

DiefettlöslichenVitamine

DiefettlöslichenVitamine	1
VitaminA	2
TäglicherBedarf	3
Metabolismus	3
Resorption	3
Transport	3
Speicherung.....	3
BiochemischeBedeutung.....	3
Pathologie	4
Pathologie	5
Pharma-Tip	5
VitaminE	5
TäglicherBedarf	6
Metabolismus	6
Resorption	6
Transport	6
Speicherung.....	6
Exkretion.....	6
BiochemischeBedeutung.....	6
Pathologie	7
Pharma-Tip	7
VitaminK _{1,2} -Phyllochinone.....	7
TäglicherBedarf	8
Metabolismus	8
Resorption	8
Exkretion.....	8
BiochemischeBedeutung.....	8
Pathologie	9
Pharma-Tip	9
VitaminD-Kalziferol	9
TäglicherBedarf	9
Metabolismus	10
Resorption	10
Transport	10
Speicherung.....	10
Exkretion.....	10
Biosynthese.....	10
BiochemischeBedeutung.....	11
Pathologie	12

Als fettlösliche Vitamine fasst man die lipophilen

- A-Vitamine,
- D-Vitamine, Chole- und Ergocalciferol
- E-Vitamine, Tocopherol und Tocol
- K-Vitamine, Phytomenadion und Menachion zusammen.

Gemeinsam ist diesen Vitaminen, dass sie zur intestinalen Resorption auf eine intakte Fettverdauung angewiesen sind. Fettlösliche Vitamine werden im Darm mit langkettigen Fettsäuren emulgiert, pinocytotisch von den Endothelzellen aufgenommen und als Chylomikronen in der Lymphe transportiert. Die Resorption der fettlöslichen Vitamine erfolgt nahezu vollständig im Jejunum. Unter Berücksichtigung des Resorptionsmechanismus können demnach zwei Vitaminmangelerscheinungen lipophiler Vitamine definiert werden. Fettlösliche Vitamine können im Gegensatz zu wasserlöslichen gespeichert werden, was eine Überdosierung (Hypervitaminose) ermöglicht. Bekannt sind Hypervitaminosen von Vitamin D und Vitamin A

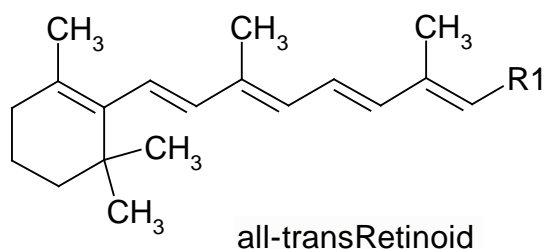
- Primäre Hypovitaminosen, die auf einer unzureichenden Vitaminzufuhr mit der Nahrung beruhen.
- Sekundäre Hypovitaminosen, die auf einer gestörten Resorption infolge einer gestörten Fettverdauung beruhen.

Vitamin A

Retinol ist ein Produkt des menschlichen Stoffwechsels, das aus pflanzlichen Provitaminen den Retinoiden/Karotinoiden synthetisiert wird. Vitamin A kommt im menschlichen Körper in unterschiedlichen Formen vor.

- Retinol, Vitamin A₁ als Transportform des Vitamin A
- Retinylester, als Speicherform in Leberzellen und Vitamin-A-sensiblen Zellen, bevorzugt als Palmitinylester
- Retinal, Vitamin-A₁-Aldehyd, in seiner ausschließlichen Funktion beim Sehvorgang
- Retinsäure, Vitamin-A₁-Säure, als Endprodukt des Vitamin-A-Stoffwechsels, erfüllt schließlich Funktionen bei der Testosteronsynthese.

Abbildung 1: Retinole



Retinol: $R_1 = -CH_2OH$

Retinal: $R_1 = -CHO$

Retinoat: $R_1 = -COOH$

Retinylester: $R_1 = -COAc$

Die im menschlichen Körper bedeutsamste Funktion des Vitamin A liegt in seiner Beteiligung beim Sehvorgang als prosthetische Gruppe des Rhodopsin. Als proteingebundenes Retinal ist es in der Lage Lichtquanten über eine intramolekulare Konformationsänderung zu absorbieren und so eine chemische Reaktion auszulösen, die eine elektrische Nervenimpuls generiert.

