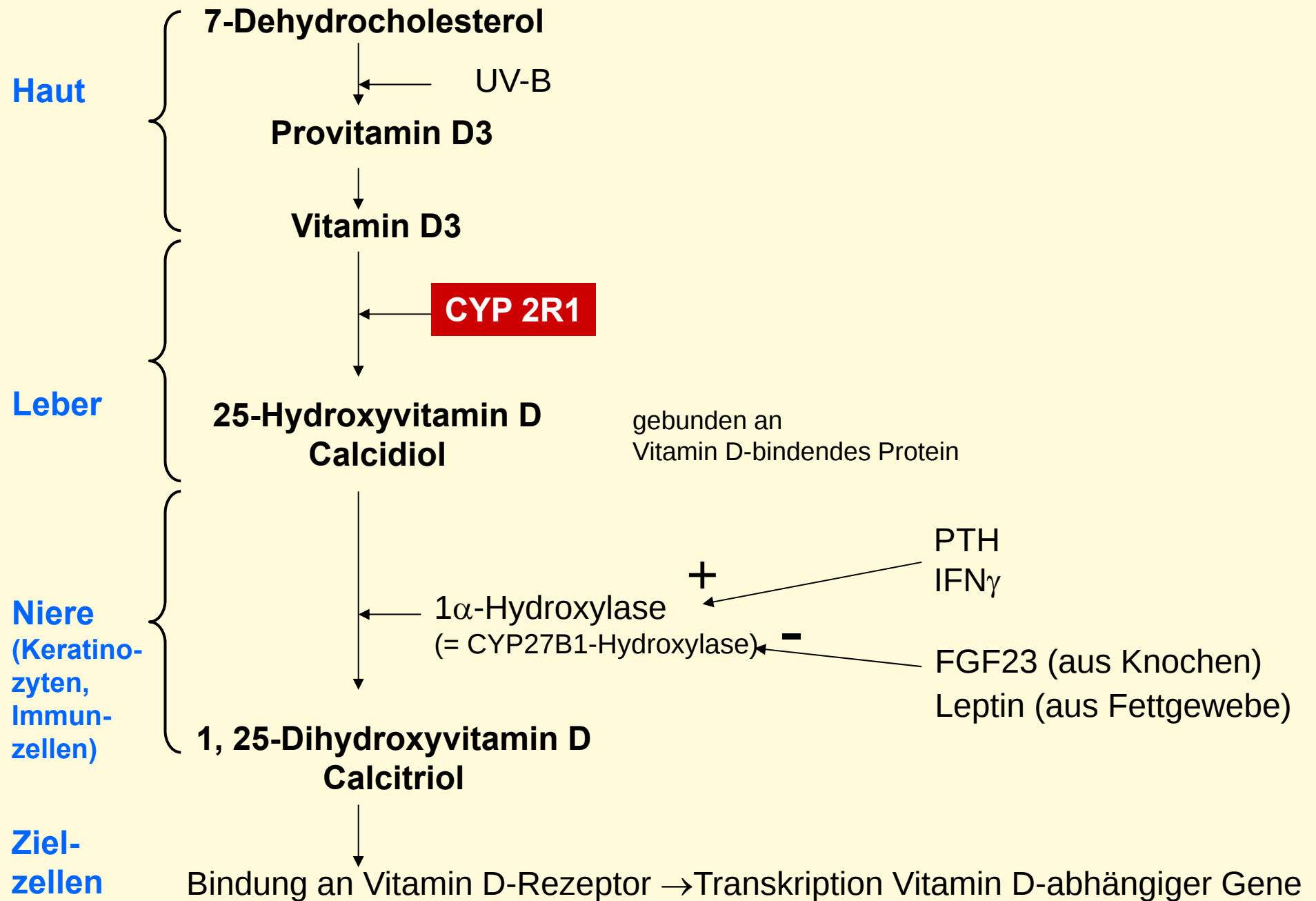
Die Prävalenz des Polymorphismus T436K beträgt in Deutschland ca. 20 %.

d.h. 20% der Patienten haben genetisch bedingt einen von haue aus niedrigen 25(OH)-Vitamin D-Spiegel und bedürfen einer höherdosierten Substitution

Der funktionell relevante T436K-Polymorphismus im Vitamin-D-bindenden Protein ist assoziiert mit einer Vielzahl von Erkrankungen assoziiert.

