



Der Knochen- und Calciumstoffwechsel

Unter dem Calciumstoffwechsel bzw. der Calciumhomöostase versteht man die Vorgänge im Körper, die darauf abzielen, den Calciumspiegel unter anderem im Blut auf einem konstanten Niveau zu halten.¹ Der Knochen fungiert als Calciumspeicher. Durch die Aufnahme von Calcium aus bzw. die Ablagerung von Calcium im Knochen im Zuge des fortlaufenden Knochenumsatzprozesses kann die Calciumkonzentration im Plasma erhöht oder verringert werden. Bei Störungen dieses Prozesses kommt es zu Hypo- oder Hypercalcämie mit entsprechenden gesundheitlichen Folgen.

Der Calciumspiegel im Blut wird durch das Parathormon (PTH) und Calcitonin reguliert. PTH wird in den Nebenschilddrüsen gebildet und ausgeschüttet, wenn der Calciumspiegel zu niedrig ist. Die Erhöhung des Calciumsspiegels durch das Hormon erfolgt über zwei Wege: Zunächst hemmt PTH die Calciumausscheidung über die Niere und stimuliert die Aufnahme von neuem Calcium über den Darm. Normalisiert sich der Calciumwert dadurch nicht, stimuliert PTH die Reifung von Osteozyten im Knochen, wodurch die Knochenresorption erhöht und Calcium freigesetzt wird. Bei einem erhöhten Calciumwert im Plasma schüttet dagegen die Schilddrüse das Hormon Calcitonin aus, welches eine Verringerung der Calciumkonzentration bewirkt.

Die aktive Calciumaufnahme über den Darm wird durch 1,25-Dihydroxy-Vitamin D (auch Calcitriol) reguliert. In der Haut wird mithilfe von UV-Strahlung aus 7-Dehydrocholesterol² das Prävitamin D₃ gebildet, welches dann zu Vitamin D₃ isomerisiert wird. Anschließend erfolgt in der Leber eine Umwandlung zu 25-OH-Vitamin D. In den Nieren reguliert PTH die anschließende Umwandlung von 25-OH-Vitamin D in das biologisch aktive Hormon 1,25-Dihydroxy-Vitamin D, das auf die Epithelzellen des Dünndarms wirkt, um die Calciumaufnahme zu erhöhen. Bei einem hohen Calciumwert wird der PTH-Spiegel gesenkt, wodurch weniger 25-OH-Vitamin D in 1,25-Dihydroxy-Vitamin D umgewandelt wird, was wiederum die Calciumabsorption im Darm verhindert. Bei niedrigem Calciumwert wird die PTH-Produktion gesteigert, wodurch in den Nieren mehr 25-OH-Vitamin D zu 1,25-Dihydroxy-Vitamin D umgewandelt wird, was die Calciumaufnahme im Darm stimuliert.

Was ist Vitamin D?

- Vitamin D ist ein Secosteroid, das in zwei Formen vorkommt (D_2 und D_3).³ Diese unterscheiden sich durch eine Methylgruppe und eine zusätzliche Doppelbindung im Vitamin- D_2 -Molekül.
- Vitamin D_2 wird aus Ergosterin (pflanzliches Sterin) gebildet, Vitamin D_3 hingegen aus 7-Dehydrocholesterol. Beide, D_2 und D_3 , werden in der Leber in 25-OH-Vitamin D umgewandelt (25-OH-Vitamin D_2 bzw. D_3).
- 25-OH-Vitamin D wird am Kohlenstoffatom C-25 und anschließend am C-1 hydroxyliert, wodurch die aktive Form von Vitamin D (1,25-Dihydroxy-Vitamin D) entsteht.

Vitamin-D-Quellen

Sonnenlicht ist für eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung unerlässlich.² In Abhängigkeit der Jahreszeit und Stärke der UV-Strahlung (bedingt durch den Neigungswinkel der Erde) kommt es jedoch zu starken Schwankungen. Daher haben Personen in nördlichen Teilen der Welt häufig sehr niedrige Vitamin-D-Spiegel, insbesondere im Winter. Außerdem können Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor die Fähigkeit der Haut zur Produktion von Vitamin D um bis zu 95% verringern.⁴ Neben der von der UV-Strahlung abhängigen Vitamin-D-Produktion in der Haut gibt es nur wenige Lebensmittel als zusätzliche Quelle für natürliches Vitamin D (z. B. einige Arten Fisch, Pilze und Fischöl).



