

Diagnostik und individuell optimierte Therapie des Vitamin D-Mangels

Vitamin D-Stoffwechsel

Vitamin D ist ein Gattungsname für eine Gruppe von Secosteroiden mit der biologischen Aktivität von Vitamin D. Es handelt sich um fettlösliche Verbindungen mit enger struktureller Verwandtschaft zum Cholesterin. Von besonderer Bedeutung sind:

- Vitamin D₃ = Cholecalciferol
- 25-Hydroxy-Vitamin D₃ = Calcidiol
- 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ = Calcitriol

Für Vitamin D (Cholecalciferol) ist eine internationale Einheit (I. E.) definiert: 1 I. E. entspricht 0,025 µg Vitamin D, so dass 1 µg Vitamin D 40 I. E. entspricht.

Vitamin D₃ kann in der Haut aus der Vorstufe 7-Dehydro-Cholesterin unter dem Einfluss von UV-B-Licht (Wellenlänge 280–315 nm) gebildet werden, so dass der Mensch zu einer Eigensynthese befähigt ist. Diese Eigensynthese überwiegt in aller Regel deutlich die Vitamin D-Aufnahme mit der Nahrung, da nur wenige Nahrungsmittel wie z. B. fettreiche Meeresfische reich an Vitamin D sind. Die Konzentration von 7-Dehydrocholesterin in der Haut nimmt mit dem Alter deutlich ab, so dass Ältere auch unter Sonnenlicht-Exposition weniger Vitamin D bilden als Jüngere. Sonnenschutzmittel, bereits mit dem Lichtschutzfaktor 10, absorbieren über 90% der UV-B-Einstrahlung.

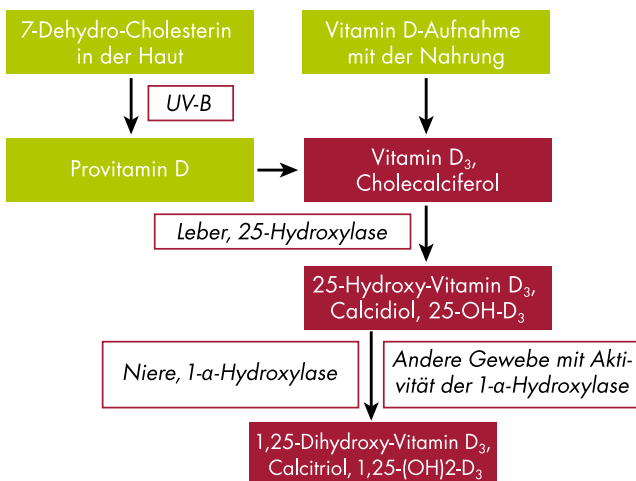


Abbildung 1: Übersicht über den Vitamin D-Stoffwechsel

Über die Nahrung aufgenommenes beziehungsweise in der Haut gebildetes Vitamin D₃ wird zur Leber transportiert und dort zu 25-Hydroxy-Vitamin D₃ metabolisiert. Dieser Metabolisierungsschritt unterliegt keiner strengen Regulation. In der Niere erfolgt eine zweite Hydroxylierung zum 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃, dem eigentlich auf den Calciumstoffwechsel wirksamen Metaboliten. Diese Metabolisierung wird sehr streng reguliert durch das überwiegend nierenständige Enzym 1-α-Hydroxylase. Lange Zeit war man der Ansicht, dass dieses Enzym praktisch ausschließ-

lich in der Niere vorkommt. In den letzten zehn Jahren wurden jedoch verschiedene andere Gewebe und Zellen identifiziert, die über dieses Enzym verfügen und zu einer Eigensynthese von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ befähigt sind. Dazu zählen verschiedene Immunzellen sowie auch die Prostata. Zudem weisen zahlreiche Gewebe einen Vitamin D-Rezeptor auf und sind daher zur spezifischen Aufnahme dieses Vitamin D-Metaboliten befähigt. Aus diesen Mechanismen erklärt sich die immer mehr erkannte biomedizinische Bedeutung von Vitamin D, die weit über seine regulatorischen Funktionen im Calcium- und Phosphatstoffwechsel hinausgeht (Abbildung 2).

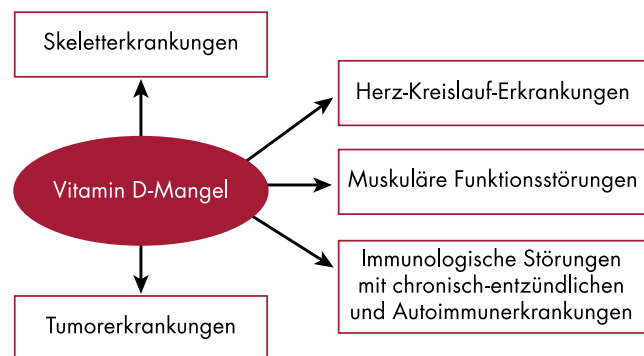


Abbildung 2: Die vielfältigen Auswirkungen eines Vitamin D-Mangels.

