

Zur Physiologie von Vitamin D

Bodo Lehmann

Einleitung und Begriffsbestimmung

Der Terminus „Vitamin D“ (Calciferol) ist ein Sammelbegriff für Vitamin D₃ (Cholecalciferol, Calcio) und Vitamin D₂ (Ergocalciferol). Vitamin D₃ wird primär in der Haut gebildet; es kann aber auch oral aufgenommen werden. Vitamin D₂ hat seinen Ursprung in Pflanzen und Pilzen und wird vom Menschen ausschließlich oral aufgenommen. Der Vitamin D-Bedarf des Menschen wird überwiegend durch kutan gebildetes Vitamin D₃ (bis zu 95%) gedeckt. Beide Vitamin D-Formen sind chemisch nicht identisch (Abb. 1). Nach ihrer metabolischen Aktivierung sind beide Formen hormonell wirksam.

Photochemie von Vitamin D₃

UVB-Strahlung (280 – 320 nm) induziert in der Haut die photochemische Umwandlung von 7-Dehydrocholesterol (Provitamin D₃, 7-DHC) in das chemisch instabile Prävitamin D₃, das in einer zeit- und temperaturabhängigen Reaktion zu Vitamin D₃ isomerisiert. Eine Überdosierung mit UVB-Strahlung bewirkt die reversible Transformation von Prävitamin D₃ in Tachysterol und Lumisterol und den irreversiblen Übergang in Toxisterole (Abb. 2).

Die photochemische Umwandlung von 7-DHC in Prävitamin D₃ ist in starkem Maße von der Wellenlänge der UV-Strahlung abhängig (Abb. 3).

Das Aktionsspektrum der Umwandlung von 7-DHC in Prävitamin D₃

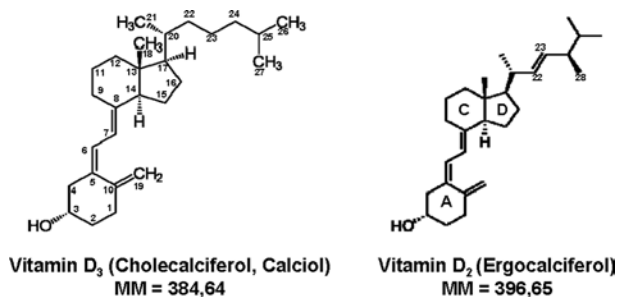
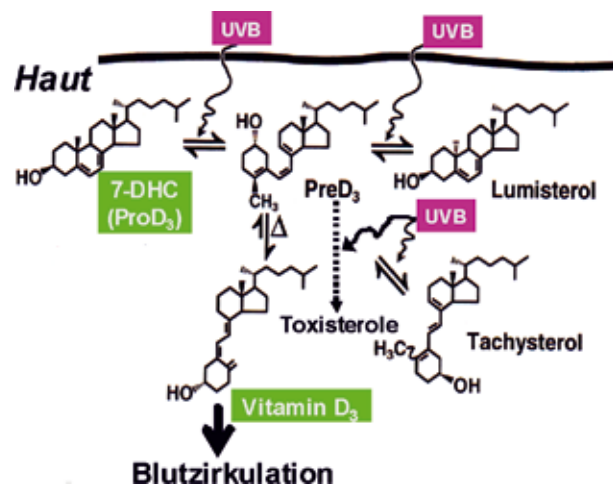


Abb. 1. Strukturformeln von Vitamin D₃ und Vitamin D₂.

Abb. 2. Photochemie von Vitamin D₃.

