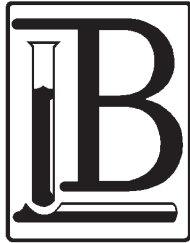


LABORATORIUM FÜR SPEKTRALANALYTISCHE
UND BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN
DR. BAYER GMBH

Bopserwaldstraße 26 • D-70184 Stuttgart • Telefon 0711/16418-0 • Telefax 0711/16418-18



SPURENELEMENT- UND VITAMINREPORT

VITAMIN D –
NICHT NUR FÜR DEN
KNOCHENSTOFFWECHSEL
VON BEDEUTUNG

VITAMIN D – NICHT NUR FÜR DEN KNOCHEN-STOFFWECHSEL VON BEDEUTUNG

Nomenklatur

Vitamin D ist der Gattungsname für eine Gruppe von Seco-Steroiden, fettlöslichen Verbindungen, die alle Vitamin D-Aktivität aufweisen. Von besonderer Bedeutung sind

- Provitamin D₃ = 7-Dehydrocholesterin
- Vitamin D₃ = Colecalciferol
- 25-Hydroxy-Vitamin D₃ = Calcifediol
[25(OH)D₃]
- 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ = Calcitriol
[1,25(OH)₂D₃]

Für Vitamin D ist eine Internationale Einheit (I.E. bzw. I.U. = International Unit) definiert. Eine I.E. entspricht 0,025 µg Vitamin D bzw. 1 mg Vitamin D sind 40000 I.E.

Vitamin D₂, das z. B. in Hefen und Pilzen vorkommt, wird nutritiv aufgenommen und verhält sich im humanen Stoffwechsel wie Vitamin D₃.

Grundzüge des Vitamin D-Stoffwechsels

Unter dem Einfluß von UV-Licht kann Vitamin D₃ in der Haut aus dem Provitamin D₃ gebildet werden, so daß der Mensch zu einer Eigensynthese von Vitamin D fähig ist.

Über die Nahrung aufgenommenes Vitamin D sowie die Provitamine werden im Dünndarm resorbiert, wobei bei diesen fettlöslichen Vitaminen eine intakte Fettresorption erforderlich ist. Im Blut wird Vitamin D an das Vitamin D-bindende Protein gebunden. Dessen Affinität ist zum Metaboliten 25-Hydroxy-Vitamin D₃ am größten.

In der Leber wird das endogen gebildete sowie das mit der Nahrung aufgenommene Vitamin D zu 25-Hydroxy-Vitamin D₃ (Calcifediol) metabolisiert. In der Niere erfolgt dann eine zweite Hydroxylierung

zum 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ (Calcitriol), dem eigentlich wirksamen Metaboliten. Regulatoren des Vitamin D-Stoffwechsels sind die beiden Hydroxylasen in Leber und Niere, das Parathormon und das Calcitonin. Auch Prolaktin, Östrogene und Wachstumshormone stimulieren die Calcitriolsynthese. Diese wird weiterhin beeinflusst durch Insulin, die extrazelluläre Calciumkonzentration sowie die intra- und extrazellulären Phosphatkonzentrationen.

Physiologische Wirkungen von Vitamin D

Die am besten untersuchte und wahrscheinlich wichtigste physiologische Funktion von Vitamin D ist die Aufrechterhaltung der Calcium- und Phosphathomöostase, zusammen mit Parathormon und Calcitonin. Im Hinblick auf den Calciumstoffwechsel sind Colecalciferol und Calcifediol biologisch weitgehend inaktiv. Das in der Niere gebildete Calcitriol ist der mit Abstand aktivste Vitamin D-Metabolit. Im Calciumstoffwechsel sind die Angriffspunkte des Calcitriols der Dünndarm, die Knochen und die Nieren, wobei diese Wirkungen wie folgt zusammengefaßt werden können (Reichel, 1998):

1. Steigerung der intestinalen Calcium- und Phosphataufnahme
2. Beeinflussung der Knochenmineralisation und Knochenresorption
3. Suppression der Nebenschilddrüsenfunktion
4. Beeinflussung der renalen Calcium- und Phosphatexkretion.

