

Vitamin D3 – ein Vitamin gewinnt zunehmend an Bedeutung

Vitamine sind lebenswichtige Verbindungen, die der Organismus nicht selbst in ausreichendem Maß synthetisieren kann. Die übliche Bezeichnung des Vitamin D3 als Vitamin ist historisch bedingt, denn der menschliche Körper ist fähig, das Vitamin D3 unter dem Einfluß der UV-Strahlung selbst zu synthetisieren. Durch die UV-Strahlung aus dem Sonnenlicht entsteht durch photolytische Konversion von 7-Dehydrocholesterol das Prä-Vitamin D3, welches durch eine thermische Isomerisierung in Vitamin D3 (Cholecalciferol) umgewandelt wird. Anschließend entsteht in der Leber durch das Cytochromsystem mittels 25-Hydroxylierung das 25-OH-D3.

Dieser Schritt wird, im Gegensatz zur sich in der Niere anschließenden 1-alpha-Hydroxylierung des 25-OH-D3, nicht durch Hormone oder Kalzium reguliert und korreliert somit mit der Vitamin-D3-Aufnahme bzw. -Synthese. Aus diesem Grund und wegen seiner hohen Konzentration ist 25-OH-D3 im Vergleich zum aktiven 1,25-OH-D3 ein guter Indikator des Vitamin-D3-Status. Das eigentlich biologisch aktive 1,25-OH-D3 entsteht durch die 1-alpha-Hydroxylierung in der Niere (Abb. 1).

Dieser Schritt unterliegt einer engen Regulierung durch Rückkopplungsschleifen, in der die Kalzium-, Phosphat- und Parathormonkonzentration wichtige Komponenten darstellen.

Diese unterschiedliche Regulation der 25-Hydroxylierung mit anschließender 1-alpha-Hydroxylierung konnte tierexperimentell beschrieben werden. So zeigte sich, dass bei Gabe von Vitamin D3 der 25-OH-D3-Spiegel

parallel anstieg, der 1,25-OH-Spiegel aber konstant blieb. Für die Aufnahme des 25-OH-D3 ist das Transportprotein Megalin verantwortlich (Abb. 2).

Aus der Niere gelangt das lipophile 1,25-OH-D3, an ein Transportprotein (DBP, vitamin D binding protein) gebunden, in die Zielorgane.

Der 1-alpha-Hydroxylierungsschritt findet nicht nur in der Niere, sondern auch in vielen weiteren Körperzellen (Brustdrüsenzellen, Prostatazellen, Kolonzellen, β -Zellen des Pankreas, Zellen des Immunsystems) statt. Das in diesen Zellen entstehende 1,25-OH-D3 entfaltet seine Wirkung wie Inhibierung der Zellproliferation, Förderung der Zelldifferenzierung und Immunregulation eher lokal auf autokrine und parakrine Weise (Tab. 1). Der Abbau des Hormons geschieht durch die 24-Hydroxylierung, die zu einer Seitenkettenverkürzung führt (Tab. 1).

Das 1,25-OH-D3 entfaltet seine Wirkung, ähnlich den klassischen Steroidhormonen, über einen intrazellulären Rezeptor, welcher dann mit 1,25-OH-D3 besetzt an die DNA bindet und dort nach Interaktion mit verschiedenen Co-Faktoren die Gentranskriptionsrate modifiziert. Jedoch lassen sich auch nicht genomische, schnelle Effekte, wie bei den Steroidhormonen, nachweisen.

Die wichtigste Aufgabe des Vitamin-D-Systems stellt die Regulation des Kalziumstoffwechsels dar. So bewirkt das 1,25-OH-D3 in den Darmzellen die Induktion von Transportproteinen, welche die Kalziumaufnahme im Darm ermöglichen. Durch synergistische Wirkung des 1,25-OH-D3 an den Osteoblasten und Osteoklasten wird dieses