Diagnostik

Die beiden Parameter zur Diagnostik des Vitamin D-Stoffwechsels sind:

- 25-Hydroxy-Vitamin D₃
- 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃.

25-Hydroxy-Vitamin D₃ stellt den Hauptpool der Vitamin D-Metabolite im Plasma dar und eignet sich zur Feststellung von Mangel infolge unzureichender Zufuhr und/oder niedriger UV-B-Exposition sowie zur Erkennung einer Intoxikation. Referenzmethode für die Bestimmung ist die Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie (HPLC), die auch in unserem Haus durchgeführt wird. Bestimmungen sind auch möglich mit immunologischen Tests wie ELISA und RIA.

1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ ist der auf den Calciumstoffwechsel aktivste Metabolit. Da die Konzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ in etwa um den Faktor 500 höher liegt als die des 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ ist in der Regel genug Substrat vorhanden, damit dieser Vitamin D-Metabolit in der Niere unter dem Einfluss des Enzyms 1-α-Hydroxylase gebildet werden kann. Defizite bezüglich 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ treten daher vor allem bei einer reduzierten Aktivität der 1-α-Hydroxylase auf, wie dies regelmäßig bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz zu beobachten ist sowie auch bei lange andauerndem und aus-

geprägtem Mangel der Vorstufe 25-Hydroxy-Vitamin D₃. Erhöhte Werte von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ werden beobachtet wenn eine hohe extrarenale Aktivität der 1- α -Hydroxylase vorliegt, wie dies z. B. bei Patienten mit Sarkoidose beobachtet werden kann sowie auch bei Überdosis von Calcitriol oder α -Calcidiol.

Fazit: 25-Hydroxy-Vitamin D₃ ist der Hauptparameter zur Diagnostik des Vitamin D-Mangels.

Allerdings konnte in der LURIC (Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study) an kardiologischen Patienten gezeigt werden, dass niedrige Werte sowohl von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ wie auch von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ unabhängige Prädiktoren der Mortalität sind, so dass die diagnostische Bedeutung beider Vitamin D-Metabolite nicht unterschätzt werden darf (Dobnig et al.: Independent association of low serum 25-hydroxy-vitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. Arch. Intern. Med. 168, 1340–1349, 2008).

Welches sind die präventiv-medizinisch wünschenswerten Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃?

Im deutschsprachigen Standardwerk der Labordiagnostik, dem Buch „Labor und Diagnose“ (Hrsg. L. Thomas) finden wir in der 6. Auflage von 2005 folgende Referenzbereichsangaben für das 25-Hydroxy-Vitamin D₃: 50–175 nmol/l unter 50 Jahren und 63–175 nmol/l über 50 Jahren. Dies trägt dem ineffektiveren Vitamin D-Metabolismus bei Älteren Rechnung.

Zahlreiche neuere Studien zeigen jedoch übereinstimmend, dass für präventiv-medizinische Wirkungen von Vitamin D deutlich höhere Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ erforderlich sind. So müssen zur Vermeidung eines sekundären Hyperparathyreoidismus Werte über 100 nmol/l erreicht werden und eine umfassende Publikation zur präventiv-medizinischen Bedeutung von Vitamin D (Bischoff-

Ferrari et al.: Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxy-vitamin D for multiple health outcomes. Am. J. Clin. Nutr. 84, 18–28, 2006) zeigt, dass zur Optimierung der Knochendichte, zur Verminderung des Frakturrisikos sowie auch zur Prävention bezüglich bestimmter Tumoren wie kolorektalen Carcinomen Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ erreicht werden müssen, die mindestens in einem Bereich von 80–110 nmol/l liegen. Hypervitaminosen D müssen selbstverständlich zur Vermeidung einer Hypercalcurie und Hypercalcämie vermieden werden, wobei die obere Grenze des Referenzbereichs bei 175 nmol/l liegt.

Fazit: Die präventiv-medizinisch wünschenswerte Untergrenze für die Serumkonzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ liegt bei 80–110 nmol/l.

Wie sieht die Versorgungslage bezüglich Vitamin D in der deutschen Bevölkerung aus?

Basierend auf dem niedrigen Grenzwert von 50 nmol/l für das 25-Hydroxy-Vitamin D₃ zeigen aktuelle Untersuchungsergebnisse des Robert-Koch-Instituts, dass zirka 57% der erwachsenen Deutschen diesen Schwellenwert unterschreiten, bei Kindern und Jugendlichen sind es sogar 63%. Diese Ergebnisse decken sich mit Daten, die wir bereits im Jahr 2004 publiziert haben (Bayer/Schmidt: Besteht in Mitteleuropa ein endemischer Vitamin D-Mangel? EHK, 53, 610–614, 2004 – Abbildung 3).