Diese Regulationsmechanismen sind in Abbildung 1 auf der folgenden Seite (Reuter, 1990) zusammenfassend dargestellt.

SPURENELEMENT- UND VITAMINREPORT

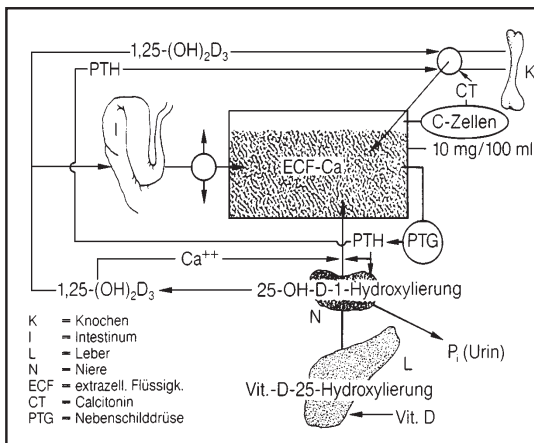


Abbildung 1: Einfluss von Calcitriol, PTH und CT auf den Calciumstoffwechsel (Reuter 1990). Ein Absinken des Serum-Ca-Spiegels unter 10 mg pro 100 ml stimuliert die Nebenschilddrüse zur PTH-Produktion, dieses stimuliert dann die Hydroxylierung von Calcidiol in der Niere zu Calcitriol. Calcitriol erhöht die Ca-Aufnahme aus dem Dünndarm, und die Ca-Mobilisierung aus den Knochen, der Serum-Ca-Spiegel steigt an. Liegt er über 10 mg/100 ml, sezernieren die C-Zellen der Schilddrüse CT, welches das überschüssige Ca in Knochen einbaut.

Vorkommen und Bedarf

Relevante Mengen an Vitamin D₃ sind in verschiedenen Seefischarten, wie z. B. Lachs und Heringen enthalten, wobei Fischleberöle sehr hohe Gehalte an Vitamin D aufweisen können. Die Vitamin D-Gehalte in Pflanzen sind eher niedrig und auch bei Lebensmitteln tierischer Herkunft sind in der Regel nur in der Leber größere Vitamin D-Mengen enthalten. Bei Milch und Butter hängt der Vitamin D-Gehalt wesentlich von der Jahreszeit ab, da unter UV-Bestrahlung die Eigensynthese im Sommer größer ist als im Win-

Tabelle 1: Vitamin D-Vorkommen in verschiedenen Lebensmitteln nach Bundeslebensmittelschlüssel (BLS) 1990 und Souci, Fachmann, Kraut (SFK) 1989.

	BLS	SFK
	µg/100 g	
Hühnerei:	2,4	5,0
Milch- und Milchprodukte:		
Kuhmilch	0,1	0,063
Sahne (30% Fett)	1,0	1,1
Käse - Camembert	0,8	*
- Gouda	0,9	1,25
Butter	1,0	1,3
Fleisch:		
Kalbsleber	0,3	0,33
Rindsleber	1,7	*
Schweineleber	1,1	0,5-5,0
Fisch:		
Heringe	20,8	31,0
Lachs	17,0	16,3
Sardinen	6,8	45,0
Thunfisch	3,2	*
Kabeljau	1,2	*
Makrele	0,9	0,5-1,38
Gemüse:		
Karotte	0,0	*
Fette/Öle:		
Fischleberöl	300,0	330,0
Obst/Früchte:		
Avocado	5,0	10,0

ter. Da ein wesentlicher Anteil von Vitamin D unter Lichteinwirkung in der Haut gebildet wird, ist eine Festlegung von Bedarfswerten schwierig. Bei ausreichender Sonnenexposition ist der gesunde Erwachsene in der Lage, seinen Bedarf durch Eigensynthese zu decken. In den mitteleuropäischen Ländern ist die UV-Strahlung jedoch eher gering und wird zugleich in den industriellen Ballungsgebieten durch die dortige Dunstglocke vermindert. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung hat daher Zufuhrempfehlungen herausgegeben, die in Tabelle 2 zusammengefasst sind.

