

16. Kongress für Orthomolekulare  
Medizin  
21. Mai 2011  
Köln

Berlin den 05.05.2011

### Vitamin D und Alterung

Das Vitamin D [D3-25OH] / Calcitriol [D3-1,25OH] /Vitamin-D-Rezeptor [VDR] System gehört zu den phylogenetisch sehr alten System, und ist bis zu Ciona Intestinalis (Urocordata, unteres Cambrium 542 – 488 Mio Jahre) zurückzuverfolgen. Das D3-25OH/VDR-System reguliert 3% unseres Genoms. Schon allein diese beiden Tatsachen sollten unseren Blick schärfen für die fundamentale Bedeutung dieses – bis heute in der Standard-Medizin (Schulmedizin) – unverantwortlich vernachlässigte Regulationssystem.

Die Forschung vor allem der letzten 10 Jahre auf dem Vitamin D Gebiet hat die Implikation des D3-25OH Mangels in einer enormen Breite von chronischen Erkrankungen sowohl in in-vitro, als auch in in-vivo Studien und schließlich in großen epidemiologischen und Doppel-Blind Studien aufgezeigt: Osteoporose, Osteomalazie, Rachitis, Stress-Frakturen, Myopathie, Diabetes, Hörverlust, Gleichgewichtsstörungen, Angsterkrankungen, Winterdepression (SAD), Parkinson, Alzheimer, Schizophrenie, Tuberkulose, Infektionen des Atemtraktes, Bluthochdruck, Arteriosklerose, Herzinsuffizienz (CHD), Autoimmunerkrankungen (RA, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, MS), solide Tumore (Prostata, Kolon, Magen, Brust, Niere, etc.). Wie lässt sich ein solcher übergreifender „Impact“ nur eines Systems auf die Physiologie der Mammalier verstehen?

Jüngere Studien, die genetisch modifizierte Mäuse, wie die FGF23- und die Klotho-Maus benutzt haben, konnten zeigen, dass die veränderte Mineral-Homöostase in diesen Tieren auf eine hohe D3-25OH Aktivität zurückzuführen ist, und „Kenngößen“ vorzeitigen Alterns einschließlic: Wachstumshemmung/-verzögerung, Osteoporose, Arteriosklerose, ektopische Verkalkung, Immundefizite, Haut- und Organatrophie, Hypogonadismus und verkürzte Lebenszeit. Dieser Phänotyp lässt sich entweder durch eine Normalisierung des D3-25OH Spiegels und/oder der Mineralstoff-Homöostase umkehren. Das heißt, Hypervitaminose D3 ist Folge einer erhöhten 1-a-Hydroxylase Aktivität, die eine Ursache für vorzeitige Alterung zu schein scheint.

In verschiedenen Studien konnte aber ebenso gezeigt werden, das ein kompletter (VDR -/- Mäuse) oder partieller (CYP27B1 -/- Mäuse) D3-25OH/D3-1,25OH Mangel fast den gleichen

PRIVATPRAXIS FÜR PRÄVENTIVMEDIZIN  
Dr. med. Bernd Löffler  
Dr. med. E. Egorov  
Gerichtsstand: Berlin  
Steuer Nummer: 34/423/53132

10623 Berlin  
Knesebeckstrasse 68/69  
Fon: +49 (0) 30 886 27 142  
Fax: +49 (0) 30 280 95 093  
E-mail:  
info@präventivmedizin-knesebeck-strasse.de

Bankverbindung:  
Kontoinhaber  
Dr. Egorov, Dr. Löffler  
Deutsche Bank AG Berlin  
Blz. 10070024  
Kto. 0309070  
IBAN Code: DE78 1007 0024 0030  
9070 00  
BIC (Swift-Code): DEUTDE33HAN

Phänotyp hervorruft, wie FGF23 -/- oder Klotho -/- Mäuse. VDR-/- Mäuse zeigen Wachstumsretardierung, Osteoporose, Kyphose, Haut Verdickung und Faltenbildung, Alopecia, ektopische Kalzifizierung, progressiven Hör- und Gleichgewichtsverlust, verkürzte Lebensspanne. CYP27B1-/- Mäuse zeigen annähernd denselben Phänotyp außer Alopecia und Gleichgewichtsverlust. Dieser Phänotyp ist resistent gegen eine Normalisierung der Mineralstoff-Homöostase

