FACHINFORMATION

Prof. Dr. med. Berthold Hocher, Dr. med. Volker von Baehr

01 IMD Labor Berlin

Ihr **Labor** für **Immunologische** Spezial**Diagnostik**

Vitamin D

Update 2023

Stoffwechsel

LESE-PROBE

Hinweise dazu finden Sie auf der letzte Seite.

Ihr
Labor für
Immunologische
Spezial**Diagnostik**

Vitamin D - Update 2023

Prof. Dr. med. Berthold Hocher, Dr. med. Volker von Baehr

Entdeckung von Vitamin D S. 3

Bildung, Umwandlung und Abbau von Vitamin D S. 4

Bedeutung von Vitamin K2 S. 7

Vitamin D-Effekte auf Körperzellen und das Immunsystem S. 8

Ursachen eines Vitamin D-Mangels S. 10

Einflussfaktoren auf den Vitamin D-Stoffwechsel S. 11
- Haut, Ernährung und Resorption im Darm S. 11
- Genetische Einflüsse S. 12
- FGF-23 und Klotho als para- und endokrine Regulationsmechanismen S. 14

Laboranalytik S. 17
- Laboranalytik der Vitamin D-Versorgung S. 17
- Freies Vitamin D versus 25-[OH]-Vitamin D S. 20
- Bedeutung von 1,25-$[OH]_2$-Vitamin D S. 22

Erweiterte Laboranalysen des Vitamin D-Stoffwechsels S. 23
- Parathormon und untercarboxyliertes Osteocalcin S. 26
- Bor, Calcium und Spurenelemente S. 28
- Laborkontrolle unter Therapie S. 29
- Vitamin D-Stoffwechselgenetik S. 30

Service S. 34
- Informationsmaterial für Sie und Ihre Patienten S. 34
- Fachliche Ansprechpartner S. 36
- Online Befund, Order Entry t S. 37
- Wissenschaftlicher Außendienst S. 387
- Praxisbetreuung / Innendiens S. 40