Tabelle 2: Vitamin D (Calciferol), empfohlene tägliche Zufuhr (DGE 1991)

Alter	µg/Tag
Säuglinge	
0 bis unter 4 Monate	10
4 bis unter 12 Monate	10
Kinder	
1 bis unter 4 Jahre	5
4 bis unter 7 Jahre	5
7 bis unter 10 Jahre	5
10 bis unter 13 Jahre	5
13 bis unter 15 Jahre	5
Jugendliche und Erwachsene	
15 bis unter 19 Jahre	5
19 bis unter 25 Jahre	5
25 bis unter 51 Jahre	5
51 bis unter 65 Jahre	5
über 65 Jahre	5
Schwangere	10
Stillende	10

In einer neueren Arbeit (Vieth, 1999) wurden die Zufuhrempfehlungen für Vitamin D kritisch diskutiert und als wahrscheinlich zu niedrig eingestuft. Der Autor weist u. a. darauf hin, daß Menschen mit Vitamin D-Konzentrationen im Blut, die deutlich über den bisher gültigen Schwellenwerten liegen, langsamer Knochenmaterial verlieren und weniger häufig bzw. später chronische Erkrankungen wie Krebs entwickeln. Diese Überlegungen werden im folgenden noch im Rahmen einer Osteoporose-Prophylaxe aufgegriffen.

Diagnostik

25-Hydroxy-Vitamin D₃ ist der wichtigste Parameter zur Erfassung der Vitamin D-Versorgung (Nahrung, Eigensynthese durch Sonnenlicht), da die Umwandlung von Vitamin D in diesen Metaboliten keiner strengen Regulation unterworfen ist. Niedrige Spiegel zeigen einen Vitamin D-Mangel an, überhöhte Werte eine Intoxikation.

Einige Ursachen für erhöhte bzw. erniedrigte Werte für 25-Hydroxy-Vitamin D₃ sind in Tabelle 3 dargestellt (Bouillon et al., 1997).

Tab. 3: Veränderte Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃

1. Erhöhte 25(OH)D₃-Werte: Vitamin D-Überschuß oder -Intoxikation
 - erhöhte Aufnahme von Vitamin D durch die Nahrung
 - erhöhte Aufnahme von Vitamin D über pharmazeutische Produkte
 - erhöhte Sonnenexposition
2. Verminderte 25(OH)D₃-Werte: Rachitis, Osteomalazie oder subklinischer Vitamin D-Mangel
 - a) Verminderte Verfügbarkeit von Vitamin D infolge von niedriger Zufuhr und/oder verminderter UV-Exposition, insbesondere:
 - Kleinkinder (vor allem während des ersten Lebensjahres)
 - Frauen und Kinder von Immigranten dunkler Hautfarbe in Westeuropa

- Ältere Bevölkerungsgruppen mit eingeschränkter Beweglichkeit
- Bevölkerungsgruppen mit niedriger Sonnenexposition
- b) Verminderte intestinale Vitamin D-Absorption infolge allgemeiner intestinaler Fettabsorptionsstörungen, wie z. B.
 - biliäre Zirrhose
 - Short-bowel-Syndrom
 - exokrine Pankreasinsuffizienz
 - Medikamente, die die intestinale Fettabsorption einschränken
- c) Erhöhter Stoffwechsel oder Vitamin D-Verlust
 - chronische Erhöhung der mikrosomalen P450 Aktivität in der Leber (z. B. durch Barbiturate oder Antiepileptika)
 - Ausscheidung von 25(OH)D₃ und anderer Metaboliten im Harn (nephrotisches Syndrom)
 - Ausscheidung von 25(OH)D₃ und anderer Metaboliten durch Peritonealdialyse
 - erhöhter Stoffwechsel beim primären Hyperparathyreoidismus
 - erhöhter Stoffwechsel durch Calciummangel

1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ ist der physiologisch wichtigste Vitamin D-Metabolit im Calciumstoffwechsel und die Synthese dieses dihydroxylierten Metaboliten kann bei schweren Nierenfunktionsstörungen mit einem Mangel des Enzyms 1-Hydroxylase beeinträchtigt sein. Die Bestimmung von 1,25(OH)₂D₃ stellt daher einen zusätzlichen Parameter in der Diagnostik des Vitamin D-Stoffwechsels dar, wobei diese Bestimmung insbesondere bei niereninsuffizienten Patienten indiziert ist.