Vergleicht man die Werteverteilungen im Sommer und Winter, so zeigt sich, dass im Sommer zirka 45% der Patienten den Schwellenwert von 50 nmol/l unterschreiten, im Winter sind dies sogar 85%. Ein Optimalbereich von 80–110 nmol/l wird, über das ganze Jahr gesehen, nur von etwa 15–20% der Patienten erreicht.

Fazit: In Deutschland muss von einem endemischen Vitamin D-Mangel ausgegangen werden.

25-Hydroxy-Vitamin D₃ im Serum

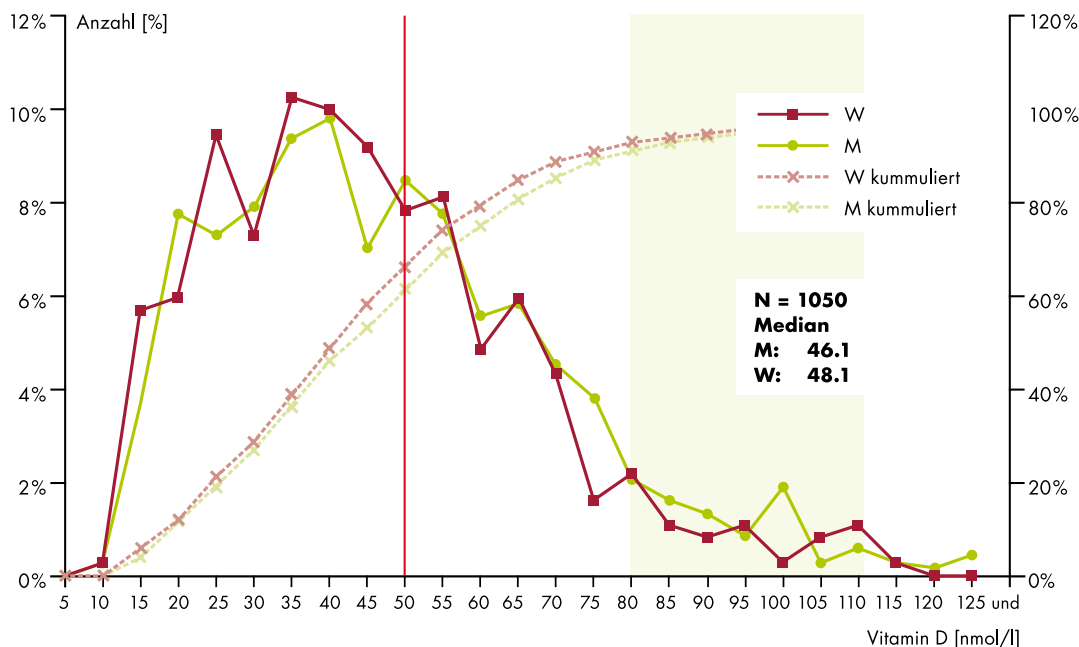


Abbildung 3: Verteilungskurve für 25-Hydroxy-Vitamin D₃ im Serum
grün unterlegte Fläche: Optimalbereich von 80–110 nmol/l

Welche Therapieoptionen gibt es?

Wie Abbildung 4 zeigt, kann therapeutisch auf verschiedenen Ebenen in den Vitamin D-Stoffwechsel eingegriffen werden:

1.

Weitaus am häufigsten erfolgt eine Vitamin D-Gabe über das Cholecalciferol, wobei auch die meisten der durchgeführten Studien sich auf einen Einsatz dieses Vitamin D-Metaboliten beziehen und für Cholecalciferol sind eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehungen beschrieben worden. Im allgemeinen ist daher der Einsatz von Cholecalciferol zu bevorzugen.

2.

Gabe von Calcidiol. Für die Gabe dieses Vitamin D-Metaboliten sind nur sehr lückenhafte Literaturangaben hinsichtlich der optimalen Dosierungen und der erreichbaren Effekte auf den Vitamin D-Stoffwechsel vorhanden. Eine Gabe kann bei Patienten mit fortgeschrittener Funktionseinschränkung der Leber sinnvoll sein, wenn diese bezüglich des leberständigen Enzyms 25-Hydroxylase defizitär sind.

3.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die bezüglich des nierenständigen Enzyms 1- α -Hydroxylase defizitär sind, bietet sich die Gabe von Calcitriol an. Eine Alternative stellt das α -Calcidiol dar, das bereits in der Position 1 des Vitamin D-Moleküls hydroxyliert ist, so dass dann in der Leber die weitere Metabolisierung zum 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ erfolgen kann. Die Gabe von Calcitriol und α -Calcidiol bietet sich aus labor diagnostischer Sicht dann an, wenn das 25-Hydroxy-Vitamin D₃ im Normalbereich festgestellt wird, das 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ jedoch unter die Norm vermindert ist. Dies weist auf eine unzureichende Aktivität der 1- α -Hydroxylase hin, wie dies insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz zu beobachten ist.