Vitamin A ist darüber hinaus in eine Vielzahl von Stoffwechselprozessen eingebunden:

- Beeinflussung der Genexpression
- Beteiligung am Körperwachstum durch Förderung der Proteinsynthese und der Mitoserate von Zellen
- Förderung des vor allem der Knochen- und Bindegewebe Wachstums über eine Stimulierung der Mukopolysaccharidsynthese
- Erhaltung und Stabilisierung von zellulären Membranen, insbesondere der Epithelzellen „Epithelschutzvitamin“.
- A1-Aldehyd. Beteiligt an Keratinisierung u. Biosynthese der Glykoproteine u. Glykolipide

Täglicher Bedarf

Der tägliche Bedarf an Vitamin A wird auf 2,4 mg/d (5000 IE/d) geschätzt, wovon 30-50 % aus den Karotinoiden (Provitamine) der Nahrung gedeckt werden können. Retinol ist in tierischen Produkten wie Milch, Eigelb, Butter und Fisch enthalten.

Metabolismus

Resorption

Die Resorption von Karotin erfolgt im Zuge der Fettresorption und ist an die Anwesenheit von Gallensäure gebunden. In den Darmmukozellen vermittelt eine NADPH/H⁺-abhängige 15,15'-Dioxygenase die Spaltung der Karotine. Aus einem Molekül β -Karotin entstehen auf diesem Wege zwei Moleküle all-trans-Retinal, andere Karotine (α -, γ -u.a.) liefern jeweils nur ein Retinalmolekül.

Transport

Das stark lipophile Retinol wird zum Transport aus den Enterozyten in Chylomikronen verpackt und gelangt über den Ductus thoracicus in den Blutstrom. Ein Teil des Retinols gelangt ungehindert durch freie Diffusion ins Blut und unterliegt einem Kotransport mit Fettsäuren. Weitere Transportmechanismen stellen die Bindung des Retinols an intrazelluläre Bindungsproteine (zelluläre Vitamin A-Bindungsproteine; CRABP I/II) und extrazelluläre Bindungsproteine (Retinol-Bindungsprotein; RBP) dar. Diese vermitteln den

- Intrazellulären Transport von Retinol während der Resorption in den Enterozyten
- Den intrazellulären Retinol/Retinal-Transport in Zielzellen Vitamin A-sensibler Gewebe
- Den Transport der Retinole im Blut.

Speicherung

Der bevorzugte Speicherort des Vitamin A sind die Ictio-Zellen in den Disse-Räumen des Leberparenchyms. Als Speicherform des Vitamin A gilt v.a. Retinolpalmitat, das nach Reduktion des Retinals (NADH/H⁺-abhängige Retinoldehydrogenase) zu Retinol und dessen anschließender Veresterung entsteht. In der Leber wird ein Retinolvorrat gespeichert, der einen mehrmonatigen Bedarf decken kann.

Biochemische Bedeutung

Vitamin A kann in Form von Retinol, Retinal (all-trans und 11 cis) und Retinoat mit jeweils spezifischen Funktionen aktiv werden. Die Umwandlung zwischen Retinol und Retinal erfolgt intrazellulär durch spezifische Dehydrogenasen bzw. cis-trans-Isomerasen. Die Oxidation zur Retinsäure verläuft dagegen irreversibel.

Retinolphosphat gilt als Kofaktor der Retinol-abhängigen Glykoproteinsynthese die in der Haut und vielen Schleimhautzellen abläuft. Es dient als Lipidanker für die wachsenden Kohlenhydratketten. In dieser Funktion ist Retinol unverzichtbar für die Gewährleistung der strukturellen Integrität der Zellmembranen.

Retinoate beeinflussen die Transkription verschiedener Gene über die Interaktion mit zwei unterschiedlichen, zur Steroidrezeptorfamilie gehörenden intrazellulären Rezeptortypen, die in mehreren Isoformen im Zytosol vorliegen.

- Klassischer α -, β -, γ -Retinoidrezeptor (RAR), bildet nach der Anlagerung von all-trans-Retinoat Homodimere
- Retinoat-X-Rezeptor (RXR), wird durch 9-cis-Retinoat aktiviert und bildet u.a. mit Vitamin-D-Rezeptoren und Thyroxin-Rezeptoren aktiven Heterodimere oder auch Heterodimer mit dem Retinoatrezeptor RAR.

Retinoid regulieren auf diese Weise beispielsweise die Expression der Gene der

- PEP-Karboxykinase
- Laminin- und Keratinsynthese
- Apolipoprotein AI
- cAMP-abhängige Proteinkinasen
- EGF und Vitamin-D-Rezeptoren
- Retinolbindungsproteine

Über diese Interaktionen beeinflussen Retinoate zu dem Vorgänge der Embryogenese sowie Differenzierungs-, Wachstums- und Fertilitätsprozesse.