Zusammengefasst kann heute postuliert werden, dass vorzeitiges Altern eine U-förmige Abhängigkeit von den Konzentrationen der Hormon-Formen des Vitamin D: D3-25OH und D3-1,25OH hat, und dass optimale Konzentrationen dieser hormonell aktiven Formen Alterungsprozesse verzögert.

Ein zeitgemäßer Einsatz von Vitamin D in Prävention und Therapie chronischer Erkrankungen setzt einen Paradigmen Shift und das Verständnis des „Kalzium-Paradox“ voraus. Beides – so weiß ich aus den vielen Vorträgen, die ich vor Kollegen halte – ist bis heute (leider) kein Allgemeinplatz.

Wir haben – und lernen noch immer – im universitären Medizin Studium, das D3-25OH ein physiologisch inaktives Prohormon von D3-1,25OH (Calcitriol) ist. Diese Hypothese muß im Licht des vorliegenden riesigen Datenkonvoluts als falsch zurückgewiesen werden:

- a) Nur D3-25OH kann in die Targetzelle durch einen Megalin vermittelte Endozytose des DBP-D3-25OH Komplexes aufgenommen werden, nicht aber D3-1,25OH. Daraus folgt, das frei zirkulierende D3-1,25OH von minderer physiologischer Bedeutung ist.
- b) Die physiologische Konzentration von D3-25OH ist 1000 mal größer als die von D3-1,25OH.
- c) Die Bindungsanalyse von D3-25OH und D3-1,25OH an den VDR Rezeptor zeigt, das D3-25OH ( $K_i = 0,07 \text{ nM}$ ) nur unwesentlich schwächer bindet als D3-1,25OH ( $K_i = 0,03 \text{ nM}$ ). Daraus folgt, dass der VDR Rezeptor im wesentlichen von D3-25OH okkupiert erscheint. Eine andere Situation ergibt sich für den membranständigen MAARS Rezeptor, über den D3-1,25OH eine intrazelluläre Hyperkalziämie vermitteln kann.
- d) Die intrazelluläre 1- $\alpha$ -Hydroxylase Aktivität (turn-over rate) ist zu langsam, um das relativ schnelle Reagieren des biologischen Systems zu erklären. Zusätzlich sind die intrazellulären Konzentrationen ( $< 50 \text{ pM}$ ) von D3-1,25OH zu klein, um einen biologische Antwort auszulösen, und D3-1,25OH wird sehr effektiv von der 24-Hydroxylase inaktiviert.
- e) Wenn D3-25OH intrazellulär zu D3-1,25OH konvertiert wird, agiert das konvertierte D3-1,25OH als ein „intrakriner“ Regulator und kann nicht „Hormon“ genannt werden.

Jüngere Studien zeigen, dass D3-25OH ein aktives Hormon ist. So verursacht es z.B. die signifikante Wachstumshemmung menschlicher Prostata Krebszellen in physiologischen Konzentrationen (100 ng/ml / 250 nmol/L), währenddessen D3-1,25OH dies erst in pharmacologisch/toxischen Konzentrationen (10nM) tut. Es scheint so, dass D3-25OH und D3-1,25OH in ihren Targezellen/-organen regulativ zusammen wirken, dass aber D3-1,25OH mehr in die Regulation der intra- und extrazellulären Kalzium-Homöostase involviert ist.