Messparameter

Bei der Bestimmung des Vitamin-D-Status wird in der Regel der Spiegel des 25-OH-Vitamin D gemessen. Da sowohl Vitamin D_3 als auch Vitamin D_2 Einfluss auf den Vitamin-D-Spiegel haben können, sollte die Testmethode die Metaboliten beider Vitamin-D-Formen gleichermaßen nachweisen, auch wenn die jeweiligen Konzentrationen im Ergebnis nicht separat dargestellt werden. Darüber hinaus wurde in einigen Serumproben, insbesondere von Säuglingen, das Strukturisomer 3-Epi-25-OH-Vitamin D nachgewiesen. Obwohl seine biologische Aktivität im menschlichen Körper noch nicht bestimmt werden konnte, könnte das Vorkommen des Isomers in einer Probe zu potenziellen Messfehlern führen.⁵

Zur klinischen Entscheidungsfindung sollte der Vitamin-D-Status anhand der Konzentration beider Formen des zirkulierenden Vitamin D (25-OH-Vitamin D_2 und D_3) bestimmt werden.

Empfohlene Vitamin-D-Konzentration

Hinsichtlich der optimalen Konzentration von 25-OH-Vitamin D besteht kein allgemeiner Konsens. In jedem Fall sollten sich die Referenzbereiche nicht auf Einzelpopulationen beziehen, sondern auf klinischen Entscheidungswerten beruhen, die für alle Geschlechter und Altersgruppen gelten. Der 25-OH-Vitamin-D-Spiegel kann von vielen Faktoren beeinflusst werden, dazu gehören Ernährung, Sonnenexposition, Jahreszeit, geografischer Aufenthaltsort, Alter, Verwendung von Sonnenschutzmitteln und/oder schützender Kleidung sowie die Hautpigmentierung.^{4, 6-9}

Zusammenfassende Empfehlung zur Bewertung des 25-OH-Vitamin-D-Spiegels:

Vitamin-D-Mangel	< 20 ng/mL	< 50 nmol/L
Unzureichender Vitamin-D-Spiegel	20–30 ng/mL	50–75 nmol/L
Ausreichender Vitamin-D-Spiegel	> 30–100 ng/mL	> 75–250 nmol/L



Nicht skelettbezogene Funktionen von Vitamin D

Neben seiner Bedeutung für die Calciumhomöostase hat Vitamin D noch weitere, nicht skelettbezogene Funktionen, die in verschiedenen Studien untersucht wurden. Dazu gehören unter anderem die Rolle von Vitamin D bei Adipositas und Diabetes sowie bei Sturzprophylaxe, Krebserkrankungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Laut einer umfassenden Untersuchung der Endocrine Society sind trotz umfangreicher Beobachtungsdaten weitere Studien (insbesondere randomisierte und kontrollierte Langzeitstudien) notwendig, um den Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und dem nicht skelettbezogenen gesundheitlichen Nutzen zu belegen.¹⁰

Auswirkungen erhöhter PTH-Spiegel

Ein erhöhter PTH-Spiegel infolge eines Calciummangels stimuliert die Knochenresorption durch die Reifung von Osteoklasten, die die Knochenmatrix abbauen. Dadurch wird das Risiko für Knochenbrüche, Osteopenie und Osteoporose gesteigert. Eine zu hohe PTH-Konzentration kann sich auch auf die Knochenmineralisierung auswirken. Der ebenfalls einhergehende verstärkte Phosphatabbau über die Nieren kann Erkrankungen wie Osteomalazie verursachen. Eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung ist daher wichtig, um einen Calciummangel und einen damit einhergehenden Anstieg des PTH-Spiegels zu vermeiden.



Standardisierung

Vitamin-D-Tests werden seit einigen Jahren viel diskutiert und hinterfragt. Erklären lässt sich das zunehmende Interesse vorrangig durch die alarmierend hohe Prävalenz von Vitamin-D-Mangel weltweit sowie die zunehmende Zahl von Studien, in denen Vitamin-D-Mangel mit verschiedenen nicht knochenbezogenen gesundheitlichen Auswirkungen in Verbindung gebracht wird.