Retinal Photorezeption

später

Pathologie

Vitamin A-Mangel

Vitamin-A-Hypovitaminose, ist wie weltweit häufigste Hypovitaminose. Verursacht eine Mangelversorgung v.a. infolge von Resorptionsstörung. Die Nachtblindheit, **Hemeralopie**, stellt hierbeides früheste und häufigste Symptom dar. Dieser folgt bei einem weiteren Absinken des Vitamin-A-Spiegels eine als **Xerophthalmie**, bezeichnete Verhornungsstörung der Kornea die zur Erblindung führt. Die Störungen der Epithelfunktion an Haut und Schleimhäuten lösen verschiedenen Hyperkeratosen wie z.B. folliculäre Hyperkeratose „Krötenhaut“, aus. Zusätzlich treten bei Heranwachsenden Störungen des Wachstums und der Knochenbildung auf. Eine Umwandlung sekretorischen Epithels verursacht Plattenepithelmetaplasien in Speichel- und Schleimdrüsen des Verdauungstraktes (Diarrhöen).

Vitamin A-Hypervitaminose

Infolge chronischer Überdosierung synthetischer Vitamin-A-Präparate stellen sich Hautschäden wie trockene, raue Haut und folliculäre Keratose ein. Schmerzhaftes Knochen- und Gelenksbeschwerden mit periostale Schwellungen, sowie Schmerzattacken und Haarausfall werden beobachtet. Vitamin-A-Säure wirkt Dose-teratogen.

Pathologie

Vitamin A-Mangel

Vitamin-A-Hypovitaminose, ist wie weltweit häufigste Hypovitaminose. Verursacht eine Mangelversorgung v.a. infolge von Resorptionsstörung. Die Nachtblindheit, **Hemeralopie**, stellt hierbeidasfrüheste und häufigste Symptom dar. Dieser folgt bei einem weiteren Absinken des Vitamin-A-Spiegels eine als **Xerophthalmie**, bezeichnete Verhornungsstörung der Kornea die zur Erblindung führt. Die Störungen der Epithelfunktion an Haut und Schleimhäuten lösen verschiedenen Hyperkeratosen wie z.B. folliculäre Hyperkeratose „Krötenhaut“, aus. Zusätzlich treten bei Heranwachsenden Störungen des Wachstums und der Knochenbildung auf. Eine Umwandlung sekretorischen Epithels verursacht Plattenepithelmetaplasien in Speichel- und Schleimdrüsen des Verdauungstraktes (Diarrhöen).

Vitamin A-Hypervitaminose

Infolge chronischer Überdosierung synthetischer Vitamin-A-Präparate stellen sich Hautschäden wie trockene, raue Haut und folliculäre Keratose ein. Schmerzhaftes Knochen- und Gelenkbeschwerden mit periostale Schwellungen, sowie Schmerzzustände und Haarausfall werden beobachtet. Vitamin-A-Säure wirkt Dose-entgegen.

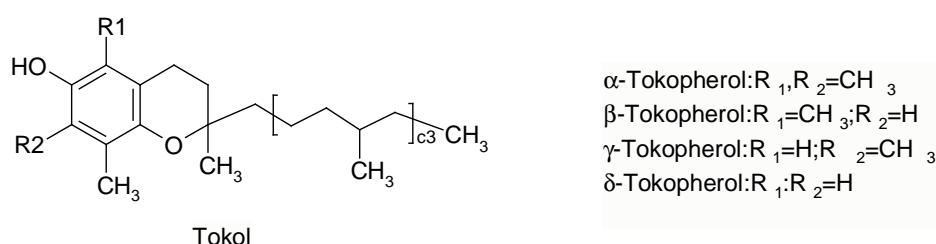
Pharma-Tip

Vitamin-A-Säure, (Retinsäure, Tretinoin), benutzt man therapeutisch aufgrund einer stark Beeinflussung auf Proliferation und Ausdifferenzierung der Epidermis. Diese Eigenschaft bewirkt eine Normalisierung bei Hyperkeratose, u.a. Keratosen. Die Anwendung erfolgt auch in der Behandlung der Akne vulgaris Therapie.

Vitamin E

Tocopherole sind eine Familie pflanzlich synthetisierter, aber auch synthetisch herstellbarer, antioxidativ wirkender Verbindungen. Ihre Bedeutung für den Organismus liegt weniger in der Beteiligung an Syntheseleistungen als vielmehr im Schutz biologischer Membransysteme und anderer oxidationsempfindlicher Systeme (Vitamin A und Sulfhydrylgruppierungen). Kennzeichen für die Tokopherole ist ein Tokol-Grundkörper bestehend aus einem Chromanring und einer lipophilen isoprenoiden Seitenkette. Die einzelnen Tokopherole unterscheiden sich durch die Zahl und Stellung der von Methylgruppen am Chromanring sowie der Länge der isoprenoiden Seitenketten. Für die Wirkung essentiell ist eine Hydroxylgruppe und mindestens eine Methylgruppe am Chromanring.