Referenzbereiche

Die in der normalen Bevölkerung gefundenen Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ zeigen ausgeprägte saisonale Unterschiede und es werden in der Regel folgende Bereiche angegeben:

Winter: 25 – 125 nmol/l
Sommer: 50 – 300 nmol/l.

Allerdings muß darauf hingewiesen werden, daß diese üblicherweise verwendeten „Normalbereiche“ nicht unbedingt eine ausreichende Vitamin D-Versorgung widerspiegeln. So wurde in einer niederländischen Studie (Ooms et al., 1995) nachgewiesen, daß es bereits bei 25-Hydroxy-Vitamin D₃-Konzentrationen unterhalb von 30 nmol/l zu einem nachweisbaren Anstieg von Parathormon und zu einer Verminderung der Knochenmasse am proximalen Femur kommt. Gleichzeitig konnte eine Assoziation zwischen 25-Hydroxy-Vitamin D₃ und der Knochendichte am Schenkelhals von Frauen gezeigt werden (Ziegler et al., 1995), während andererseits ein niedriger Versorgungsgrad mit Vitamin D mit einer gesteigerten Knochenresorption (reflektiert durch erhöhte Ausscheidung von Collagen-Crosslinks) korreliert werden konnte (Scharla et al., 1995).

Eine kritische Diskussion der unteren Normalbereichsgrenze für das Vitamin D erscheint daher wichtig, wobei einzelne Autoren (Vieth, 1999) Konzentrationen von > 100 nmol/l für optimal halten.

Vitamin D-Mangel ist häufiger als bisher angenommen

In einer österreichischen Studie wurden 685 Personen in einem Wiener Pflegeheim (Alter 40 – 102 Jahre, mittleres Alter 83 Jahre) auf die Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃, Parathormon, Osteocalcin und weiteren Parametern untersucht. 80 % der Patienten wiesen einen ausgeprägten Vitamin D-Mangel auf (Krexner, 1992). Bei der Untersuchung von 330 gesunden Frauen in einem Alter über 60 Jahren wurden in 65 % der Fälle erniedrigte Werte für 25-Hydroxy-Vitamin D₃ nachgewiesen, wobei Werte unter 25 nmol/l invers mit dem Parathormon korreliert waren. Die Knochendichte (Trochanter) war mit dem 25-Hydroxy-Vitamin D₃ positiv korreliert (Ooms et al., 1995). In einer amerikanischen Studie an 164 Klinikpatienten wurde ein Vitamin D-Mangel, gemessen als 25-Hydroxy-Vitamin D₃ bei 57 % der

Personen nachgewiesen (Thomas et al., 1998).

Diese sowie zahlreiche weitere Studien zeigen, daß ein Vitamin D-Mangel erheblich weiter verbreitet ist, als dies bisher angenommen wurde und daß wahrscheinlich auch die Referenzbereiche nach oben korrigiert werden müssen. Hauptargumente hierfür sind inverse Korrelationen zwischen den Serumspiegeln von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ und den Konzentrationen an (intaktem) Parathormon sowie andererseits positive Korrelationen zwischen den Konzentrationen an 25-Hydroxy-Vitamin D₃ und der Knochendichte, was in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte (Übersicht bei Scharla und Ziegler, 1994). Aus den hier dargestellten Untersuchungen haben sich auch neue Überlegungen hinsichtlich einer prophylaktischen Gabe von Vitamin D bei Patienten mit Osteoporoserisiko ergeben, die im folgenden Abschnitt dargestellt werden sollen.

Vitamin D und seine Metabolite in Prophylaxe und Therapie der Osteoporose

Eine Vielzahl von neuen Studien (Übersicht bei Scharla und Ziegler, 1994) weisen darauf hin, daß bereits ein sogenannter „subklinischer“ Vitamin D-Mangel, der noch nicht zu den klassischen Folgeerscheinungen im Sinne einer Osteomalazie führt, bereits ein Risikofaktor für eine Osteopenie ist. Es muß davon ausgegangen werden, daß die Vitamin D-Versorgung (charakterisiert durch die Serumkonzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D₃) ein wichtiger Prädiktor der Knochenmasse und damit für osteoporetische Frakturen ist. Die Assoziation zwischen Vitamin D-Mangel, sekundärem Hyperparathyreoidismus, erniedrigter Knochenmasse und daraus resultierender erhöhter Frakturrate kann inzwischen als belegt angesehen werden.