Bildung, Umwandlung und Abbau von Vitamin D

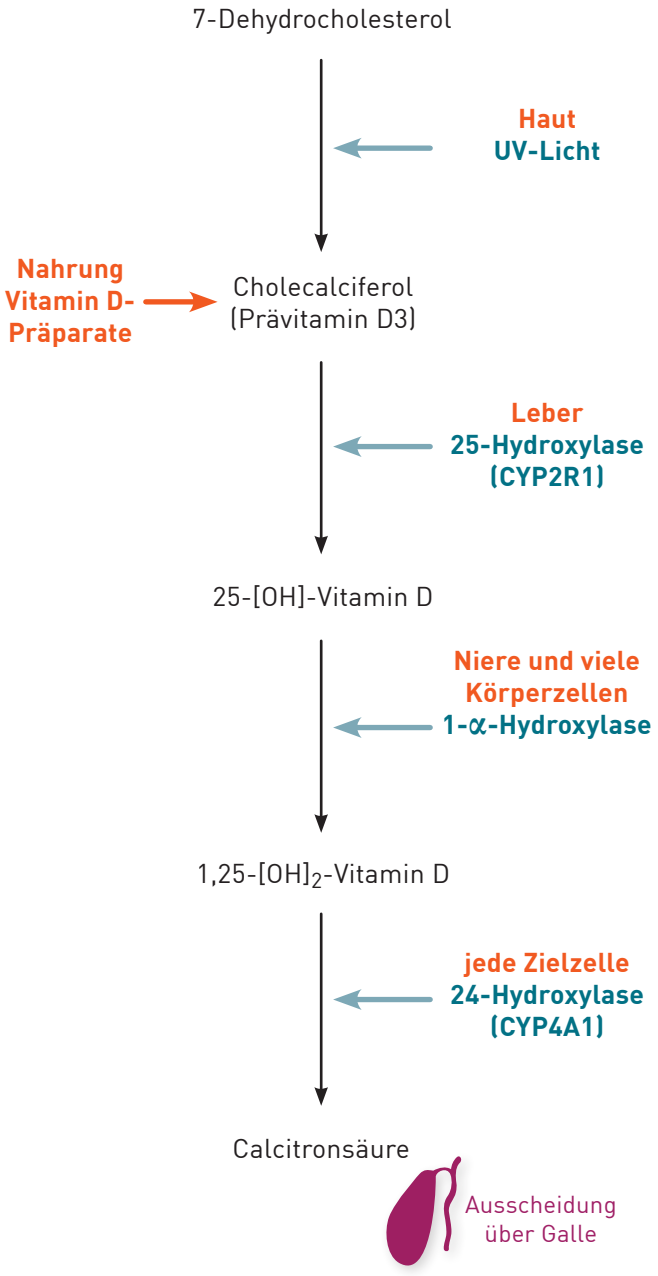


Abb. 1: Bildung und Abbau von Vitamin D

Bildung von Prävitamin D3

Aus dem im menschlichen Organismus in ausreichender Menge vorhandenen Vorläufer **7-Dehydrocholesterol** wird in der Haut durch Photoisomerisierung bei UVB-Exposition (Wellenlänge 280 - 315 nm) zunächst **Cholecalciferol (Prävitamin D3)** gebildet. Bei der Supplementierung mit Vitamin D-Präparaten wird dieses Prävitamin D3 verwendet.

Der Wirkungsgrad der UVB-Strahlung ist stark von Faktoren wie Bewölkung, Ozonschicht, Höhe, Reflexion (Schnee) abhängig. Das Maß dafür ist der UV-Index. Untersuchungen zeigen, dass dieser in Deutschland in den Herbst- und Wintermonaten aufgrund des Einfallswinkels der Sonne mit nachfolgender UVB-Reflexion unzureichend für eine effiziente Vitamin D-Bildung ist.

Umwandlung in 25-[OH]-Vitamin D und 1,25-$[OH]_2$-Vitamin D

In der Leber wird Prävitamin D3 durch die 25-Hydroxylase (CYPR1) zu **25-[OH]-Vitamin D** (veraltete Bezeichnung Calcidiol) metabolisiert. Dieses wird zu ca. 99% an das Vitamin D-bindende Protein (VDBP) gebunden und als Vitamin D-Speicher in die Blutbahn abgegeben. Nur freies Vitamin D, nicht aber gebundenes Vitamin D kann in die Mehrzahl der Körperzellen aufgenommen werden. Eine Ausnahme sind die proximalen Tubuluszellen der Niere, die Zellen der Nebenschilddrüse und die Plazentazellen bei schwangeren Frauen. Nur diese drei Zelltypen verfügen mit dem Megalin/Cubilin-Rezeptorkomplex über die Fähigkeit, auch VDBP-gebundenes Vitamin D zu internalisieren.

Ein Teil des 25-[OH]-Vitamin D wird vor allem in den proximalen Tubuluszellen der Niere (aber auch in vielen anderen Körperzellen) durch das Enzym 1-α-Hydroxylase zum aktiveren Metaboliten **1,25-$[OH]_2$-Vitamin D** (auch 1α, 25$[OH]_2$-Cholecalciferol oder Calcitriol) umgewandelt. Das im Serum messbare 1,25-$[OH]_2$-Vitamin D kommt nahezu ausschließlich aus der Niere, da alle anderen Körperzellen vorrangig für den „Eigenbedarf" umwandeln.

Abbau von Vitamin D

Der Abbau von 1,25-$[OH]_2$-Vitamin D erfolgt durch einen komplexen mehrstufigen Prozess, der mit der 4-Hydroxylierung (CYP24A1) beginnt und in der Produktion von wasserlöslicher Calcitronsäure endet. Das passiert hauptsächlich in der Leber und den Nieren, aber auch in geringerem Maße in vielen anderen Zellen wie z.B. den Makrophagen. Die Calcitronsäure wird mit der Galle ausgeschieden.