Abbildung 2: Tokopherole



Täglicher Bedarf

Die Bedarfszahlen für Vitamin E werden von der DGE für den Grundbedarf mit 7 mg/d angegeben. Dieser Bedarfs soll unter dem Einfluss der üblicherweise alimentär zugeführten Linolsäure (14 g)/d auf 12 mg steigen. In Abhängigkeit von der Aufnahme ungesättigter Fettsäuren kann sich der Bedarf weiter erhöhen. Vitamin E wird in hohen Anteilen im Oliven-, Sonnenblumen- und Weizenkeimöl gefunden.

Metabolismus

Resorption

Die Resorption der Tocopherole erfolgt im Zuge der Fettresorption und ist an das Vorhandensein von Gallensäuren gebunden. Tocopherol Ester werden vor der Aufnahme in die Enterozyten hydrolysiert. Die Bioverfügbarkeit im Jejunum liegt zwischen 20-60%.

Transport

Das stark lipophile Vitamin E wird zum Transport aus den Enterozyten in Chylomikronenverpackung gelangt über den Ductus thoracicus in den Blutstrom. In VLDL, LDL und HDL eingebunden erfolgt der Transport der Tocopherole in die Körperperipherie. Die zelluläre Aufnahme ist überwiegend an die Rezeptorvermittelte Endozytose der Lipoproteine geknüpft.

Speicherung

Die bevorzugte Speicherung des Vitamin E erfolgt in der Muskulatur und dem Fettgewebe. Aus diesen Geweben ist es kaum mobilisierbar.

Exkretion

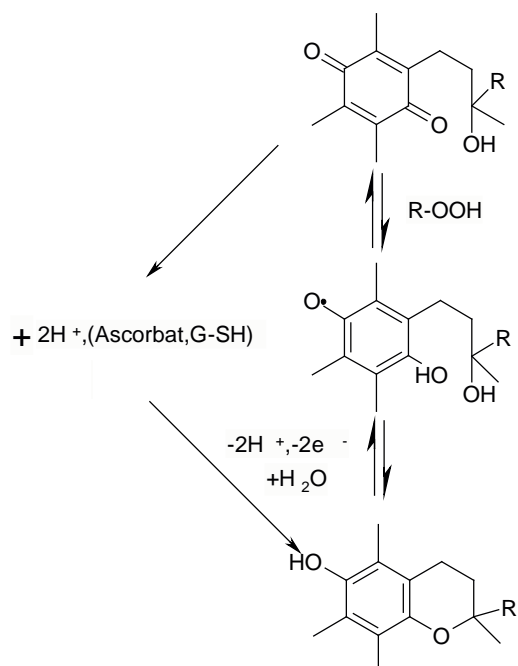
Nach der Oxidation der Tocopherole zu Tocopheronsäure erfolgt deren Ausscheidung im Faeces. Als Glukuronid wird etwa 1% der mit der Nahrung aufgenommenen Tocopherole renale eliminiert.

Biochemische Bedeutung

Die biologische Wirksamkeit der einzelnen Tokopherole wird von der Stellung und Anzahl der Methylgruppe bestimmt und unterscheidet sich von α - > β - > γ - > δ -Tokopherol, im Verhältnis 100:50:20:0 Wirksamkeit[%].

Antioxidative Wirkung-Radikalfänger

Der Chromanring der Tocopherole kann leicht in eine chinoide Form (**Tocochinon**) oxidiert werden. Diese Redoxreaktion verläuft über Ein-Elektronen-Übergänge. Hierdurch sind die lipophilen Tocopherole in der Lage mit organischen Peroxidradikalen (R-OOH) zu reagieren. Von besonderer Bedeutung ist diese Reaktion zum Deaktivieren von Lipohydroperoxid-Radikalen die bei der Oxidation ungesättigter Membranfettsäuren entstehen können.



Die Regeneration des oxidierten Vitamin E erfordert die Anwesenheit von Vitamin C oder Glutathion (red.).

Die antioxidative Wirkung des Vitamin E hemmt außer dem die Oxidation mehrfach ungesättigter Fettsäuren zu den Entzündungsmediatoren der Eikosanoidfamilie.

Pathologie

Vitamin E-Hypovitaminose

Eine spezifische Hypovitaminose des Vitamin E ist bisher nicht beschrieben worden. Allerdings gibt es Hinweise auf Fertilitätsstörungen, neurologische Symptome wie Areflexie und Gangstörungen, Anämie, sowie Augenschäden u.a. durch Makuladegeneration bei Vitamin-E-Mangel.

Ein Vitamin-E-Mangel kann durch Resorptionsstörungen wie einer α - β -Lipoproteinämie und bei Frühgeborenen infolge nicht aufgefüllter Vitamin-E-Speicher auftreten.