Neuere Arbeiten zeigen, dass Alterung und Krebsentstehung eng miteinander verbunden sind. Die Länge der Telomeren spielen eine fundamentale Rolle bei Alterung und

PRIVATPRAXIS FÜR PRÄVENTIVMEDIZIN  
Dr. med. Bernd Löffler  
Dr. med. E. Egorov  
Gerichtsstand: Berlin  
Steuer Nummer: 34/423/53132

10623 Berlin  
Knesebeckstrasse 68/69  
Fon: +49 (0) 30 886 27 142  
Fax: +49 (0) 30 280 95 093  
E-mail:  
info@präventivmedizin-knesebeck-strasse.de

Bankverbindung:  
Kontoinhaber  
Dr. Egorov, Dr. Löffler  
Deutsche Bank AG Berlin  
Blz. 10070024  
Kto. 0309070  
IBAN Code: DE78 1007 0024 0030  
9070 00  
BIC (Swift-Code): DEUTDE33

Krebsentstehung. Krebszellen haben die Fähigkeit erworben, das Enzym Telomerase zu exprimieren, und sind deshalb unsterblich. Die kombinierte Behandlung von Krebszellen mit D3-1,25OH und 9-cis-Retinolsäure hemmt direkt die menschliche Telomerase-reverse-transcriptase (hTERT). Aktivierung und Überexpression des Tumor Suppressor Proteins p53 führt zu zellulärer Alterung, während die Inaktivierung von p53 zu Krebs führt. D3-1,25OH führt zur Hochregulation von p53. Ein weiteres für Alterung/Krebsentstehung wichtiges System ist das Wachstumshormon (GH)/ Insulin-like growth factor (IGF) Signalsystem, das u.a. den Glukose-Metabolismus beeinflusst. Primärer und/oder sekundärer IGF Mangel ist in Nagern mit einer verkürzten Lebenszeit verbunden, wo hingegen er in Menschen zu einer Lebenszeit Verlängerung führen könnte, weil es ein Krebs protektiver Faktor ist. Vitamin D reguliert das IGF1-Bindungsprotein-3 und somit die IGF1 Aktivität. D3-1,25OH reguliert den IGF-Rezeptor hoch. Der Transkriptionsfaktor NF-κB ist eng mit Alterung und Carcinogenese korreliert. NF-κB kontrolliert die Expression vieler Target-Gene des zellulären und adaptiven Immunsystems, der Inflammation, Apoptose und Seneszenz. Die Expression von NF-κB ist in VDR-/- Mäusen reduziert. Der Langlebigkeits-Faktor SIRT-1 reguliert die Effizienz des NF-κB Signalsystems.

Es ist dann nicht mehr verwunderlich, das tiefe Serum D3-25OH Spiegel das Risiko Alterungs-bedingter Erkrankungen wie: Osteoporose, Muskelschwäche, respiratorische Infekte, solide Tumore, Autoimmun Erkrankungen, Diabetes, Hypertension, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, kongestive Herzinsuffizienz, allgemeine Sterblichkeit, u.a.m. signifikant assoziiert ist. Nun ist eine Assoziation kein Beweis per se für die kausale Verknüpfung der analysierten Parameter. Im Falle von D3-25OH ist allerdings in vielen Bereichen einschließlich Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Hypertention, Immunsystem, Krebs, die kausale Beziehung auf dem molekularen und zellulären Level aufgeklärt. Die vorliegenden Studien zeigen am Beispiel des Prostata Krebs ein U-förmige Konzentrationsabhängigkeit. Das heißt, sowohl zu niedrige als auch zu hohe D3-25OH Spiegel erhöhen das Erkrankungsrisiko. Für neun Krebsarten ist ein klar protektiver Effekt von D3-25OH nachgewiesen: Magen-, Kolorektal-, Leber-, Gallenblasen-, Pankreas-, Lungen-, Brust-, Prostata-, Blasen-, und Nierenkrebs.

