

FGF-23 und Klotho als Feinregulatoren des Vitamin D-Stoffwechsels

Der zelluläre Vitamin D-Stoffwechsel wird durch Enzyme reguliert

Nicht nur in Leber und Niere, sondern in jeder Körperzelle wird das in der Leber durch die 25-Hydroxylase gebildete oder durch Substitution zugeführte 25-(OH)-Vitamin D zu 1,25-(OH)₂-Vitamin D umgewandelt. Dieses wird wiederum zur wirkungslosen Calcitronsäure abgebaut. Verantwortlich für den Auf- und Abbau des 1,25-(OH)₂-Vitamin D sind die Enzyme 1-α-Hydroxylase und 24-Hydroxylase. Dieser permanent stattfindende Auf- und Abbau sichert die optimale Vitamin D-Versorgung jeder einzelnen Körperzelle.

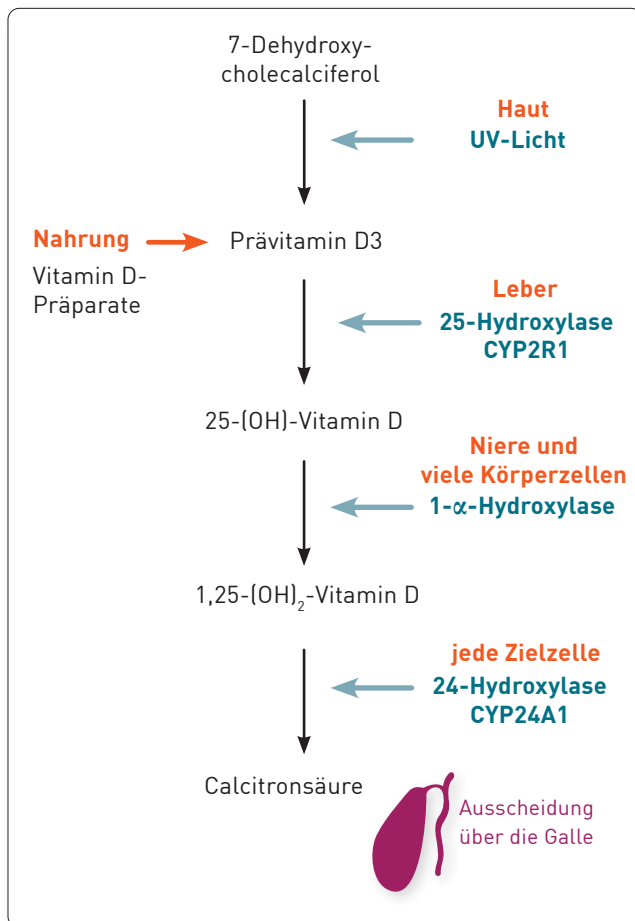


Abb. 1 Auf- und Abbau des Vitamin D und daran beteiligter Enzymsysteme

FGF-23 und Klotho regulieren die 1-α-Hydroxylase

Für die „Feinregulation“ der 1-α-Hydroxylase und damit für die ausreichende, aber auch nicht überschießende Bildung von 1,25-(OH)₂-Vitamin D spielen FGF-23 und Klotho eine wichtige Rolle.

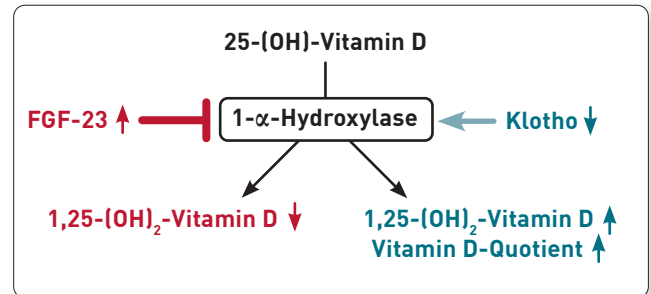


Abb. 2 FGF-23 und Klotho regulieren die 1-α-Hydroxylase, welches 25-(OH)-Vitamin D in 1,25-(OH)₂-Vitamin D umwandelt. Ein Überschuss an FGF-23 hemmt die Bildung von 1,25-(OH)₂-Vitamin D. Ein Mangel an Klotho steigert die Umwandlung und damit die 1,25-(OH)₂-Vitamin D-Konzentration und den Vitamin D-Quotienten.