Aus diesen Überlegungen heraus liegt es nahe, Vitamin D in der Prophylaxe der

Osteoporose einzusetzen. Bei Bestätigung eines Vitamin D-Mangels durch entsprechende Laboruntersuchungen ist zumindest in den Wintermonaten eine prophylaktische Gabe von Vitamin D in niedrigen Dosierungen zu empfehlen. Entsprechende Laboruntersuchungen sind verständlicherweise besonders wichtig bei allen Patienten mit therapiebedürftiger Osteopenie oder bereits manifester Osteoporose. Bei erniedrigten 25-Hydroxy-Vitamin D₃-Konzentrationen ist dann eine Basistherapie mit Vitamin D (z. B. 400 - 1000 I.E. Colecalciferol/die) angezeigt. Gleichzeitig ist auf eine ausreichende Calciumzufuhr zu achten. Selbstverständlich müssen vor Beginn einer Therapie mit Vitamin D und Calcium entsprechende Kontraindikationen (Hypercalcämie, Hypercalcurie, Nierensteindiathese, Nephrocalcinose) ausgeschlossen werden.

Hinsichtlich der Therapie der manifesten Osteoporose mit biologisch aktiven Vitamin D-Metaboliten, wie z. B. 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ (Calcitriol) oder auch 1 α -Hydroxy-Vitamin D₃ (Alphacalcidol) sind in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse beschrieben worden. Während in manchen Arbeiten ein Rückgang der Knochenresorption und eine Steigerung der Knochenneubildung beschrieben wurde, konnten andere Therapiestudien zur Behandlung der Osteoporose jedoch keinen positiven Effekt von Calcitriol nachweisen (Übersicht bei Scharla und Ziegler, 1994). Gleichzeitig muß bei so hoch aktiven Metaboliten mit einer deutlich erhöhten Gefahr von Nebenwirkungen gerechnet werden, vor allem mit dem Auftreten einer Hypercalcämie, was eine ständige Überwachung der Patienten mit Anpassungen der Dosierung erforderlich macht.

Neues zur Bedeutung von Vitamin D

In den letzten Jahren wurden eine Vielzahl von Forschungsergebnissen publiziert, die gezeigt haben, daß 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ nicht nur einen Regulator der Calciumhomöostase darstellt,

sondern Wirkungen aufweist, die weit über die Kontrolle des Calciumstoffwechsels hinausgehen. Über dreißig Gewebe exprimieren einen Vitamin D-Rezeptor, an dem 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ andocken kann und für mehr als fünfzig Gene ist die Modulation der Transkription durch 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ belegt. Es handelt sich um eine phylogenetisch sehr alte Mediators substanz, die generell zelluläre Transportschritte beeinflusst und in die Zelldifferenzierung eingreift. 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ wird nicht nur in der Niere, sondern unter besonderen Bedingungen auch als autokrine oder parakrine Wirksubstanz in extrarenalen Geweben, wie Knochenzellen, Makrophagen oder Plazentazellen synthetisiert (Merke et al., 1986).

Von besonderer Bedeutung sind der Einfluß auf Zelldifferenzierung und Zellwachstum, immunmodulatorische Wirkungen sowie ein supprimierender Effekt auf die Carcinogenese.

Nicht-calcämische Wirkungen von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ sind in Tabelle 4 dargestellt (nach Reichel, 1998).