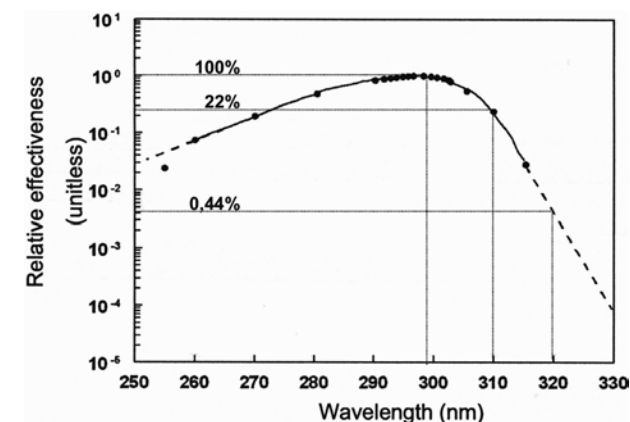
2

weist bei etwa 298 nm ein Maximum auf; bei 310 nm werden nur noch 22% des Maximalwertes erreicht, und bei 320 nm resultieren lediglich 0,44% des Maximalwertes [5]. Für die starke Wellenlängenabhängigkeit der Prävitamin D₃-Bildung werden im Wesentlichen 3 Ursachen verantwortlich gemacht:

- Die Energie der UV-Strahlung sinkt mit zunehmender Wellenlänge, sodass auch die Photolyse von 7-DHC zu Prävitamin D₃ mit steigender Wellenlänge vermindert abläuft;
- bei Wellenlängen ≥ 300 nm findet *in vitro* eine verstärkte irreversible Umwandlung von Prävitamin D₃ in Toxisterole statt (Abb. 2), woraus letztlich eine verminderte Vitamin D₃-Bildung resultiert;
- mit zunehmender Wellenlänge kommt es zu einer verstärkten irreversiblen Photolyse von Vitamin D₃ zu Suprasterol I und II, was insbesondere bei höheren Wellenlängen zu einer verminderten Syntheserate von Vitamin D₃ führt.

Die kutane Synthese von Vitamin D₃ ist sowohl von äußeren Faktoren (Sonneneinfallswinkel, Wetter/Bewölkung, Höhenlage, Ozongehalt der Luft, Luftverschmutzung) als auch von individuellen Faktoren (kutane Konzentration von 7-DHC, Temperatur, Hauttyp, Lebensalter, Körpergewicht, Kleidungsgehnheiten, Gebrauch von Sonnenschutzmitteln) abhängig [30].

7-DHC ist das photochemische Substrat für die kutane Bildung von Vitamin D₃. Es wird durch eine mehrstufige Synthese direkt in der Haut gebildet und nicht, wie früher vermutet, aus dem Darm über die Blutzirkulation in die Haut transportiert. 7-DHC befindet sich mit Cholesterol (CHOL) in einem biochemischen Gleichgewicht. Die Gleichgewichtseinstellung wird durch das Enzym 7-DHC- Δ^7 -Reduktase katalysiert. Die Konzentrationen von 7-DHC und CHOL in humaner Haut verdeutlichen, dass das Gleichgewicht der beiden Metaboliten weit auf der CHOL-Seite liegt (7-DHC: 35,7 $\mu\text{g/g}$ Trockengewicht; CHOL: 4.300 $\mu\text{g/g}$ Trockengewicht) [19]. Der 7-DHC-Spiegel in normaler

Abb. 3. Photochemische Umwandlung von 7-DHC in Prävitamin D₃ – abhängig von der Wellenlänge der UV-Strahlung [5].

Haut von Erwachsenen weist eine erhebliche Variabilität auf und ist zudem in starkem Maß von der Bestimmungsmethode abhängig (Konzentrationsbereich: 1,9 – 75 $\mu\text{g/cm}^2$ Haut) [22]. Es wird vermutet, dass die Aktivität der 7-DHC- Δ^7 -Reduktase in der Haut regional unterschiedlich ausgeprägt ist, sodass der lokale 7-DHC-Spiegel erheblichen Schwankungen unterliegen kann. Es ist durchaus denkbar, dass bei ein und demselben Individuum nach Bestrahlung gleicher Hautflächen von unterschiedlichen Körperregionen mit einer definierten UV-Dosis unterschiedliche Mengen von Prävitamin D₃ entstehen. Orientierende Versuche hatten gezeigt, dass die Konzentration von 7-DHC in epidermalen Keratinozyten *in vitro* durch eine Reihe von hormonellen Einflussfaktoren (Epidermal growth factor, $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D₃, Hydrokortison, Ca^{2+} -Konzentration) reguliert wird [21].