Wirkmechanismus von Vitamin D in unseren Zellen

In den Gewebe- und Immunzellen wirken sowohl 1,25-$[OH]_2$-Vitamin D als auch 25-[OH]-Vitamin D wie Steroidhormone. Anders als häufig angenommen, ist auch 25-[OH]-Vitamin D wirksam. Die Rezeptoraffinität von 25-[OH]-Vitamin D ist zwar 100-500 fach niedriger, dafür ist die Blutkonzentration ca. 1000fach höher als die des 1,25-$[OH]_2$- Vitamin D. Freie ungebundene Vitamin D-Moleküle passieren die Zellmembran und binden an den nukleären, also im Zellkern befindlichen Vitamin D-Rezeptor (VDR).

Der Vitamin D-Rezeptor ist ein Transkriptionsfaktor

Vitamin D hat in seinen Zielzellen die Wirkungsweise eines Steroidhormons:
Es wird an den intrazellulären Vitamin D-Rezeptor (VDR) gebunden, wodurch dieser seine Konformation ändert und einen Komplex mit dem Retinoid-X-Rezeptor (RXR) bildet. Der VDR ist somit ein in der Zelle befindlicher nukleärer Hormonrezeptor und kein Zelloberflächenrezeptor, wie oft fälschlicherweise angenommen. Der Komplex aus Vitamin D, RXR und VDR bindet im Zellkern an die Promotorregion Vitamin D-sensibler Gene und induziert deren Expression.