Gewebe	Wirkung
<i>Normale Gewebe/Zellen</i>	
Haut Keratinozyten	Hemmung der Proliferation, Differenzierung zu kornifizierte Zellen, Induktion von Transglutaminase Aktivität
Hypophyse	Stimulation der Prolactin Synthese
Schilddrüse	Hemmung der Calcitonin Synthese
Pankreas	Stimulation der Insulin Synthese
Aktivierte Lymphozyten	Hemmung der Proliferation, der Interleukin-2, Interferon- γ und Immunglobulin Synthese
Zirkulierende Monozyten	Aktivierung der Hydrogenperoxid Sekretion
Myeloische Stammzellen	Induktion der Differenzierung zu Makrophagen
Herzmuskel	Verstärkung der ventrikulären Kontraktilität (tierexperimentell)
Myoblasten	Hemmung der DNS-Synthese
<i>Maligne Zellen</i>	
Myeloische Leukämie	Induktion der Differenzierung zu Makrophagen
Osteosarkom	Proliferationshemmung, Stimulation der Fibronektinsynthese
Melanom	Proliferationshemmung
Mammacarcinom	Proliferationshemmung

Vitamin D in der Onkologie

In verschiedenen epidemiologischen Untersuchungen haben sich Hinweise darauf ergeben, daß eine ausreichende bis optimale Vitamin D-Versorgung einen gewissen Schutzfaktor gegenüber dem Auftreten von Colocarzinomen darstellen kann.

Neuere Aspekte betreffen die antiproliferativen Effekte von Vitamin D-Metaboliten. So wurden sowohl bei Mamma-Ca-, wie auch bei Colon-Ca-Zelllinien-Wachstumshemmungen durch 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ beobachtet (Schmidt-Gayk, 1994).

Zwischenzeitlich wurden mehr als vierhundert chemisch modifizierte Vitamin D-Analoga synthetisiert, die so verändert wurden, daß eine unerwünschte calcämische Wirkung nur noch in eingeschränktem Maße auftritt, andererseits aber signifikante Effekte auf Zellproliferation, Zelldifferenzierung und Tumorwachstum sowie immunmodulatorische Wirkungen nachzuweisen sind. Es kann erwartet werden, daß in Zukunft solche Vitamin D-Analoga verstärkt bei malignen, hämatopoetischen, aber auch bei Autoimmunerkrankungen zum Einsatz kommen.

Immunmodulatorische Wirkungen von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃

Verschiedene Immunzellen wie Monozyten oder Makrophagen haben Rezeptoren für 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ und dieser Vitamin D-Metabolit kann die Bildung von Interleukin 1 sowie die Expression von MHC-Antigenen der Klasse 2 stimulieren. Des Weiteren konnte für 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ eine Differenzierung normaler myelomonocytyärer Vorläuferzellen und sogar maligner Vorläuferzellen (HLA-60-Leukämiezellen) zu Monozyten nachgewiesen werden. Auch der lokalen Synthese von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ durch aktivierte Makrophagen kann möglicherweise eine Steuerungsfunktion im Immunnetzwerk zukommen.

Niedrige Serumspiegel von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ wurden bei einem Teil von HIV-Infizierten gefunden, wobei niedrige Spiegel dieses Metaboliten mit einer verkürzten Lebenszeit assoziiert waren (Schmidt-Gayk, 1994).

Vitamin D-Metabolite in der Therapie von Hauterkrankungen

1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ wirkt *in vitro* wie folgt auf Hautzellen (Reichel, 1998):

1. Hemmung der Proliferation von Keratinozyten
2. Förderung der epidermalen Differenzierung
3. Förderung des Calciumeinstroms in Keratinozyten
4. Aktivierung der Proteinkinase C
5. Hemmung inflammatorischer Reaktionen und Hemmung der HLA-DR-Expression.

Vor dem Hintergrund dieser Wirkungen wurden Vitamin D-Metabolite in der Behandlung der Psoriasis eingesetzt. Dabei ist jedoch die Anwendungsmöglichkeit von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ wegen calcämischer Nebenwirkungen beschränkt. Neue, modifizierte Vitamin D-Analoga mit antiproliferativer und zelldifferenzierender Potenz bei gleichzeitig geringerer calcämischer Wirkung können hier neue Aspekte eröffnen, wobei z. B. der Vitamin D-Analog Calcipotriol seit einigen Jahren zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Psoriasis vom Plaque-Typ in Deutschland zugelassen ist.