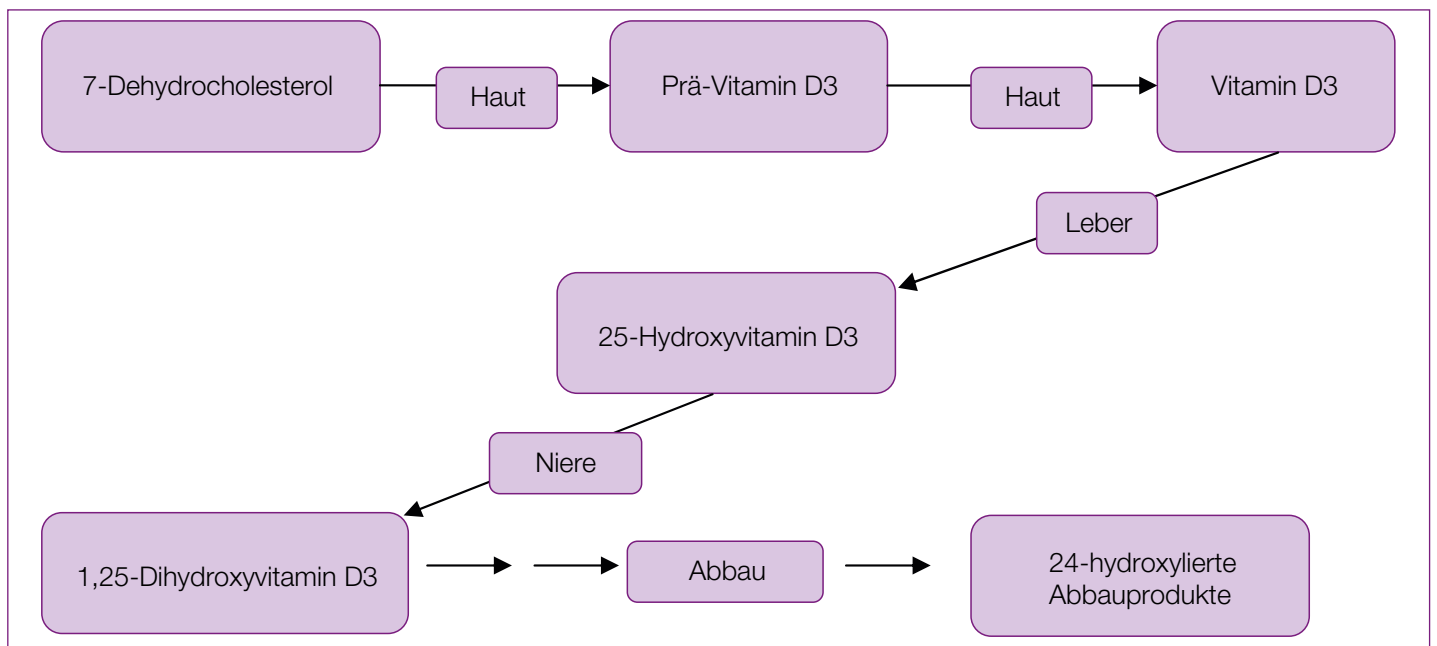


Abb. 1: Synthese und Abbauweg des Vitamin D3 und seiner verschiedenen hydroxylierten Formen

enteral aufgenommene Kalzium in das Skelett eingebaut und so die Knochenmineralisation gefördert.

Das Vitamin D wirkt aber auch noch an anderen Schaltstellen der Kalziumhomöostase wie in der Niere. Durch die enge Verknüpfung zwischen dem Vitamin-D-System mit dem Kalzium- bzw. Knochenstoffwechsel erklärt sich auch die ursächliche Verknüpfung zwischen Vitamin-D-Mangel und Rachitis beim Kind bzw. Osteomalazie beim Erwachsenen (Abb. 3).

In den letzten Jahren häufen sich die Hinweise, dass das Vitamin-D-System im Stoffwechsel der verschiedensten Organzellen eine wichtige Rolle auf einer Reihe von Funktionsebenen, z. B. bei der Apoptose, spielt und dass ein Vitamin-D3-Mangel mit Erkrankungen wie Hypertonus, Diabetes mellitus, aber auch Krebserkrankungen (Prostatakarzinom, Mammakarzinom, Kolonkarzinom) assoziiert ist (Abb. 5, Abb. 6). Empfehlenswerte Übersichtsarbeiten zu dieser Thematik haben DUSSO und Mitarbeiter, GRANT und HOLICK sowie ADAMS und HEWISON verfasst.