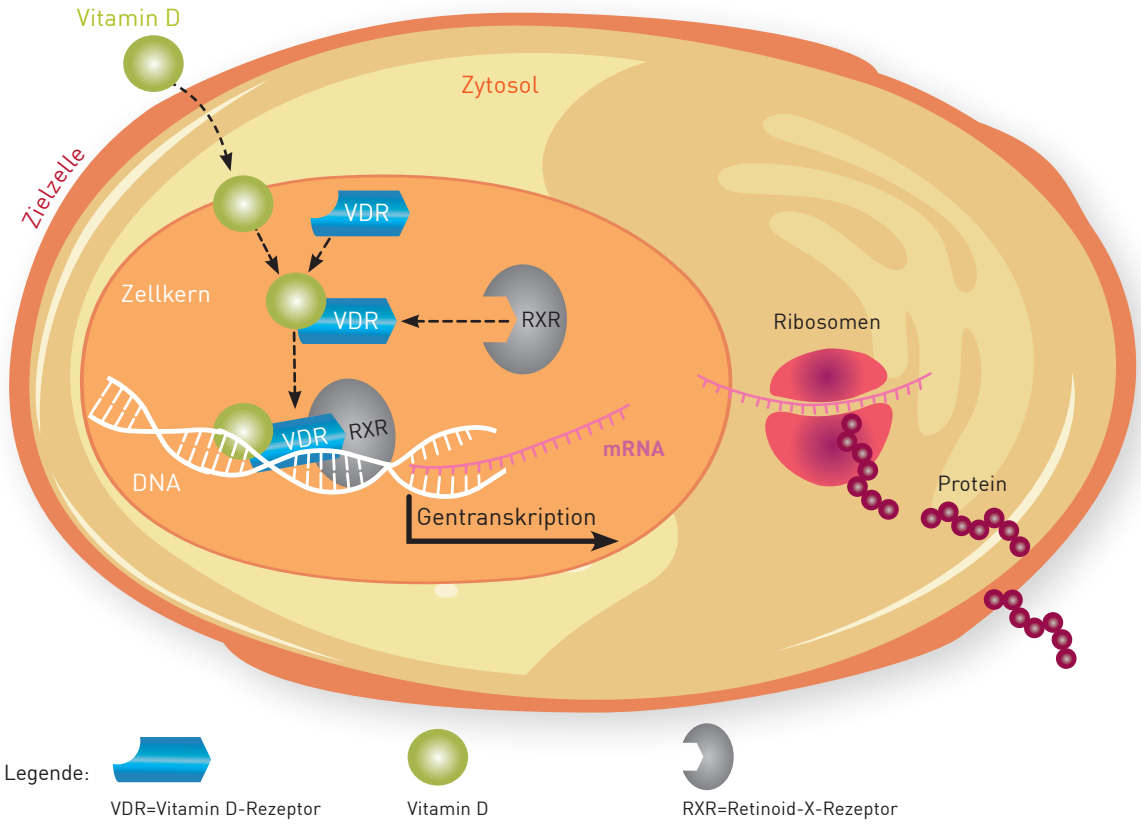


Abb. 2: Der Vitamin D-Rezeptor ist ein nukleärer Transkriptionsfaktor. Er reguliert die Genexpression Vitamin D-abhängiger Gene. Zunächst werden die Gene transkribiert, d. h. in mRNA umgeschrieben. Die mRNA geht in das Zytosol, wo sie an den Ribosomen zum Protein translatiert wird.

Bildung, Umwandlung und Abbau von Vitamin D

Vitamin D-Mangel und Knochen

Vitamin D ist für den Knochenstoffwechsel essentiell, da es eine wesentliche Rolle bei der Regulierung des Calcium-Spiegels im Blut spielt und somit dessen Verfügbarkeit für die Knochencalzifizierung regelt. Zudem induziert Vitamin D in Osteoblasten die Synthese von Osteocalcin, welches (nach Aktivierung des Vitamin K2) für die Calciumbindung im Knochen sorgt. Inzwischen zeigen unzählige Studien, dass Vitamin D-Mangel mit Osteoporose und gestörter Knochenbildung einhergeht und dass eine Therapie mit Vitamin D und Kalzium das Risiko für osteoporotische Frakturen vermindert. Die Funktionen von Vitamin D für den Knochenstoffwechsel sind in Abb. 3 ersichtlich.

Merke!

1. Vitamin D fördert die Aufnahme von Calcium im Darm und die Rückresorption in der Niere.

2. Vitamin D induziert die Bildung von Osteocalcin und Matrix-Gla-Protein, welche für den Einbau von Calcium in den Knochen essenziell sind.