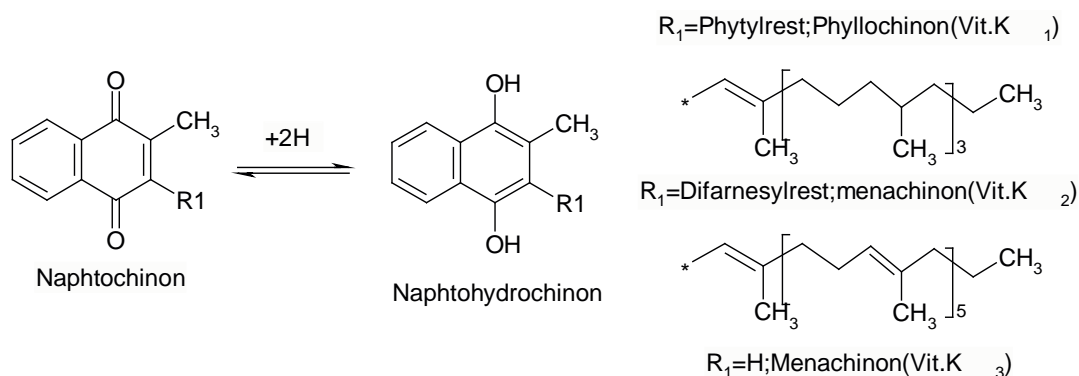
Pharma-Tip

Vitamin-E-Substitution gilt nur bei nachweisbaren Mangelerscheinungen als gesicherte Therapie. Allerdings erhofft man sich bei der hochdosierten Vitamin E-Gabe (800 mg/d) supportive Effekte in der Behandlung degenerativer Gelenk- und Knochenerkrankungen. Hypothetisch ist der Vitamin E-Einsatz, oft in Verbindung mit Vitamin A und Selen als Zellschutzfaktor.

Vitamin K_{1,2}-Phyllochinone

Die als Vitamin K oder antihämorrhagisches Vitamin ursprünglich bezeichneten Phyllochinone Menachinon (aus Fischmehl) und Phytomenadion (aus Allfalfa-Heu) sind in der Pflanzenwelt weit verbreitet. Neben den zwei natürlich vorkommenden Vertretern Vitamin K₁ und K₂ existieren zahlreiche synthetische Vitamin K-Derivate (K₃-K₇). Tierische Organismen sind nicht in der Lage Phyllochinone zu synthetisieren, sind daher auf die Aufnahme mit der Nahrung angewiesen. Bakterien, u.a. Escherichia coli (!) sind in der Lage Vitamin K in großen Mengen zu bilden. Diese Tatsache ist für die Versorgung des menschlichen Organismus mit Vitamin K über die Biosynthesetätigkeit der Darmbakterien von Bedeutung, wenngleich der Beitrag der von den Darmbakterien produzierten Mengen hierzu allein nicht ausreicht.

Abbildung 3: K-Vitamine



K-Vitamine besitzen einen gemeinsamen Grundkörper das 2-Methyl-1,4-Naphthochinon (Menadion), an den unterschiedliche isoprenoide Seitenketten gebunden sind. Für die biologische Wirkung ist die Methylgruppe am C₂ essentiell.

Täglicher Bedarf

Eintäglicher Bedarf an Phyllochinonen liegt bei ca. 1 mg.

Metabolismus

Resorption

Die Resorption der Phyllochinone erfolgt im Zuge der Fettresorption und ist gallensäureabhängig. In der Leber erfolgt eine Farnesylierung nachdem alle vorherigen Seitenketten abgespalten wurden.

Exkretion

Vitamin K wird nach Glukuronidierung zu 50% über die Galle und 20% renal eliminiert.

Biochemische Bedeutung

So weit bisher bekannt besitzen Phyllochinone im menschlichen Stoffwechsel nur eine Aufgabe. Die biologische Wirkform aller K-Vitamine ist das Difarnesyl-naphthochinon, Vitamin K₂. In dieser Form fungiert es als Kofaktor einer Karboxylase die verantwortlich für die Biosynthese von γ -Karboxyglutamylresten in Proteinen ist. Die Substrate dieser Karboxylase werden als Vitamin K-abhängige Proteine (VDP-Proteine) bezeichnet.

Die γ -Karboxyglutamylreste werden für die Bindung von Calciumionen (Osteokalzifizierung), der kalziumassistenten Bindung an saure Matrixproteine und Phospholipide benötigt.

Im Prozess der Blutgerinnung wird die matrixbindende Eigenschaft von γ -Karboxyglutamylresten für eine Konzentrierungsfunktion der frei zirkulierenden Blutgerinnungsfaktoren an der Gefäßwand ausgenutzt. Die Abspaltung des N-terminalen γ -Karboxyglutamats von Prothrombin führt zur Freisetzung des aktiven Thrombins in die Blutbahn.