Die Bedeutung des Vitamin D für diese Erkrankungen steigt weiter unter dem Aspekt, dass ein Großteil der Bevölkerung in den Industriestaaten einen deutlichen 25-OH-D3-Mangel aufweist. Für diese Faktoren werden neben der allgemeinen „Sonnenermeidung“ zur Melanomprophylaxe und die zunehmende Berufstätigkeit innerhalb von geschlossenen Räumen auch diätetische Faktoren und die zunehmende Luftverschmutzung verantwortlich gemacht. Ein weiteres Themenfeld stellt die Vitamin-D3-Versorgung der zunehmend älteren Bevölkerung dar. In einer großen Studie an über 65-Jährigen konnte TRIVEDI und Mitarbeiter zeigen, dass durch die



Abb. 3: Abhängigkeit des Vitamin D von der Sonne

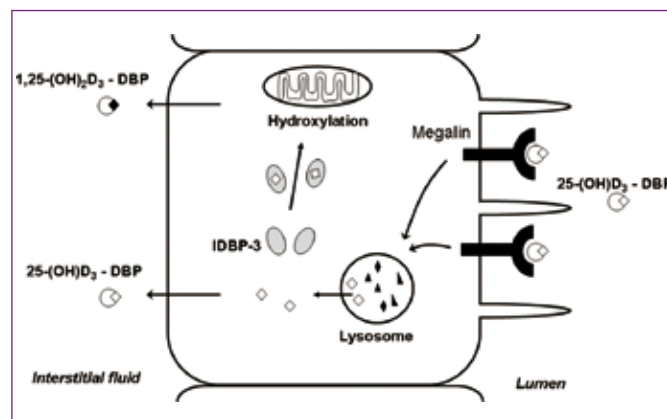


Abb. 2: Megalin-vermittelte Aufnahme in die Tubuluszelle aus dem Tubuluslumen zur 1-alpha-Hydroxylierung
IDBP-3: intracellular vitamin D binding protein
DBP: vitamin D binding protein

zusätzliche Aufnahme von 300.000 IE Vitamin D3/Jahr die Frakturrate an Unterarm, Wirbelsäule und Schenkelhals um mehr als 33 % gesenkt werden konnte (Abb. 3). Dass das Vitamin-D-System nicht nur für die Knochenstruktur, sondern auch für die Muskelkraft eine wichtige Funktion hat, zeigt eine Meta-Analyse von BISCHOFF und Kollegen, die ergab, dass eine Substitution mit 700 bis 1000 IU Vitamin D3 pro Tag zu einer Reduktion der Sturzhäufigkeit um 19 % führte und somit zur Prävention sturzbedingter Knochenbrüche beiträgt. Dies zeigt die Bedeutung einer suffizienten Vitamin-D3-Versorgung für die ältere Bevölkerung. In einer eigenen, noch unpublizierten Studie konnten wir zeigen, dass nahezu 80 % einer Stichprobe von 70 Patienten jenseits des 65. Lebensjahres 25-OH-D3-Konzentrationen von unter 30 ng/mL aufwiesen. Ab einem Alter von 70 Jahren kann ein 25-OH-D3-Serumspiegel von 30 bis 70 ng/mL als optimal angesehen werden. Unterhalb dieses Bereiches kann es zu einem latenten Abfall der Kalziumionenkonzentration im Serum kommen, welcher einen sekundären Hyperparathyreoidismus mit Begünstigung osteoporotischer Veränderungen auslöst (Abb. 4).