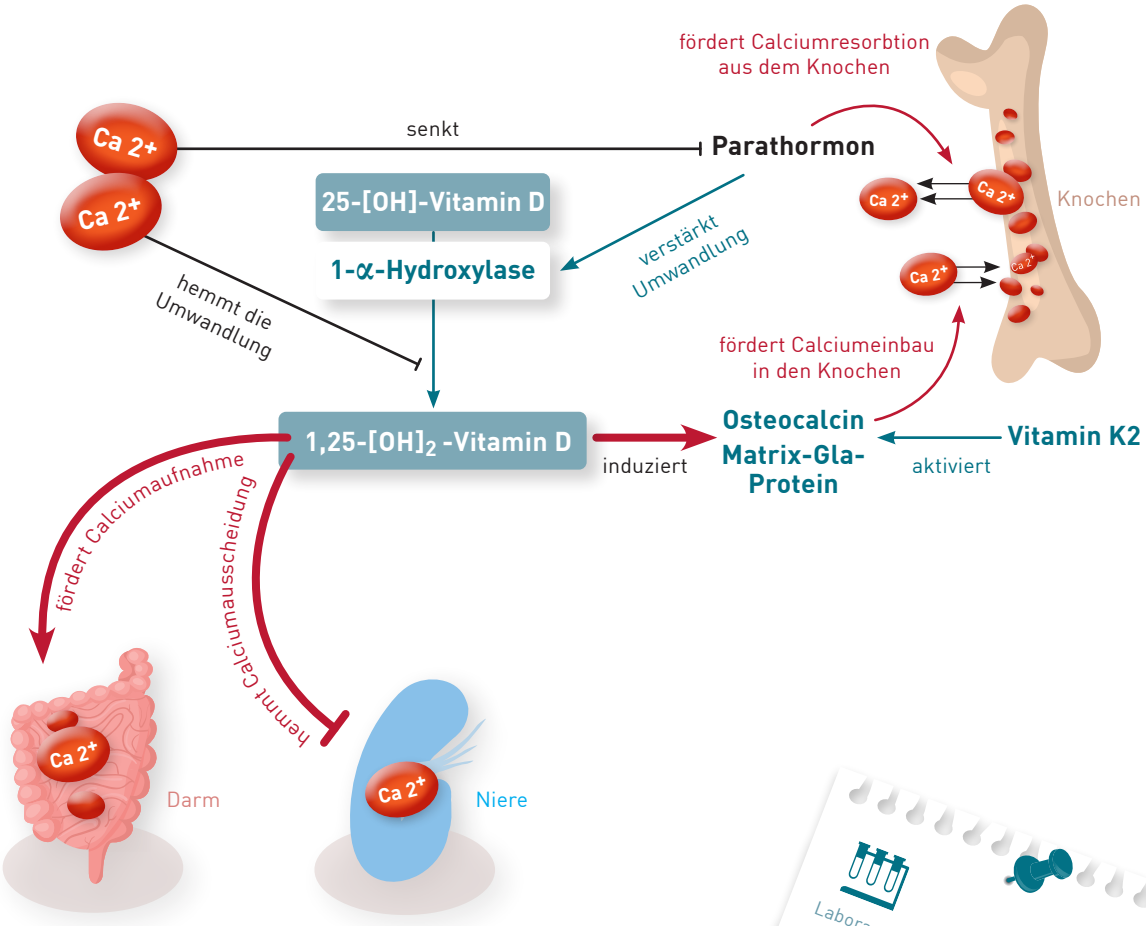


Abb. 3: Bedeutung von Vitamin D für die Calciumhomöostase und die Knochenbildung.

Bedeutung von Vitamin K2

Welche Bedeutung hat Vitamin K2?

Vitamin K, vor allem K2, ist für die knochenprotektiven Effekte des Vitamin D mitverantwortlich. Es bewirkt die Carboxylierung und damit Aktivierung von Osteocalcin und Matrix-Gla-Protein. Osteocalcin ist nach Kollagen das häufigste Protein (3 %) des Knochens und bindet das Knochen-Calcium. Osteocalcin wird von Osteoblasten synthetisiert, ein Prozess, der durch Vitamin D stimuliert wird. Osteocalcin ist aber erst in der Lage, Calcium zu binden, wenn es durch einen Vitamin K-abhängigen Prozess carboxyliert wird. Bei einem Mangel an Vitamin K2 kommt es daher zu einem funktionellen Osteocalcin-Mangel, d.h. das Osteocalcin des Knochens kann kein Calcium binden (Abb. 4B). Dieser „Mangeldefekt" ist auch durch höhere Vitamin D-Spiegel nicht kompensierbar. Somit „lenkt" Vitamin K2 zusammen mit Vitamin D den Calciumeinbau in den Knochen und verhindert damit gleichzeitig den nicht gewünschten Calciumeinbau („Calzifizierung") in die Blutgefäßwände. Das erklärt neben den ohnehin bekannten antioxidativen Effekten von Vitamin K2 die Schutzfunktion für das Herz-Kreislauf-System (Verminderung von Arteriosklerose).