Von ebenso grundsätzlicher Bedeutung wie die D3-25OH Homöostase an und für sich ist das Verständnis des sogenannten „Kalzium-Paradox“, das bisher – trotz breiter Datenlage – weitgehend ignoriert wird: Ein tiefes Plasma Kalzium (verstärkt durch ein tiefes Plasma D3-25OH) führt durch Aktivierung des Parathormon Systems zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus (SHPT) mit der Folge einer Hypercalciotriolämie. Hohe D3-1,25OH Spiegel führen dann über den membranständigen MAARS Rezeptor zu einer intrazellulären Hyperkalziämie. Die intrazelluläre Hyperkalziämie ihrerseits führt durch Aktivierung der 7-Hydroxysteroid-Dehydrogenase zum Cortisolismus (mögliche Folgeerkrankungen: Burn-Out, Depression), Aktivierung der Lipogenese und Hemmung der Lipolyse (metabolisches Syndrom), Erhöhung der intrazellulären (Zellkern und Mitochondrien) ROS / RNS Produktion und in den sogenannten NO/ONOO Zyklus. Berücksichtigt man die neueren Arbeiten zur Implikation der intrazellulären Hyperkalziämie auf die Entstehung chronischer Erkrankungen, so sind die Evidenzen auf zellulären und Tier-Model Level unabweisbar für Diabetes, Kardiomyopathien, Arteriosklerose, Demenz, Alzheimer, Hypertension, Übergewicht, u.a.m.

Unter Berücksichtigung all dieser Fakten müssen der „Glaube“ an die „Richtigkeit“ der bisher von der Standardmedizin vertretenen „Normwerte“ für Serum-Kalzium, -Parathormon, -Calcitriol, -D3-25OH auf den Prüfstand. Diese Normwerte sind alle schon allein deshalb

PRIVATPRAXIS FÜR PRÄVENTIVMEDIZIN  
Dr. med. Bernd Löffler  
Dr. med. E. Egorov  
Gerichtsstand: Berlin  
Steuer Nummer: 34/423/53132

10623 Berlin  
Knesebeckstrasse 68/69  
Fon: +49 (0) 30 886 27 142  
Fax: +49 (0) 30 280 95 093  
E-mail:

info@präventivmedizin-knesebeck-strasse.de

Bankverbindung:  
Kontoinhaber  
Dr. Egorov, Dr. Löffler  
Deutsche Bank AG Berlin  
Blz. 10070024  
Kto. 0309070

IBAN Code: DE78 1007 0024 0030  
9070 00  
BIC (Swift-Code): DEUTDE33HAN

falsch, weil ihnen eine unselektierte „Normal-Population“ in einem geographischen Vitamin-D Mangel-Land zugrunde liegt.

Eine weitere wichtige Konsequenz aus der neuen Vitamin-D-System Hypothese ist, dass sie die Diskrepanzen im Vitamin D System verstehen hilft, und darüber hinaus erklärt, warum Serum D3-25OH mehr als Serum D3-1,25OH mit chronischen Erkrankungen und Alterung assoziiert ist. Dies mag allerdings auch nur daran liegen, dass bisher intrazelluläres Kalzium als fundamentaler Parameter zum Verständnis der sogenannten „silent Inflammation“ von keinem Labor gemessen wird, und in den bisher durchgeführten großen epidemiologischen Studien leider unberücksichtigt geblieben ist.

Die therapeutischen Konsequenzen aus dem neuen Verständnis des Systems zeigen auf, dass eine verantwortliche und vernünftige Vitamin D Therapie a) nicht mit einer ungezielten sondern nur mit einer Zielwert orientierten, individualisierten Substitution und b) nur unter Berücksichtigung ernährungsbedingter Kalzium Homöostase Faktoren und der Optimierung des Parathormon Systems und somit Calcitriol sinnvoll ist.

PRIVATPRAXIS FÜR PRÄVENTIVMEDIZIN  
Dr. med. Bernd Löffler  
Dr. med. E. Egorov  
Gerichtsstand: Berlin  
Steuer Nummer: 34/423/53132

10623 Berlin  
Knesebeckstrasse 68/69  
Fon: +49 (0) 30 886 27 142  
Fax: +49 (0) 30 280 95 093  
E-mail:  
info@präventivmedizin-knesebeck-strasse.de

Bankverbindung:  
Kontoinhaber  
Dr. Egorov, Dr. Löffler  
Deutsche Bank AG Berlin  
Blz. 10070024  
Kto. 0309070  
IBAN Code: DE78 1007 0024 0030  
9070 00  
BIC (Swift-Code): DEUTDE33HAN