K-Vitamine dienen somit der

- Biosynthese von Blutgerinnungsfaktoren (II, VI, IX, X)
- Biosynthese der gerinnungshemmenden Proteine C und S
- Biosynthese des für die Kalzifizierung des Knochen benötigten Matrixproteins Osteokalzin
- Biosynthese des Arterioalkalzin in arteriosklerotischen Plaques
- Biosynthese der renalen GLA-Proteine.

Die Hydrochinonform fungiert als Kofaktor bei der Karboxylasereaktion und wird hierbei zu 2,3-Epoxid oxidiert.

1. Naphthochinon + NADPH + H⁺ \Rightarrow NADP⁺ + Naphthohydrochinon
2. Hydrochinon + O₂ + CO₂ + R-H \Rightarrow Naphthochinon-Epoxid + H₂O + R-COOH
3. Naphthochinon-Epoxid + 2G-SH \Rightarrow Naphthochinon + G-S-S-G

Zur Regeneration dienen die Epoxidreduktase und eine NADPH/H⁺-abhängige Chinonreduktase. Die Koenzymfunktion der K-Vitamine wird durch Dikumarole über einen kompetitiven Antagonismus an der Epoxidreduktase und Chinonreduktase gehemmt. Eine Tatsache die man sich beim Einsatz der Dikumarole als gerinnungshemmende Pharmakazunutzemacht.

Pathologie

Vitamin K-Hypovitaminose

Vitamin K-Mangel ist nur auf der Grundlage einer Mangelernährung in Verbindung mit einer antibiotischen Darmsterilisierung oder bei Fettesorptionsstörungen zu erwarten. Charakteristisch ist hierbei eine erhöhte Blutungsneigung infolge des Mangels an Blutgerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X).

Pharma-Tip

Anwendung von Vitamin K-Gaben, Konakion, zur Prophylaxe der Hypoprothrombinämie bei Neugeborenen.

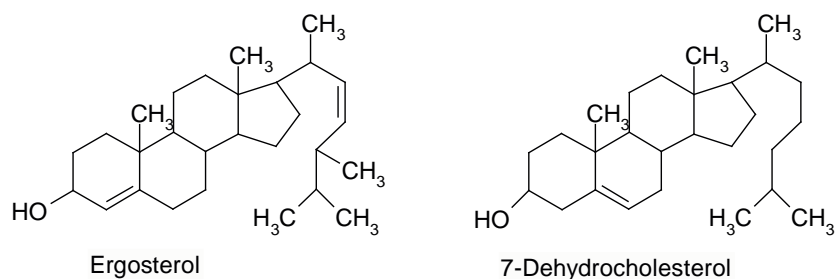
Einsatz von Dikumarolen, z.B. Marcumar als Gerinnungshemmer bei der Thrombose- und Infarktprophylaxe.

Vitamin D-Kalziferol

Unter dem Sammelbegriff Vitamin D (antirachitisches Vitamin) fasst man eine Gruppe fettlöslicher photosensibler Sterinderivate insbesondere

- Ergocalciferol, Vitamin D₂, Provitamin ist das Ergosterol, aus Pflanzen
 - Cholecalciferol, Kalziol/Vitamin D₃, Provitamin ist das 7-Dehydrocholesterol, das in Tieren und Menschen synthetisiert wird
- mit Hormoncharakter zusammen.

Abbildung 4: Ergo- und Cholecalciferol



Das natürliche Vorkommen von Vitamin D₃ beschränkt sich auf tierische Gewebe sowie Leberöl von Fischen (Lebertran) auf Hühner Eier, Milch und Butter.

Aus den oben genannten Provitaminen entsteht durch die Spaltung des B-Ringes des Sterangerüsts Vitamin D₂ und D₃. Nach Hydroxylierungsschritten in der Leber und den Nieren werden die biologisch aktiven 25-Hydroxy- und 1,25-Dihydroxy-Kalziferole gebildet. Limitierend für die Biosynthese ist daher das Angebot von Sonnenlicht an der unbedeckten Haut. Im Allgemeinen wird eine tägliche Bestrahlungsdauer auf Gesicht und Arme als ausreichend angesehen.

Täglicher Bedarf

Die tägliche Zufuhr von Cholecalciferol sollte 0,01 mg betragen.

Metabolismus

Resorption

Die Resorption intestinal angebotenen Vorstufen erfolgt im Zuge der normalen Fettresorption.

Transport

Vitamin D wird im Blut an ein spezifisches Transportprotein, das Vitamin-D-Bindungsprotein (α -Globulin) gebunden und transportiert.

Speicherung

Vitamin D wird in der Leber gespeichert.