Wie bereits oben beschrieben, ist die Messung des 25-OH-D3-Serumspiegels das beste Maß zur Erkennung eines Vitamin-D3-Mangels. Als Bezugsmethode dient die LC-Tandem-Massenspektroskopie, an welche die HPLC

Tabelle 1: Orte der 1-alpha-Hydroxylierung	
Ort der 1-alpha-Hydroxylierung	Wirkung
Niere	Endokrine Wirkungen:
	Knochenstoffwechsel
	Intestinaler Kalziumtransport
	Renaler Kalziumtransport
	Blutdruckregulation
Prostata, Kolon, Brustdrüse, Immunzellen, Pankreaszellen, Haut	Autokrine und parakrine Wirkungen:
	Hemmung der Zellproliferation
	Förderung der Zelldifferenzierung
	Immunregulation



Abb. 4: Senioren profitieren von einem adäquaten 25-OH-D3-Spiegel.

und der Immunoassay kalibriert werden sollten. Eine Übersicht bezüglich der verschiedenen LC-Tandem-Massenspektrometrieapplikationen findet sich bei VOGESER. Aufgrund des höheren Probendurchsatzes und des geringeren personellen und apparativen Aufwandes ist der Immunoassay gegenüber den chromatografischen Verfahren im Vorteil. Hierbei müssen jedoch Nachteile wie die nicht quantitative Herauslösung des Analyten aus seinem Bindeprotein berücksichtigt werden, was für den Assayentwickler eine Herausforderung darstellt, denn 25-OH-D3 wird aufgrund seiner Hydrophobizität mit hoher Affinität an ein spezifisches Bindeprotein (vitamin D-bindig protein, DBP) gebunden.

Eine weitere Herausforderung für den Immunoassay stellt die gleich gute Quantifizierung sowohl des 25-OH-D3 als auch des 25-OH-D2 in einem Analysenansatz dar, wobei dieses als Vorstufe in Form von Vitamin D2 vor allem in den USA als Nahrungsergänzungsmittel dient. Vitamin D2 stammt aus dem Ergosterol aus Pilzen, welche daraus das Ergocalciferol synthetisieren. Ergocalciferol (Vitamin D2) unterscheidet sich vom Cholecalciferol (Vitamin D3) lediglich durch den Besitz einer Doppelbindung sowie einer zusätzlichen Methylgruppe in der Seitenkette. Einen Methodenvergleich zum einen zwischen verschiedenen kommerziell erhältlichen Immunoassays und zum anderen zwischen diesen Immunoassays zu chromatographischen bzw. massenspektrometrischen