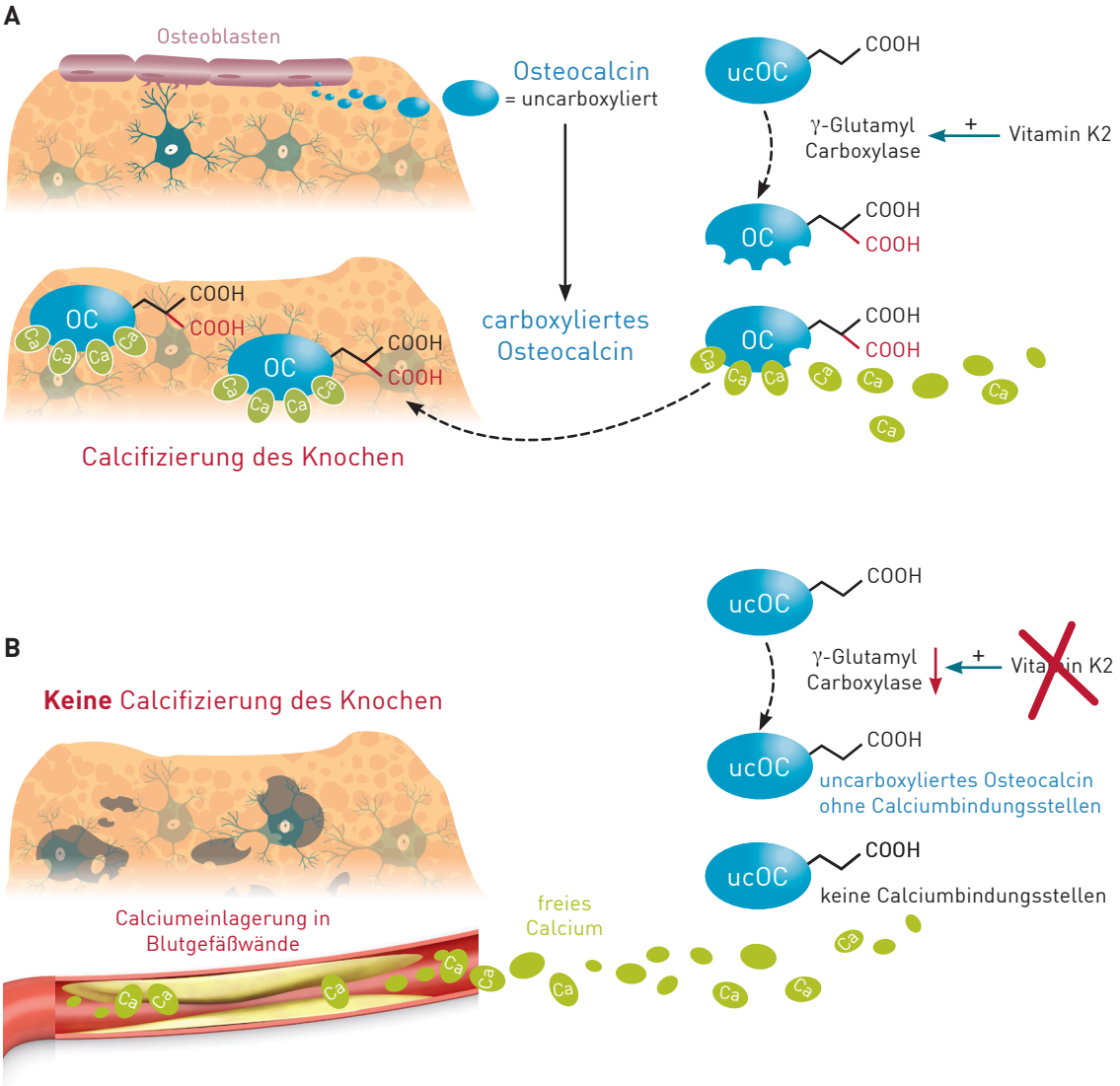


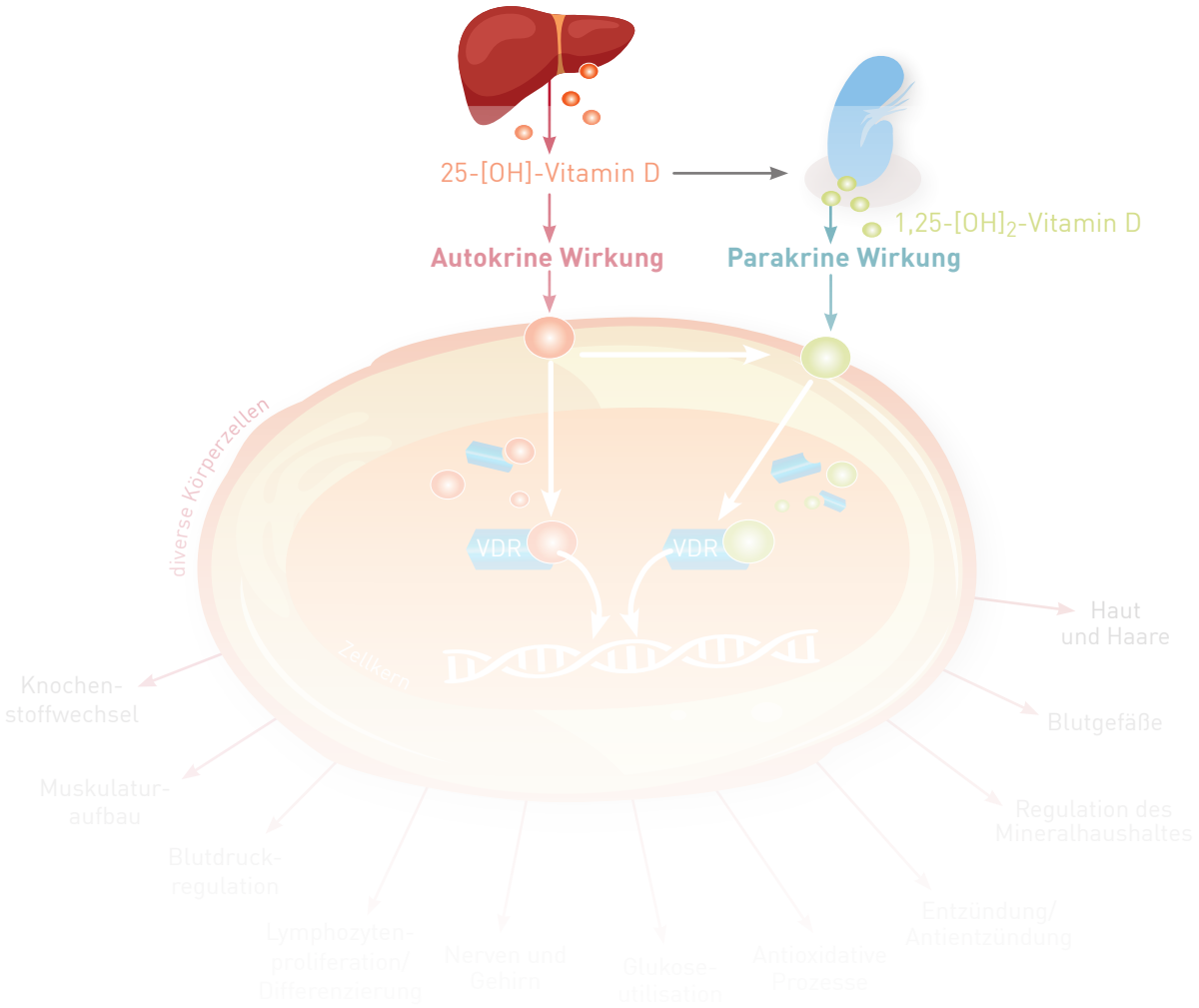
Abb. 4 A: Der physiologische Prozess der Knochencalcifizierung kann nur in Anwesenheit von Vitamin K2 stattfinden.
B: Ohne Vitamin K2 kann keine Calciumbindung an das Osteocalcin stattfinden. In Folge dessen kommt es zur Calcifizierung der Blutgefäße und der Calcium-Einbau in den Knochen bleibt aus.

Vitamin D-Effekte auf Körperzellen und das Immunsystem

Vitamin D-Effekte auf andere Körperzellen

Unabhängig von der Kalzium- und Knochenhomöostase reguliert Vitamin D zahlreiche andere zelluläre Funktionen. Der nukleäre Vitamin D-Rezeptor (VDR) wird in nahezu allen kernhaltigen Zellen exprimiert. Über ihn reguliert Vitamin D nicht weniger als 3 Prozent der menschlichen Gene.