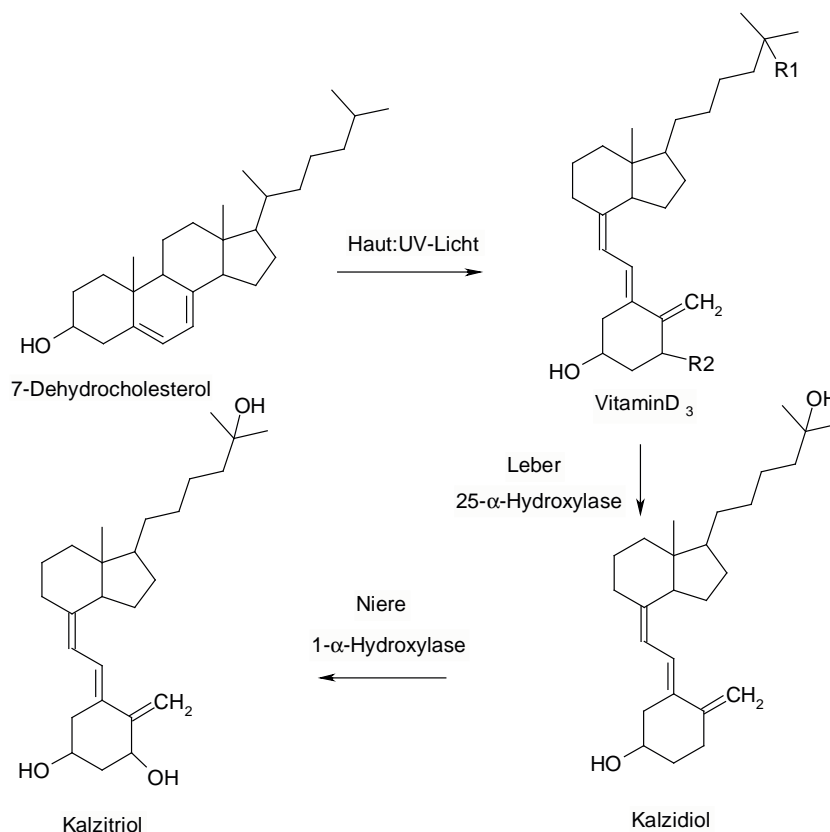
Exkretion

Kalzidiol wird in der Bindung an das Vitamin-D-Bindungsprotein glomerulär filtriert jedoch tubulär reabsorbiert. Die Reabsorption erfolgt nach der Bindung an einen Membranrezeptor der Tubuluszellen dem Megalinrezeptor aus der LDL-Rezeptorfamilie.

Biosynthese

Die für die biologische Aktivierung des Vitamin D benötigten Stoffwechselprozesse können im Körper selbst vorgenommen werden. Das sind die lichtabhängige Aufspaltung des Cholesterankörpers sowie zwei Hydroxylierungen die in Leber und Niere ablaufen.

Abbildung 5: Vitamin D₃-Synthese



Regulation der Biosynthese erfolgt in der Leber über eine einfache Produkt-Hemmung der 1 α -Hydroxylase. Komplexer wird die Synthese des Kalzitriols in der Niere geregelt. Hier kommt der **Genexpression** der 1 α -Hydroxylase durch **Parathormon** (über c-AMP) und einer Repression durch Kalzium, Phosphat und aktiviertem Vitamin D-Rezeptor die entscheidende Rolle zu. Gilt als wichtigster Stimulator der 1 α -Hydroxylase.

Die Nephrozyten verfügen über einen sog. **Kalziumsensor**. Dieser vermittelt bei einem hohen Kalziumgehalt des Plasmas und im Intrazellulärraum eine Drosselung der 1 α -Hydroxylaseaktivität.

Der intrazelluläre **Phosphatspiegel** ist ebenso in der Lage regulierend auf die Kalzitriolsynthese einzuwirken, indem bei sinkendem Phosphatspiegel die Synthese aktiviert wird.

Biochemische Bedeutung

Kalzitriol, (1, 25-Dihydroxy Vit. D₃) beeinflusst vor allem drei Organsysteme, die Knochen, den Darm und die Niere.

Beeinflussung des Kalziumstoffwechsels

Die Auswirkung des Vitamin D auf den Kalziumstoffwechsel lässt sich nur über ein Verständnis der koordinierten Aktion der drei kalziumregulierenden Hormone Parathormon, Calcitonin und Vitamin D verstehen.

Die physiologischen Eigenschaften der D-Vitamine sind prinzipiell vergleichbar. Insofern soll an dieser Stelle vor allem das Vitamin D₂ (Kalziferol) besprochen in seinen zwei Wirkformen besprochen werden.

- 25-Hydroxycholekalziferol, Calcidiol, fördert im Knochen die Osteoblastentätigkeit und damit die Mineralisierung des Knochens durch die Einlagerung von Kalzium und Phosphat.
- 1,25-Dihydroxycholekalziferol, Calcitriol, besitzt neben der Förderung der Mineralisierung einen steigernden Effekt auf die Plasmakonzentration von Kalzium und Phosphat.