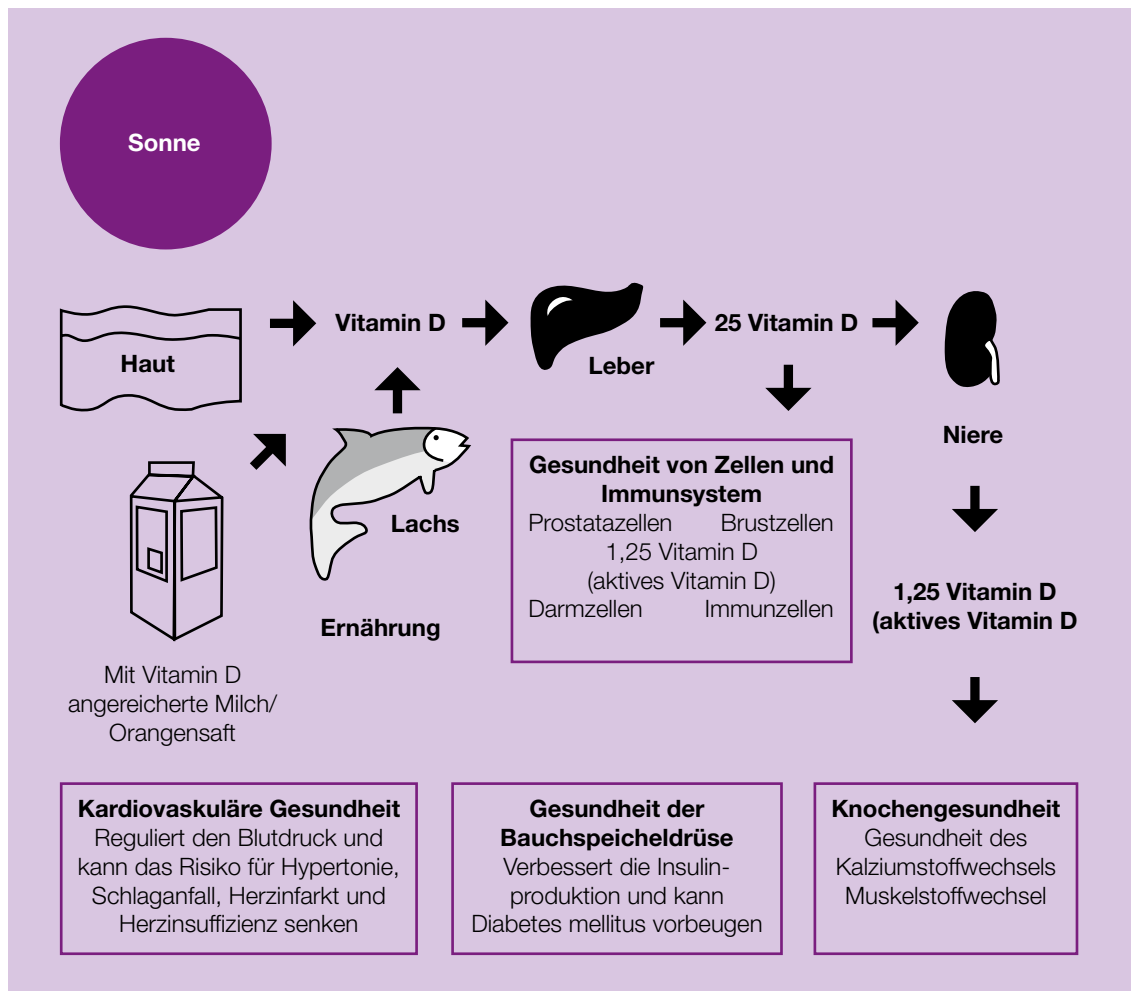
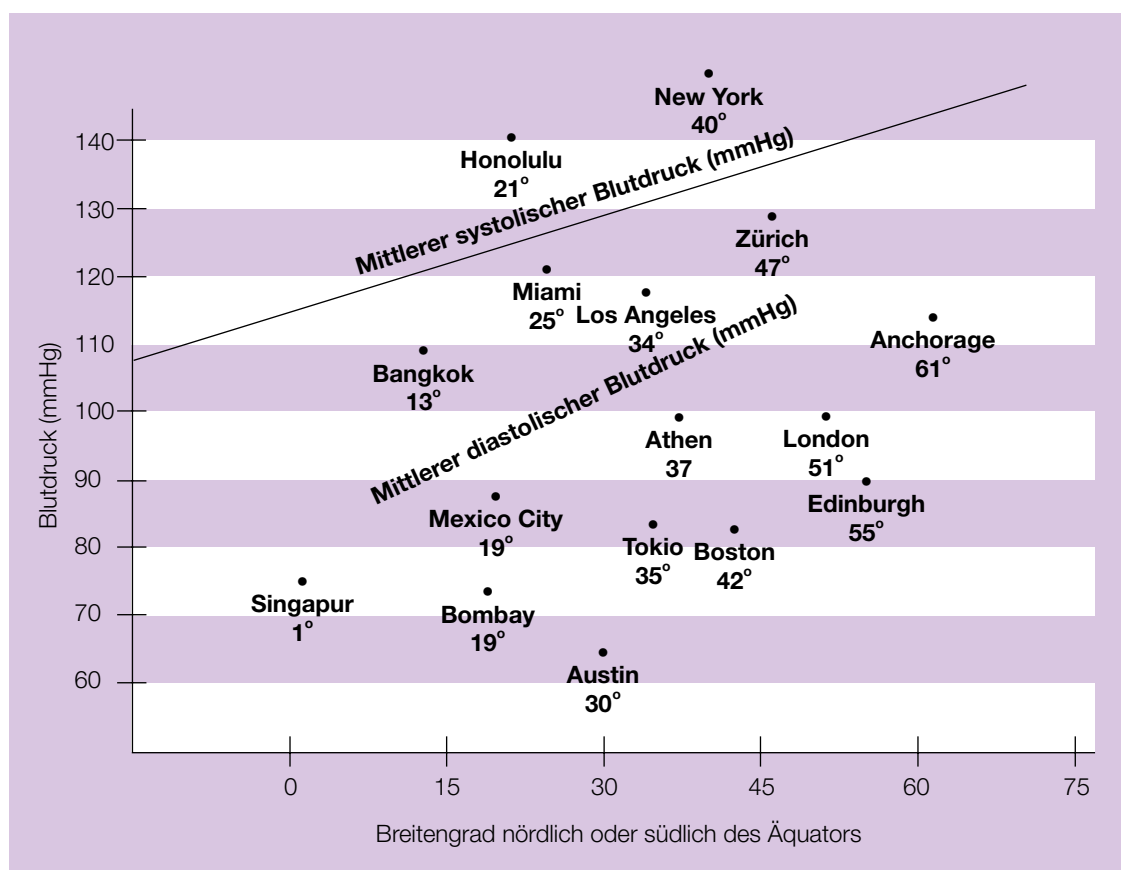