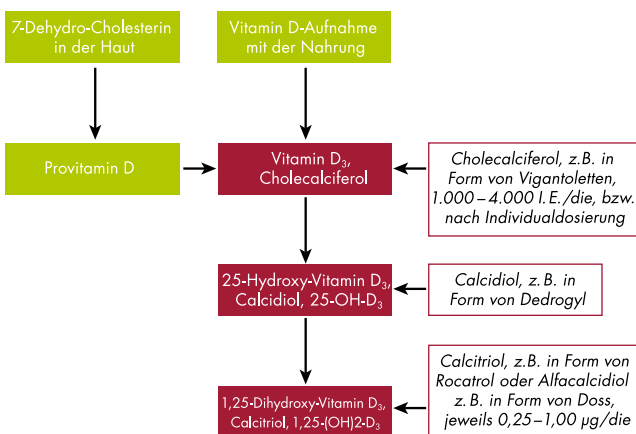


Abbildung 4: Die verschiedenen Möglichkeiten der Vitamin D-Therapie

Vorgehensweise für eine individuell optimierte Vitamin D-Substitution mit Cholecalciferol

In verschiedenen neueren Studien konnte gezeigt werden, dass eine Gabe von 1 µg (= 40 I. E. Cholecalciferol) zu einem durchschnittlichen Anstieg von 1 nmol/l für 25-Hydroxy-Vitamin D₃ führt, wobei die vorliegenden Arbeiten einen Bereich von 0,7 bis 1,5 nmol/l zeigen (Übersicht bei Heaney et al.: Human serum 25-hydroxy-cholecalciferol corresponds to extended oral dosing with cholecalciferol. Am.J.Clin.Nutr. 77, 204–210, 2003). Diese Daten basieren auf einer täglichen oralen Gabe von Cholecalciferol über einen Zeitraum von zwei bis drei Monaten. Auf der Basis dieser Daten kann aus einem gemessenen Ausgangswert für 25-Hydroxy-Vitamin D₃, einem festzulegenden Zielwert und dem Körpergewicht eine für den einzelnen Patienten individuell optimierte tägliche Vitamin D-Substitution errechnet werden (die Zahl 40 dient der Umrechnung von µg Cholecalciferol in I. E.):

Individuell optimierte Therapie des Vitamin D-Mangels mit Cholecalciferol

Vorgehensweise:

1. 25-Hydroxy-Vitamin D₃ (und 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃) messen
2. Zielwert für 25-Hydroxy-Vitamin D₃ definieren, z. B. 100 nmol/l
3. Notwendige Tages-Dosis für Cholecalciferol berechnen

Substitution in I. E.:
(Zielwert-Messwert) x 40 x F F = KG/70

Beispiel: Zielwert 100 nmol/l, Messwert 60 nmol/l, KG 84 kg
 (100-60) x 40 x 1,2 = 1.920 (ca. 2000) I. E. Cholecalciferol

4. Nach 6–8 Wochen Substitution erreichte Werte für 25-Hydroxy-Vitamin D₃ und ggf. 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ kontrollieren, da die Absorption und die weitere Metabolisierung von Vitamin D individuell sehr unterschiedlich sind.
5. Dosierung nach Laborwerten anpassen.

Auf der Basis der vorgenannten Formel lässt sich eine für den Patienten individuell optimierte Vitamin D-Dosierung ableiten, die aufgrund der unterschiedlichen Resorptionsverhältnisse und der unterschiedlichen Metabolisierungsraten durch weitere Laborkontrollen abgesichert und gegebenenfalls modifiziert werden muss.

Ein Mangel an Vitamin D ist weltweit eines der häufigsten Vitamindefizite mit teilweise schwerwiegenden klinischen Folgen. Es besteht daher eine dringende Notwendigkeit für präventive und therapeutische Maßnahmen und dies nicht nur bei besonders gefährdeten Risikogruppen. Die Empfehlungen gehen derzeit von einer erforderlichen nutritiven Zufuhr von 400 bis 2000 I. E./Tag (10 bis 50 µg/Tag) an Cholecalciferol aus. Die für eine optimale Prävention empfohlene Zielgröße von 80 bis 110 nmol/l des Metaboliten 25-Hydroxy-Vitamin D₃ im Serum wird allerdings erst bei einer täglichen Zufuhr von 2.000 I. E./Tag (50 µg/Tag) bis 4.000 I. E./Tag (100 µg/Tag) erreicht.