Darm: stimuliert Kalzitriol in den Mukosazellen die Transkription eines kalziumbindenden Proteins, Calbindin und einer basolateral lokalisierten Kalzium-ATPase die gemeinsam mit einem elektrogeneren luminalen Kalziumtunnel für eine gesteigerte Kalziumresorption aus dem Dünndarmlumen sorgen. Für die erhöhte Phosphatresorption aus dem Dünndarm wird eine Aktivitätserhöhung des Na/P_i-Symports verantwortlich gemacht. Allgemein löst Kalzitriol Simulation der Proliferation von Mukosazellen aus.

Calbindin ist für die Aufnahme von Kalzium in anderen Zellen wie den β -Zellen des Pankreas erforderlich. Infolge dessen hemmt ein Kalzitriolmangel die Insulinsekretion.

Niere: in Anwesenheit von Parathormon steigert Calcitriol die Phosphat- und Kalziumreabsorption. Calcitriol hemmt die 1 α -Hydroxylase in der Niere und senkt so seine eigene Biosynthese. Calcitriol fördert in hoher Konzentration die 24,25-Hydroxylase und damit einen Alternativweg zur Bildung des hormonell wenig aktiven 24,25-Dihydroxykalziferols.

Nebenschilddrüsen: Hemmung der Biosynthese des Parathormon

Regulation des Serumkalziumspiegels

Die Effekte des Kalzitriols die zur Erhöhung des Kalziumspiegels der Plasma beitragen wurden bereits besprochen. Kalzitriol besitzt zudem einen stabilisierenden Einfluss auf die Erhaltung der Kalziumhomöostase im Blut. In Fall einer Hypokalzämie ist Kalzitriol in der Lage den Kalziumspiegel zu erhöhen und zu einer Stabilisierung beizutragen. Das geschieht über die Induktion einer gesteigerten Demineralisierung des Knochens über die Aktivierung der Osteoklasten. Dieser Effekt wird vermutlich über einen osteoblastischen Stimulus oder eine gesteigerte Differenzierung von Progenitorzellen zu Osteoklasten initiiert. Kalzitriol unterstützt die kalziummobilisierende Wirkung des Parathormons durch Förderung des Kalziumtransports durch die Zellen in den Extrazellulärraum.

Im Gegenzug ist Kalzitriol wiederum in der Lage die Remineralisation zu fördern indem es den Aufbau der Knochenmatrix und die Kalziumeinlagerung stimuliert. Die Wirkungen des Kalzitriols ergeben sich somit im komplexen Zusammenwirken mit weiteren kalziumbeeinflussenden Hormonen wie Parathormon und Kalzitinin und dem aktuellen Kalziumblutspiegel.

Beeinflussung der Transkription

Kalzitriol ist in der Lage über intrazelluläre Rezeptoren der Steroidfamilie die Expression diverser Gene zu regulieren. Unter Zuhilfenahme retinoider Rezeptoren vom Typ RXR wird unter Bildung von Heterodimeren beispielsweise die Expression der Kalbindin-, Osteokalzin-, Osteobindin und Kollagen-Typ I sowie der 24-Hydroxylase gesteigert. Kalzitriol induziert u.a. proliferationsfördernde Gene wie der Ornitindekarboxylase (führt zu erhöhten Polyaminspiegeln).

Sonstige Wirkungen

- Epithel: Stimulation der Epithelzelldifferenzierung
- Erythropoese: Simulation des erythropoetischen Systems
- Immunmodulation durch Calcitriol erfolgt über eine Beeinflussung der Lympho- und Monozyten.

Pathologie

Vitamin D-Hypovitaminose

Klassische Mangelerscheinung ist die als Rachitis (bei Kindern) oder als Osteomalazie (Erwachsene) bekannte Mineralisationsstörung der Knochen. Infolge einer gestörten Mineralisation kommt es zu Bildung weicher, deformierbarer Knochen. Zudem existiert eine negative Kalziumbilanz. Der mit einer Vitamin D-Hypovitaminose häufig einhergehende Hyperparathyreoidismus fördert zusätzlich die progressive Demineralisation.

Vitamin D-Hypervitaminose

Die Vitamin D-Hypervitaminose ähnelt in Erscheinungsbild der Hypovitaminose, da das Überangebot an Calcitriol eine Demineralisation des Knochens verursacht wird. Die Mobilisation des Knochenkalziums bedingt eine Hyperkalzämie mit Kalziumablagerungen im Gewebe (Verkalkung), Hyperurikämie mit dem Auftreten von Kalziumnierensteinen, ferner renale Kalzium- und Phosphatverluste.