Erhöhte FGF-23-Blutspiegel verursachen reduzierte 1,25-(OH)₂-Vitamin D-Spiegel

Das im Knochen produzierte Hormon FGF-23 („fibroblast growth factor 23“) hemmt nicht nur im proximalen Tubulus der Niere die Phosphatabsorption, sondern dort und in nahezu jeder Körperzelle auch die 1-α-Hydroxylase-Aktivität. Aus diesem Grund sind erhöhte FGF-23-Spiegel mit einer verminderten Bildung von 1,25-(OH)₂-Vitamin D aus 25-(OH)-Vitamin D assoziiert.

IMD Labor Berlin		Ärztlicher Befundbericht			
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich		
Mikronährstoffe					
25-Hydroxy-Vitamin D i.S.	(CLIA)	45	ng/ml	30 - 100	
freies 25-OH-Vitamin D i.S.	(ELISA)	14.3	pg/ml	8.6 - 28.8	
1,25-Dihydroxy-Vitamin D i.S.	(CLIA)	8.3	pg/ml	19.9 - 79.3	
Vitamin D Status		0.2		< 1.0	
lösliches alpha Klotho i.S.	(ELISA)	830	pg/ml	> 630	
FGF-23 intakt i.S.	(ELISA)	34.2	pg/ml	< 13.5	

Das erhöhte FGF-23 könnte auf Grund einer dadurch bedingten verstärkten Hemmung des Enzyms 1-α-Hydroxylase für den erniedrigten 1,25-(OH)₂-Vitamin D-Spiegel verantwortlich sein. Therapeutisch wäre eine Phosphat-reduzierte Ernährung zu erwägen.

Abb. 3 Befund einer Patientin mit ausbleibenden klinischen Effekten unter Vitamin D-Therapie und auffallend niedrigem 1,25-(OH)₂-Vitamin D-Spiegel.

Erhöhte FGF-23-Spiegel sind vor allem bei normalen Klotho-Spiegeln relevant

Voraussetzung für eine FGF-23-Wirkung ist, dass FGF-23 mit seiner N-terminalen Region an den FGF-Rezeptor bindet und die C-terminale Region gleichzeitig mit dem alpha-Klotho Co-Rezeptor interagiert. Da die extrazelluläre

Haben Sie Fragen? Unser Service Team beantwortet sie gerne unter +49 (0)30 770 01-220.

Domäne von Klotho ins Serum abgespalten wird, gibt der Serumspiegel die Expression und damit die Intaktheit des FGF-Rezeptor/Klotho-Rezeptorkomplexes wieder. Erhöhte FGF-23-Spiegel hemmen v.a. dann die 1- α -Hydroxylase, wenn der Klotho-Spiegel nicht vermindert ist.

Erniedrigtes Klotho als Ursache eines erhöhten Vitamin D-Status

Verminderte Blutspiegel von Klotho gehen mit einer eingeschränkten Signalübertragung von FGF-23 über den FGF-23-Rezeptor einher und führen somit zu einem aufgehobenen Hemmeffekt des FGF-23 auf die 1- α -Hydroxylase. In Folge dessen wird vermehrt 1,25-(OH)₂-Vitamin D gebildet. Erniedrigte Klotho-Serumspiegel sind eine Ursache dafür, dass es bei einigen Patienten unter Vitamin D-Therapie zu einem überproportionalen Anstieg von 1,25-(OH)₂-Vitamin D im Verhältnis zum 25-(OH)-Vitamin D kommt. Löffler et al sprechen hier von einem erhöhten Vitamin D-Status. Eine typische Folge des erhöhten Vitamin D-Status ist der intrazelluläre Calciumeinstrom, ein proentzündliches Signal für unsere Zellen, insbesondere Immunzellen. Es gibt Hinweise darauf, dass diese Konstellation mit proentzündlichen zellulären „Stress“-Effekten einhergeht. Untersuchungen haben gezeigt, dass Patienten, die unter Vitamin D-Substitution eine erhöhte Vitamin D-Ratio entwickeln, leichte, aber signifikant erhöhte CRP-Blutspiegel zeigen.