Sicherheit von Vitamin D-Gaben, Nebenwirkungen, Gegenanzeigen

Alle Vitamin D-Verbindungen weisen eine vergleichsweise geringe therapeutische Breite auf, so daß ihre Anwendung entsprechende kritische Aufmerksamkeit erfordert. In der Literatur sind tödlich verlaufende Vitamin D-Intoxikationen beschrieben worden. Die wichtigste Nebenwirkung ist eine Hypercalcämie, was von einem leichten Ansteigen der

Serumcalciumwerte bis zu einem lebensbedrohlichen Hypercalcämiesyndrom gehen kann. Weitere Nebenwirkungen von Vitamin D-Präparaten können Weichteilverkalkungen bei hohem Calcium/Phosphat-Produkt sein sowie eine Nephrocalcinose und eine Pankreatitis infolge einer Verkalkung der Pankreasgänge. Unterschieden werden muß zwischen der Anwendung von Colecalciferol und hoch aktiven Metaboliten wie Calcitriol und Alphacalcidol. Im Vergleich zur Wirkung von Colecalciferol ist auf molekularer Vergleichsbasis Calcitriol etwa tausendfach stärker wirksam. Davon abzugrenzen ist die Anwendung von Vitamin D-Analoga mit verändertem Wirkungsprofil und deutlich geringerer calcämischer Wirkung.

Bei jeder Therapie mit Vitamin D-Metaboliten ist daher eine regelmäßige Kontrolle von Serumcalcium, Serumphosphat und gegebenenfalls Parathormon erforderlich. Auch zusätzliche Kontrollen der renalen Calciumausscheidung können sinnvoll sein.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen gelten für Dialysepatienten, bei denen in der Regel zusätzlich eine Hyperphosphatämie vorliegt.

Strenge Kontraindikation ist die Hypercalcämie sowie die Hypervitaminose D. Relative Gegenanzeigen sind Nierensteinanamnese, Sarkoidose sowie Pseudohypoparathyreoidismus.

Während Schwangerschaft und Stillzeit sollen aktive Metabolite wie Calcitriol nicht angewandt werden. Jede über die Substitution hinausgehende hochdosierte Anwendung von Vitamin D ist wegen eines teratogen Risikos in der Schwangerschaft kontraindiziert. Auch Substitutionsmaßnahmen in niedrigen Dosierungen erfordern den Nachweis eines vorliegenden Mangels und sind unter strenger Indikationsstellung zu handhaben.

Literatur

Bouillon, R. et al.: Clinical use of vitamin D metabolite assays. *Scand.J.Clin.Lab.Invest.* 1997

Krexner, E. et al.: Niedrige Serumspiegel von 25-Hydroxy-Vitamin D3 bei Patienten eines geriatrischen Pflegeheimes in Wien. *Berichte der Ö GKC* 15, 15-16 (1992)

Merke, J. et al.: Neuere Gesichtspunkte zur Rolle von Vitamin D. *DMW* 111, 3-7 (1986)

Ooms M.E., et al.: Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone turnover and bone mineral density in elderly women. *J.Bone.Miner.Res.* 10, 1177-1184 (1995)

Reichel, H.: Vitamin D und D-Hormone. *Der Internist* 39, 657-667 (1998)

Reuter, H.D.: Vitamin D. *Dt.Ärzte-Zeitung* 9, 102 (1990)

Scharla S.H. und Ziegler R.: Bedeutung des Vitamin D und seiner Metaboliten in der Pathogenese und Therapie der Osteoporose. *Dtsch.med.Wschr.* 119, 847-851 (1994)

Scharla S.H. et al.: Subclinical vitamin D deficiency is associated with increased bone resorption markers in a population based study. *Exp.Clin.Endocrinol.* 103, A20 (1995)

Schmidt-Gayk, M.: Kongreßbericht „Ninth Workshop on Vitamin D“. *Klein.Lab.* 40, 835-838 (1994)

Thomas, M.K. et al.: Hypovitaminosis D in medical patients. *N.Engl.J.Med.* 338, 777-783 (1998)

Ziegler, R. et al.: Pathophysiology of osteoporosis: unresolved problems and new insights. *J.Nutr.* 125, 2033S-2037S (1995)

Vieth, R.: Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and safety. *Am.J.Clin.Nutr.* 69, 842-856 (1999)