Abb. 5: Allgemeine Bedeutung des Vitamin D3 für die verschiedenen Organsysteme. Quellenangabe: M. F. Holick, M. Jenkins. Schützendes Sonnenlicht. Haug-Verlag, MVS Medizinverlage Stuttgart, 2005

Abb. 6:
Abhängigkeit
des Blutdruckwertes
vom Breitengrad und
damit von der
Sonnenexposition.
Quellenangabe: M. F.
Holick, M. Jenkins.
Schützendes Sonnenlicht.
Haug-Verlag, MVS Medizinver-
lag, Stuttgart, 2005



Methoden wurde von ROTH und Mitarbeitern im Jahre 2008 publiziert, aus dem die o. g. Problematik der Unterschiede zwischen Verfahren mit und ohne Analyt-extraktion bei der 25-OH-D3-Messung deutlich wird. So bleibt diese Thematik der problematischen Messung von 25-OH-D3 weiterhin aktuell, die HOLLIS bereits 2004 in einem Editorial im Journal of Endocrinology and Metabolism mit dem Titel „The determination of circulating 25-hydroxyvitamin D: no easy task“ beschreibt. In den nächsten Jahren werden unsere Kenntnisse über die Rolle des Vitamin-D-Systems besonders auch außerhalb des Knochenstoffwechsels weiter wachsen, was sicher auch gerade bei dem verbreiteten Mangel an Vitamin D zu einer frequenteren Analysenanforderung führen wird.

Literatur:

Adams J. S. and Hewison M. Update in Vitamin D. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95: 471–478
Bischoff-Ferrari H. A., Dawson-Hughes B., Staehelin H. B. Fall Prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009; 339: b3692 doi: 10.1136/bmj.b3692
Dusso A. S., Brown A. J., Slatopolsky E. Vitamin D. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2005; 289: F8–F28
Grant W. B. and Holick M. F. Benefits and Requirements of Vitamin D for optimal Health: A Review. Alternative Medicine Reviews 2005; 10: 94–111
Hollis B. W. Editorial: The determination of circulating 25-hydroxyvitamin D: no easy task. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004; 89: 3149–3151

Trivedi D. P., Doll R., Khaw K. T. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community. Randomised double blind controlled trial. Br. Med. J. 2003; 326: 469–472
Roth H. J., Schmidt-Gayk H., Weber H., Niederau C. Accuracy and clinical implications of seven 25-hydroxyvitamin D methods compared with liquid chromatography-tandem mass spectrometry as a reference. Ann. Clin. Biochem. 2008; 45: 153–159
Vogeser M. Quantification of circulating 25-hydroxyvitamin D by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. (2010), doi: 10.1016/j.smb.2010.02.025

Adressen der Autoren:

Professor Dr. Thomas Bertsch

Chefarzt des Instituts für Klinische Chemie,
Laboratoriumsmedizin und Transfusionsmedizin
Klinikum Nürnberg
Prof.-Ernst-Nathan-Straße 1
90419 Nürnberg
thomas.bertsch@klinikum-nuernberg.de

Professor Dr. Cornel C. Sieber

Ordinarius für Innere Medizin-Geriatrie und Direktor des
Instituts für Biomedizin des Alterns
Universität Erlangen-Nürnberg
Chefarzt der Medizinischen Klinik 2 des Klinikums Nürnberg
Prof.-Ernst-Nathan-Straße 1
90419 Nürnberg