IMD Labor Berlin		Ärztlicher Befundbericht		
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich	
Mikronährstoffe				
25-Hydroxy-Vitamin D i.S. (CLIA)	29	ng/ml	30 - 100	
freies 25-OH-Vitamin D i.S. (ELISA)	5.77	pg/ml	8.6 - 28.8	
Vermindertes freies Vitamin D, bündigt durch ein ebenfalls erniedrigtes 25-OH-Vitamin D.				
1,25-Dihydroxy-Vitamin D i.S. (CLIA)	102	pg/ml	19.9 - 79.3	
Vitamin D Status	3.5		< 1.0	
lösliches alpha Klotho i.S. (ELISA)	477	pg/ml	> 630	
FGF-23 intakt i.S. (ELISA)	12.8	pg/ml	<13.5	
Das verminderte lösliche Klotho könnte Ausdruck einer reduzierten Expression des FGF-/Klotho-Rezeptorkomplexes sein. Dieses geht mit einer eingeschränkten Signalübertragung von FGF-23 über den FGF-23-Rezeptor einher und führt zu einem aufgehobenen hemmenden Effekt auf die 1- α -Hydroxylase. Die Folge ist eine überschießende Bildung von 1,25-(OH) ₂ -Vitamin D (siehe erhöhter Vitamin D-Status).				
Therapeutisch werden bei vermindertem Klotho-Blutspiegel eine Umstellung der Ernährung auf mediterrane Kost, Omega 3-Fettsäuren und sportliche Aktivität empfohlen.				

Abb. 4 Befund einer Patientin unter Substitution mit 10.000 IE/d über mehrere Wochen. Im Vergleich zum Vorbefund (nicht dargestellt) ist das 1,25-(OH)₂-Vitamin D deutlich angestiegen, was zu einem Anstieg des Vitamin D-Status geführt hat. Ursächlich für diesen Verlauf ist hier die verminderte Wirkung des FGF-23 durch ein reduziertes Klotho.

Literatur

1. Yamazaki et al., Biochem Biophys Res Commun. 2010 30;398: 513-518
2. Gutiérrez et al., Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 2871-2878
3. Matsubara et al., Am J Physiol Hart Circ Physiol 2014, 306: 348-355

Klotho ist auch ein anti-aging-Marker

Zusätzlich zu seinem Einfluss auf den Vitamin D-Stoffwechsel beschleunigt ein erniedrigtes Klotho zelluläre Alterungsprozesse. Klotho reguliert parakrin mehrere Signalwege, darunter den Insulin/IGF-1-Weg sowie die Aktivität vieler Ionenkanäle. Zudem schützt das Klotho-Protein Zellen und Gewebe vor oxidativem Stress, weshalb es auch als „anti-aging-Molekül“ bezeichnet wird. Das Protein wurde nach der griechischen Göttin Klotho benannt, die den Lebensfaden spinnt.

FGF-23 und Klotho können therapeutisch beeinflusst werden

Ein erhöhtes FGF-23 kann durch eine phosphatreduzierte Ernährung gesenkt werden (Gutiérrez 2011).

Sehr phosphatreich sind Bier (auch alkoholfrei), Cola, Fleischprodukte (vor allem Innereien wie Leber, Niere, Wiener, feine Bratwurst, Leber- und Fleischkäse), einige Fische wie Ölsardinen, Salzheringe, Lachs, Krustentiere, Eigelb, Milch (alle Fettstufen), Joghurt, Kondensmilch, Trockenmilchpulver, einige Gemüse wie Salat, Kräuter, Hülsenfrüchte (z.B. Erbsen, Bohnen, Linsen), Pilze, Getreideprodukte (Vollkornbrot, Pumpernickel), Müsli (mit Schokolade, Nüssen oder Trockenobst), Naturreis, Kartoffelbreipulver, Haferflocken, Laugengebäck, Knäckebrot, Fertiggebäck, Backpulver (besser Natron verwenden!). Den Zusatz von Phosphatreichen Zusatzstoffen erkennt man an den Codes E322, E338-341, E343, E450a-c, E540, E543-544.

Ein vermindertes Klotho kann durch sportliche Aktivität positiv beeinflusst werden (Matsubara 2013). Außerdem wird eine antientzündliche Ernährung z.B. mittels mediterraner Diät empfohlen. Nüsse, frisches Obst und Gemüse, Fisch, und gesunde Fette können zum Anstieg der Klotho-Spiegel führen. Alkohol und Nikotin haben einen negativen Einfluss (Jurado Fasoli et al 2019, 2020).

Material

FGF-23 und lösliches Klotho: je 1 ml Serum

Ein Probeneingang im Labor innerhalb von 24 Stunden muss gewährleistet sein. Das Blut sollte bei Raumtemperatur gelagert und transportiert werden. Innerhalb der Berliner Stadtgrenzen bieten wir Ihnen unseren Fahrdienst an ((030) 77001-250), für überregionale Abholungen kontaktieren Sie bitte den kostenfreien Kurierservice unter +49 (0)30 77001-450.

Abrechnung

Eine Abrechnung ist nur im privatärztlichen Bereich (GOÄ) gegeben. Für Selbstzahler kostet FGF-23 ebenso wie Klotho 28,86 €.