T436K = rs4588

rs4588	bone density	METABOLIC	GC	Park, B. L. et al. 2004
rs4588	tuberculosis	INFECTION	GC	
rs4588	Alzheimer's disease; Parkinson's disease; insulin; lung function; depression; longevity	NEUROLOGICAL	GC	Scheil, H. G. et al. 2004
rs4588	lung function; PAH metabolites, urinary	OTHER	GC	Morera, B. et al. 2001
rs4588	Alzheimer's disease; chronic obstructive pulmonary disease/COPD	NEUROLOGICAL	GC	Das, K. et al. 2003
rs4588	osteoporosis, postmenopausal	METABOLIC	GC	
rs4588	chronic obstructive pulmonary disease/COPD	IMMUNE	GC	Lu, M. et al. 2004
rs4588	lung function	OTHER	GC	Kasuga, I. et al. 2003
rs4588	chronic obstructive pulmonary disease/COPD	IMMUNE	GC	Laufs, J. et al. 2004
rs4588	bone mineral density	METABOLIC	GC	Papiha SS et al. 1999
rs4588	multiple sclerosis	IMMUNE	GC	Niino M et al. 2002
rs4588	COPD	OTHER	GC	Ito I 2004
rs4588	rheumatoid arthritis	IMMUNE	GC	Kahl LE et al. 1989
rs4588	oral glucose tolerance	METABOLIC	GC	Baier LJ et al. 1998
rs4588	fasting plasma insulin levels	OTHER	GC	Hirai M et al. 2000
rs4588	Graves disease	IMMUNE	GC	Pani MA et al. 2002

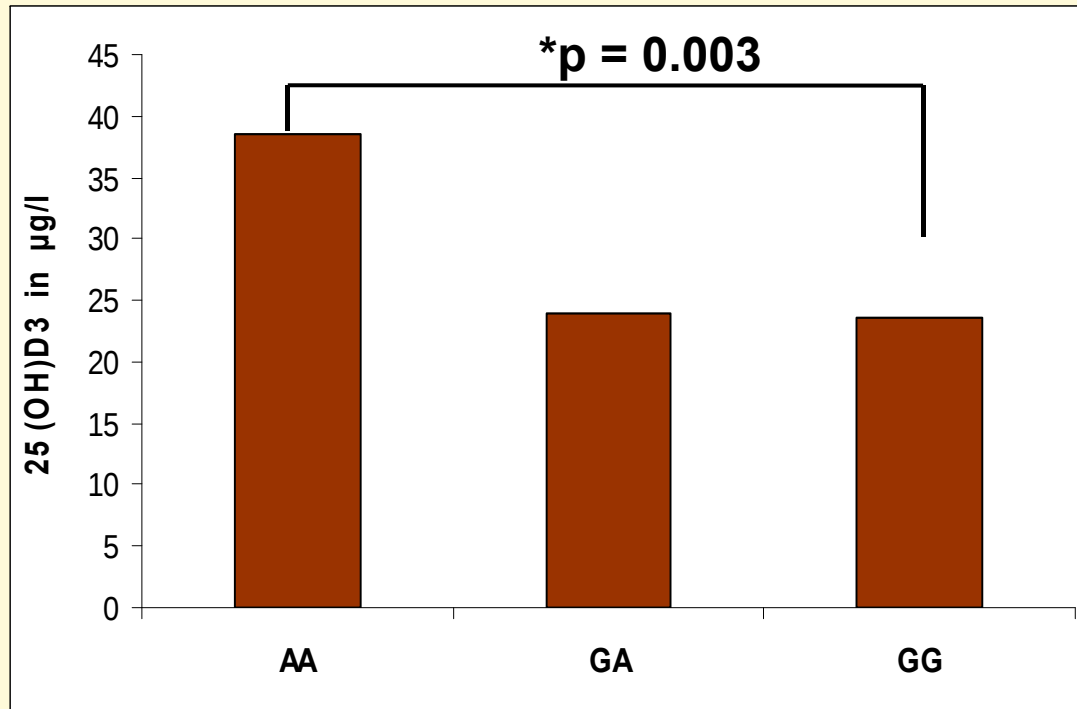


CYP2R1 (vitamin D 25-hydroxylase) gene is associated with susceptibility to type 1 diabetes and vitamin D levels in Germans

	rs10741657		<i>P</i>
	Type 1 diabetes <i>n</i> (%)	Healthy controls <i>n</i> (%)	
Genotype			
GG	131 (46.1)	105 (35.7)	0.03
GA	120 (42.3)	153 (52.0)	
AA	33 (11.6)	36 (12.2)	

Der Polymorphismus rs10741657 im CYP2R1-Gen ist signifikant assoziiert mit dem Auftreten eines Diabetes mellitus Typ 1.

GG-Träger des Polymorphismus rs10741657 im CYP2R1-Gen haben signifikant niedrigere 25(OH)D3-Werte.