Die Konzentration von 7-DHC in der Epidermis des Menschen ist etwa 20-mal höher als die Maximalkonzentration seines direkten Photolyseprodukts Prävitamin D₃. Theoretisch könnte

eine höhere 7-DHC-Konzentration in der Haut bei gleicher UV-Dosis eine verstärkte Synthese von Prävitamin D₃/Vitamin D₃ nach sich ziehen. Andererseits gibt das hohe Masseverhältnis von 7-DHC zu Prävitamin D₃ in UVB-bestrahlter Haut zur Vermutung Anlass, dass die kutane 7-DHC-Menge möglicherweise nicht den absolut bestimmenden Faktor für die Syntheserate von Prävitamin D₃ und Vitamin D₃ darstellt. Demgegenüber wurde nachgewiesen, dass die Abnahme der kutanen Konzentration von 7-DHC bei älteren Personen eine Verminderung der Synthesekapazität von Prävitamin D₃ *ex vivo* um mehr als 50% bewirken kann [18]. In einem älteren Bericht [6] wurde keine inverse Beziehung zwischen dem kutanen 7-DHC-Spiegel und dem Alter gefunden – jüngere und ältere Menschen zeigten ähnliche 7-DHC-Konzentrationen in der Haut. Es hat jedoch den Anschein, als ob nur ein relativ kleiner Teil der kutanen 7-DHC-Menge für eine schnelle photochemische Umwandlung in Prävitamin D₃ zur Verfügung steht und dass die

3

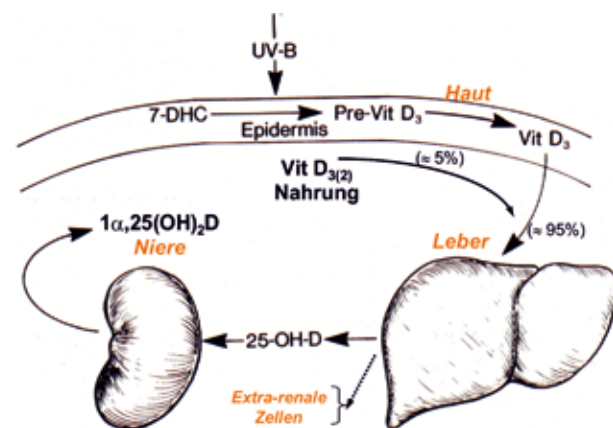


Abb. 4. Vitamin D-Stoffwechsel.

4

Erneuerung des 7-DHC-Pools offenbar nur langsam vorstättengeht [6].

Für die UVB-induzierte Umwandlung von 7-DHC in Prävitamin D₃ ist im Hauttyp 2 *ex vivo* mindestens eine Dosis von 18 – 20 mJ/cm² erforderlich. Nach fortlaufender UVB-Bestrahlung kommt es jedoch nicht zu einer Vitamin D₃-Intoxikation, weil Prävitamin D₃ und Vitamin D₃ in reversiblen und irreversiblen photochemischen Reaktionen in Tachysterol und Lumisterol bzw. Suprasterol I, Suprasterol II und 5,6-trans-Vitamin D₃ umgewandelt werden. Aber auch die Retransformation von Prävitamin D₃ in 7-DHC wurde experimentell nachgewiesen. Bei Wellenlängen ≥ 300 nm entsteht in einer irreversiblen Reaktion aus Prävitamin D₃ vermehrt Toxisterol A [23]. Dieser *in vitro*-Befund zeigt, dass möglicherweise auch *in vivo* photochemische Konkurrenzreaktionen zwischen der Bildung von Prävitamin D₃ und seiner irreversiblen Phototransformation zu Toxisterol A bestehen. Dieser Effekt könnte die drastische Verminderung der Syntheserate von Prävitamin D₃/Vitamin D₃ bei Wellenlängen > 300 nm erklären.