Neben den proximalen Nierentubulus-Zellen exprimieren etwa zehn weitere Zelltypen die 1-α-Hydroxylase (CYP7B1), welche 25-[OH]-Vitamin D zu 1,25-$[OH]_2$-Vitamin D umwandelt. Prominente Vertreter dieser Zelltypen sind Makrophagen und dendritische Zellen sowie plazentare Zellen, was die besondere Bedeutung von Vitamin D bei immunologischen Erkrankungen, aber auch in der Schwangerschaft unterstreicht. Somit ist das Wirkungsspektrum des endokrinen Vitamin D-Systems viel breiter als nur die Kalzium / Knochen-Homöostase. Es gibt eine große Anzahl von epidemiologischen Daten, die darauf hinweisen, dass das Erkrankungsrisiko und teilweise auch der Schweregrad von einigen Krebserkrankungen, Infektionserkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Schwangerschaftshypertonie und Schwangerschaftsdiabetes, aber auch Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Vitamin D-Mangel erhöht sind.



Sie möchten die gesamte Broschüre lesen?

Gern können Sie die Broschüre kostenfrei bei Ihrer lokalen Außendientsmitarbeiter*in anfordern.

Wissenschaftlicher Außendienst des IMD Berlin

Sinaida Sens
Leitung Außendienst
Mobil: +49 172 3093857
s.sens@IMD-Berlin.de

1 Nicolett Miller
Schleswig-Holstein / Hamburg
Mobil: +49 160 5059140
n.miller@imd-berlin.de

2 Daniela Gens
Berlin / Mecklenburg-Vorpommern
Mobil: +49 172 3937612
d.gens@imd-berlin.de

3 Sabine Albers, M.Sc.
Bremen / Niedersachsen
Mobil: +49 151 46264315
s.albers@imd-berlin.de

4 Dipl. oec. troph. Doris Thienel
Niedersachsen / nördl. NRW
Mobil: +49 172 3095159
d.thienel@imd-berlin.de

5 Verena Fritzsche
Niedersachsen
Mobil: +49 151 46259531
v.fritzsche@imd-berlin.de

6 Nicole Christoph
Berlin
Mobil: +49 172 3247471
n.christoph@imd-berlin.de

7 Katja Landgraf
Schwerpunkt Mikrobiomdiagnostik
Berlin / Brandenburg / Mecklenburg-Vorpommern / Sachsen-Anhalt
Mobil: +49 175 3497906
k.landgraf@imd-berlin.de

8 Monja Zibulski
Berlin
Mobil: +49 174 4022025
m.zibulski@imd-berlin.de

9 Anna Bolat
Nordrhein-Westfalen / Rheinland-Pfalz / Niederlande / Belgien
Mobil: +49 151 51410724
a.bolat@imd-berlin.de

10 Veronika Kurda, M.Sc.
Thüringen / südliches Sachsen / nordöstliches Hessen
Mobil: +49 151 43177495
v.kurda@imd-berlin.de

11 Katja Fockenberg
Berlin / Sachsen / Sachsen-Anhalt
Mobil: +49 151 53943549
k.fockenberg@imd-berlin.de

12 Gabriele Herrmann
Brandenburg / Sachsen
Mobil: +49 173 5280103
g.herrmann@imd-berlin.de

13 Dipl. Ing. Brigitte Lauritz
Nordrhein-Westfalen / Rheinland-Pfalz / Luxemburg
Mobil: +49 172 3230404
b.lauritz@imd-berlin.de

14 Dr. rer. nat. Andreas Hertz
Hessen / Rheinland-Pfalz
Mobil: +49 160 6783487
a.hertz@imd-berlin.de

15 Stefanie Sieber
Bayern
Mobil: +49 152 38934243
s.sieber@imd-berlin.de

16 Sonja Braun
Baden-Württemberg / Schweiz
Mobil: +49 172 3142667
s.braun@imd-berlin.de

17 Sigrid Fiedler
Bayern / Österreich
Mobil: +49 174 2742268
s.fiedler@imd-berlin.de