Durchschnittliche 25 (OH)D3-Werte in Abhängigkeit von der
CYP2R1-Gen-Konstellation :

AA = 38.6 µg/l

GA = 24.0 µg/l

GG = 23.5 µg/l → **Prävalenz GG in der Bevölkerung 30 % !**

Zusammenfassung

Vitamin D zeigt vielfältige direkte Effekte auf das Immunsystem

- 1. Induktion einer effizienten Erregerelimination in Makrophagen bei gleichzeitig antientzündlicher (NFkB-hemmender) Wirkung**
- 2. Verbesserung der Effektorzellantwort von T-Lymphozyten nach erfolgter T-Zellaktivierung**
- 3. Immunmodulierende Effekte auf T-Lymphozyten (TH1 ↓, TH17 ↓, TH2 ↑)**
- 4. Immunsuppressive Effekte auf B-Lymphozyten**
- 5. Förderung der Immuntoleranz durch Einfluss auf die Reifung dendritischer Zellen und Induktion von T_{reg}-Zellen**

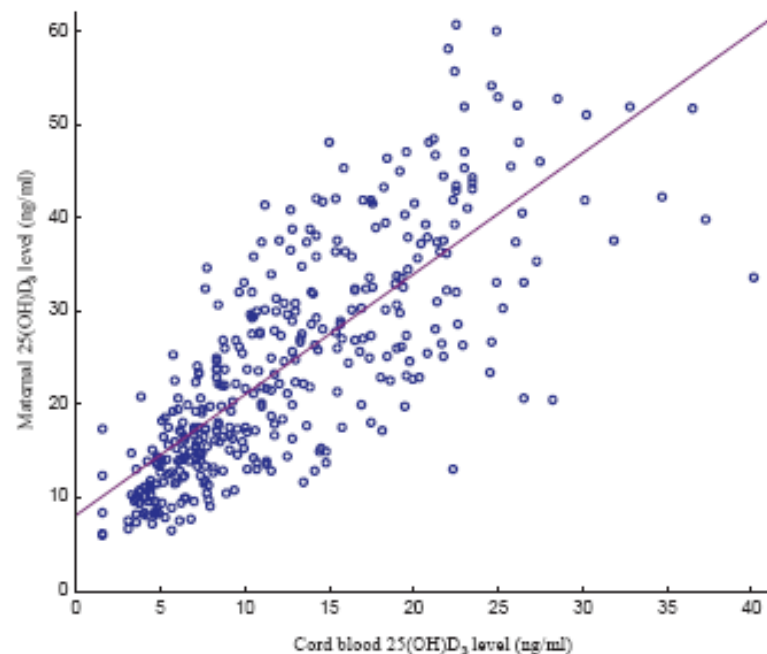
Zusätzlich zeigt Vitamin D unmittelbare Effekte auf Tumorzellen wie Apoptoseinduktion und Regulierung des Zellzyklus

- 6. Der Vitamin D-Spiegel ist u.a. beeinflusst durch die Genetik**

Ein „kleiner“ Wermutstropfen

Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study

K. Weisse¹, S. Winkler^{1,2}, F. Hirche², G. Herberth¹, D. Hinz¹, M. Bauer¹, S. Röder³, U. Rolle-Kampczyk⁴, M. von Bergen⁴, S. Olek⁵, U. Sack⁶, T. Richter⁷, U. Diez⁷, M. Borte⁷, G. I. Stangl² & I. Lehmann^{1,3}



		OR (95% CI)			
	N	Unadjusted	P-value	Adjusted*	P-value
<i>First year of life</i>					
Atopic eczema (symptoms)	272	0.85 (0.60–1.19)	0.340	0.89 (0.63–1.32)	0.614
Atopic eczema (diagnosed)	272	1.12 (0.78–1.60)	0.538	1.16 (0.79–1.71)	0.451
Food allergy (diagnosed)	272	1.26 (0.69–2.30)	0.458	1.27 (0.67–2.40)	0.469
Increased total IgE [†]	184	1.03 (0.75–1.41)	0.846	1.06 (0.77–1.47)	0.715
Increased food allergens (fx5) [‡]	184	0.89 (0.62–1.27)	0.509	0.90 (0.61–1.32)	0.585
<i>Second year of life</i>					
Atopic eczema (symptoms)	272	1.00 (0.72–1.39)	0.984	1.02 (0.72–1.43)	0.928
Atopic eczema (diagnosed)	272	1.03 (0.71–1.50)	0.861	1.13 (0.74–1.72)	0.584
Food allergy (diagnosed)	272	2.79 (1.14–6.82)	0.024	3.66 (1.36–9.87)	0.010
Increased total IgE [†]	191	0.99 (0.71–1.38)	0.940	0.97 (0.69–1.36)	0.853
Increased food allergens (fx5) [‡]	191	1.46 (0.98–2.16)	0.063	1.59 (1.04–2.45)	0.033
<i>Two-year lifetime period</i>					
Atopic eczema (symptoms)	272	0.88 (0.67–1.16)	0.354	0.93 (0.70–1.24)	0.629
Atopic eczema (diagnosed)	272	1.07 (0.79–1.46)	0.655	1.14 (0.81–1.61)	0.444
Food allergy (diagnosed)	272	1.66 (1.00–2.76)	0.052	1.91 (1.09–3.37)	0.025
Increased total IgE [†]	184	1.20 (0.81–1.79)	0.358	1.19 (0.79–1.78)	0.401
Increased food allergens (fx5) [‡]	184	0.98 (0.72–1.34)	0.909	1.04 (0.75–1.45)	0.812

Hohe Vitamin D-Spiegel in der Schwangerschaft erhöhen das Risiko für die Entwicklung IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien beim Kind