Wenn junge Erwachsene einer UV-Ganzkörperbestrahlung ausgesetzt werden, erreichen die Serumkonzentrationen von Vitamin D₃ nach 12 – 24 h Maximalwerte. Die Halbwertszeit ($\tau_{1/2}$) für die Umwandlung von Prävitamin D₃ in Vitamin D₃ beträgt in normaler humaner Haut etwa 2,5 h. Innerhalb von 4 $\tau_{1/2}$ -Intervallen (10 h) werden demzufolge 93,75% Prävitamin D₃ in Vitamin D₃ umgewandelt. Das gebildete Vitamin D₃ wird also, verglichen mit den 12- bis 24-stündigen Maximalwerten nach UV-Bestrahlung, relativ rasch aus der Haut in das zirkulierende Blut ausgeschleust.

Vitamin D wird an Transportproteine (Vitamin D-binding protein (DBP), Albumin und Chylomikronen) gebunden und primär zur Leber transportiert, wo der erste von zwei Aktivierungsschritten erfolgt. Ein Teil des Vitamin D wird in Fettgewebe gespeichert, von wo es bei Mangelzuständen langsam wieder abgegeben wird (Halbwertszeit: ≈ 2 Monate).

Die endogene Aktivierung von Vitamin D

25-Hydroxylierung in der Leber

Die endogene Aktivierung von Vitamin D zum Hormon 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D (1 α ,25(OH)₂D) erfolgt schrittweise in Leber und Niere (Abb. 4).

Die Versorgung des Menschen mit Vitamin D wird durch den sogenannten Vitamin D-Status (Serumkonzentration von 25OHD) widerspiegelt, dem die hepatische Umwandlung von Vitamin D in 25OHD zugrunde liegt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass im Hinblick auf die Steigerung der Serumkonzentration von 25OHD das Vitamin D₂ weniger effektiv ist als Vitamin D₃ [1]. In einer anderen Studie konnten jedoch keine signifikanten Aktivitätsunterschiede zwischen Vitamin D₃ und Vitamin D₂ bezüglich der Konzentrationserhöhung von 25OHD im Serum festgestellt werden [11]. In jedem Fall ist zu beachten, dass Vitamin D₂ eine vergleichsweise schwächere Bindungsaffinität zum Vitamin D-Bindungsprotein (DBP) aufweist als Vitamin D₃. Daraus resultiert nicht nur eine kürzere Plasma-Halbwertszeit für Vitamin D₂, sondern auch Aktivitätsunterschiede zwischen beiden Vitamin D-Formen.

Fettgewebe und in geringerem Maße auch Muskelgewebe können Vitamin D speichern, sodass die Bildung von 25OHD in der Leber in inverser Beziehung zur Fettgewebemenge steht. Statistische Berechnungen haben gezeigt, dass das Lebensalter, die Fettmasse, die physische Aktivität und der Monat der Blutabnahme zu etwa 21% die Varianz der Serumkonzentration von 25OHD bestimmen [17]. Im Darm absorbiertes

Vitamin D wird zunächst an Chylomikronen gebunden und geht nur langsam auf DBP über. Möglicherweise kann deshalb oral zugeführtes Vitamin D leichter in peripherem Fettgewebe und Muskelgewebe gespeichert werden. Der Übergang in Fett-, Muskel- und Lebergewebe erklärt die relativ kurze Halbwertszeit ($\tau_{1/2} \approx 4 - 6$ h) nach oraler Aufnahme von physiologisch relevanten Vitamin D-Dosen.

Die 25-Hydroxylierung von Vitamin D in der Leber wird hauptsächlich durch das mikrosomale Enzym *CYP2R1* katalysiert. Eine frühere Meinung, wonach diese Reaktion überwiegend in den Mitochondrien stattfindet, wurde inzwischen revidiert [26]. Das Enzym *CYP2R1* unterliegt keiner strikten Regulation. Der Metabolit 25OHD gelangt nach seiner Bildung sehr rasch in den Blutkreislauf, wo es relativ fest an DBP gebunden wird. Die Halbwertszeit von 25OHD im Blut soll 13 – 19 Tage betragen. Nach neueren Messungen beträgt die Halbwertszeit jedoch nur ungefähr 10 Tage [29]. Die Serumkonzentration von 25OHD ist die höchste aller Vitamin D-Metaboliten im Blut. Interessanterweise bewirkt ein hoher Serumspiegel des Hormons 1 α ,25(OH)₂D eine Verkürzung der Halbwertszeit von 25OHD, wodurch ein bestehender Vitamin D-Mangel zusätzlich verstärkt wird [7]. Von verschiedenen Autoren wurde mitgeteilt, dass die Erhöhung des Serumspiegels von 25OHD₃ nach UV-Exposition invers mit der Ausgangskonzentration von 25OHD₃ korreliert, jedoch in positiver Korrelation zum Serum-Basalspiegel von CHOL steht [4]. Vitamin D ist ein fettlöslicher Stoff, und viele Menschen mit Fettabsorptionsstörungen lassen daher nach

5

oralen Aufnahme von Vitamin D therapierefraktär keinen eindeutigen Anstieg des Serumspiegels von 25OHD erkennen. Diese Personengruppe ist dann vollständig auf das in der Haut gebildete Vitamin D₃ angewiesen.

Die Konzentration des zirkulierenden 25OHD hat großen Einfluss auf die Funktion vieler Zellspezies, weil es von vielen extrarenalen Zellarten in das Hormon Calcitriol umgewandelt werden kann. Die Expression und Aktivität des Enzyms *CYP27B1* ist für diesen Vorgang essenziell. Extrarenal produziertes Calcitriol reguliert durch autokrine und/oder parakrine Mechanismen das Wachstum, die Differenzierung und die Apoptose von Zellen *in vitro* und *in vivo*. Ein zu niedriger Serumspiegel von 25OHD kann langfristig Krebs und andere chronische Erkrankungen nach sich ziehen, sodass die Höhe des Serumspiegels von 25OHD immer wieder aufs Neue diskutiert und bewertet wird. Gegenwärtig werden die Richtlinien für die Konzentrationsgrenzen von Vitamin D-Suffizienz, Vitamin D-Insuffizienz, Vitamin D-Mangel und Vitamin D-Toxizität wie folgt angegeben [12, 13]:

- Vitamin D-Suffizienz (Optimum): 40 – 80 ng 25OHD/ml (100 – 200 nmol/l)
- Vitamin D-Insuffizienz: 10 – 39 ng 25OHD/ml (25 – 97,4 nmol/l)
- Vitamin D-Mangel: < 10 ng 25OHD/ml (25 nmol/l)
- Vitamin D-Toxizität: > 80 ng 25OHD/ml (> 200 nmol/l)

Für viele Autoren gelten bereits 25OHD-Serumkonzentrationen ≥ 30 ng/ml (≈ 75 nmol/l) in gesundheitlicher Hinsicht als ausreichend.

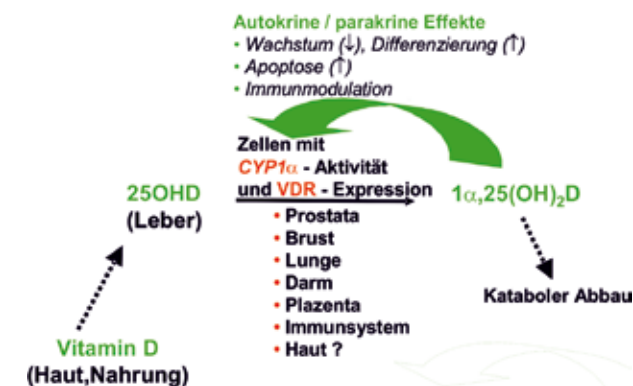
Die biologische Aktivität von 25OHD ist im Vergleich zum $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ etwa 1.000-mal geringer. Da jedoch die Serumkonzentration von 25OHD nahezu 1.000-mal höher ist als die von $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, kann dessen biologische Aktivität wahrscheinlich nicht vernachlässigt werden [16].

1 α -Hydroxylierung in der Niere

Der in der Blutzirkulation befindliche (25OHD \times DBP)-Komplex wird durch einen Endozytose-Mechanismus mithilfe der Proteine Cubilin und Megalin von den Nierenzellen aufgenommen und das Carrier-Protein DBP wird anschließend durch Peptidasen vom 25OHD abgetrennt. Der nunmehr ungebundene Vitamin D-Metabolit wird im proximalen Tubulus der Niere durch das Enzym *CYP27B1* in 1α -Position hydroxyliert, wodurch das Hormon $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D (Calcitriol) entsteht. Calcitriol wird danach nahezu vollständig an DBP gebunden und erreicht über die Blutzirkulation seine Zielorgane (Niere, Darm, Knochen, Nebenschilddrüse u.a.), wo es rezeptorvermittelt wirkt. Die Halbwertszeit von $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ beträgt 10 – 20 h. Neuerdings wird eine wesentlich kürzere Halbwertszeit angegeben (4 – 6 h) [10].

Die 1α -Hydroxylierung von 25OHD in der Niere unterliegt einer Produkt-hemmung durch das Endprodukt $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; gleichzeitig wird die 24-Hydroxylierung von 25OHD zu $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ im Sinne eines katabolen Effekts eingeleitet. Die renale Calcitriol-Synthese wird vor allem durch das Parathormon (PTH) stimuliert. Eine überschüssige Aufnahme

Abb. 5. Extrarenale Syntheseorte von $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.



von Vitamin D₃ bei gleichzeitiger Kalziumrestriktion schwächt die stimulierende Wirkung von PTH auf die renale 1α -Hydroxylierung von 25OHD; die metabolische Clearance von Calcitriol wird dagegen verstärkt. Andere Stimulatoren der renalen *CYP27B1* sind niedrige Serumspiegel von Calcitriol (Autoregulation), hypokalzämische Zustände (indirekt über PTH-Stimulierung) und hypophosphatämische Zustände. Über die stimulierende Wirkung von Insulin, Prolaktin, Calcitonin, Thyroxin und von Steroidhormonen existieren unterschiedliche Auffassungen. Fibroblasten-Growth-Factor 23 (PGF23) wirkt als negativer Regulator, indem er die Expression der *CYP27B1*-mRNA hemmt [25]. Calcitriol hemmt die Produktion von PTH in der Nebenschilddrüse auf direktem und indirektem Weg (über das Serum-Kalzium). Es ist jedoch bemerkenswert, dass die Serumspiegel von PTH und Calcitriol kaum miteinander korrelieren. Dagegen besteht vor allem bei Männern eine inverse Korrelation zwischen PTH und 25OHD, die zudem altersunabhängig ist. Das deutet darauf hin, dass der Vitamin D-Status eine wichtige Determinante für den PTH-Spiegel darstellt.

Extrarenale Bildungsorte von Calcitriol

Eine Reihe nichtrenaler Zellen (Keratinocyten, Makrophagen, B- und T-Zellen, dendritische Zellen, Knochen-, Plazenta-, Prostata- und verschiedene Krebszellen) verfügen über *CYP27B1*-Aktivität und können 25OHD₃ in $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ umwandeln (Abb. 5).

In vivo dürfte diese Eigenschaft weniger ausgeprägt sein, weil 25OHD₃ im Blut nahezu vollständig – und zudem sehr fest – an DBP gebunden vorliegt ($K_d = 5 \times 10^{-8} \mu$) [9]. Nur etwa 0,03% liegen in freier Form vor, das allein zur passiven Diffusion durch die Zellmembran befähigt wäre [2]. Unter diesen Gegebenheiten dürfte die weitere Metabolisierung zu Calcitriol keine entscheidende Rolle spielen. Nur wenige Zellspezies verfügen über einen effizienten Endozytose-Mechanismus, der die zelluläre Aufnahme von (25OHD₃ \times DBP)-Komplexen über Megalin/Cubilin ermöglichen würde [24].

Einige Zellarten (Keratinocyten, Makrophagen, dendritische Zellen, epitheliale Prostatazellen und Osteoblasten) verfügen sowohl über 25- als auch 1α -Hydroxylaseaktivität (*CYP27A1*/