Die starke Zunahme der Vitamin-D-Analysen hat nach Ansicht von Experten auch vermehrt Unterschiede zwischen den Testergebnissen aufgezeigt, die in unterschiedlichen Laboren erzielt wurden. Zahlreiche Berichte belegen, dass die Variabilität der 25-OH-Vitamin-D-Ergebnisse die internationalen Bemühungen zur Entwicklung evidenzbasierter klinischer Leitlinien behindert, weshalb sich viele Organisationen und Wissenschaftler für eine Standardisierung des 25-OH-Vitamin-D-Nachweises aussprechen. In diesem Zuge wurde 2010 das Vitamin D Standardisation Program (VDSP) begründet, das genaue und vergleichbare Messungen der 25-OH-Vitamin-D-Konzentration – unabhängig von Testzeitpunkt, -ort und Laborverfahren – fördern soll, um die klinische Praxis und die öffentliche Gesundheit weltweit zu verbessern.¹¹ Das VDSP ist ein internationales Programm des US-amerikanischen Office of Dietary Supplements der National Institutes of Health (NIH) in Zusammenarbeit mit den Centers for Disease Control and Prevention (CDC), dem National Center for Environmental Health (NCEH), dem National Institute of Standards and Technology (NIST) sowie dem Laboratory for Analytical Chemistry an der Fakultät für Pharmazie der belgischen Universität Gent.

- Bei welcher Konzentration von einem Vitamin-D-Mangel gesprochen werden kann, wird noch diskutiert.
- Widersprüchliche Cut-off-Werte in verschiedenen Leitlinien lassen sich durch abweichende Zielsetzungen erklären.¹² Beispielsweise war es Ziel der Leitlinien der Endocrine Society, Cut-off-Werte für einen Vitamin-D-Mangel festzulegen, um Ärzten Anhaltspunkte zur Behandlung von Patienten mit erhöhtem Risiko für einen solchen Mangel zu liefern.¹³ Der Bericht des Institute of Medicine (IOM) enthält dagegen allgemeine Empfehlungen für eine Mindestkonzentration bei Gesunden.¹⁴
- Obwohl kein Konsens über geeignete Cut-off-Werte für den 25-OH-Vitamin-D-Status besteht, wären Referenzwerte, die auf dem Gesundheitszustand basieren, nach Ansicht vieler führender Experten sinnvoll.
- Die Entwicklung evidenzbasierter Leitlinien für die Diagnose und das Management von mit Vitamin-D-Mangel assoziierten Erkrankungen erfordert eine kombinierte Interpretation der mit unterschiedlichen Analysemethoden in verschiedenen Forschungs- und epidemiologischen Studien ermittelten Daten.
- Viele Organisationen und Wissenschaftler sind sich einig, dass 25-OH-Vitamin-D-Messungen standardisiert werden müssen, was allerdings ausreichend genaue 25-OH-Vitamin-D-Tests voraussetzt, die unabhängig von Zeit, Ort und Methode konstante und akkurate Ergebnisse liefern.

Das VDSP hat folgende Ziele:

- Standardisierung der in nationalen Gesundheitserhebungen gemessenen 25-OH-Vitamin-D-Konzentrationen anhand des Referenzmessverfahrens ID-LCMS/MS
- Beurteilung der Unterschiede in den gemessenen Konzentrationen zwischen standardisierten nationalen Erhebungen
- Ausweitung der Standardisierungsbemühungen von nationalen Erhebungen auf Testhersteller sowie klinische und forschende Labore
- Nutzung der standardisierten Daten in der Patientenversorgung und für Maßnahmen im Bereich der öffentlichen Gesundheit

Immunoassay-Produktportfolio

ELISA		ChLIA	
Produkt	Code	Produkt	Code*
25-Hydroxy Vitamin D ^s	AC-57SF1	25 VitD ^s	IS-2500N/IS-2530N
25-OH Vitamin D	EQ 6411-9601 ^a	1,25 VitD ^{XP}	IS-2000 ^c /IS-2030
1,25 Dihydroxy Vitamin D	AC-62F1	1,25-Dihydroxy Vitamin D	IS-2400 ^d /IS-2430
Intact-PTH	EQ 6421-9601 ^b	Intact PTH	IS-3200/IS-3230

a Validiert in Kombination mit dem EUROIMMUN Analyzer I, EUROIMMUN Analyzer I-2P und dem Sprinter XL (Geräte von EUROIMMUN)

b Validiert in Kombination mit dem EUROIMMUN Analyzer I und EUROIMMUN Analyzer I-2P

c Vollständige On-board-Probenaufreinigung

d Mit vereinfachter Probenaufreinigung ohne biologische Lösungsmittel dank *Immuncapsules*, einer einzigartigen Entwicklung von IDS

* Bei IS-##30 handelt es sich um die zugehörigen Kontrollsets.

Referenzen

1. Brini M, Ottolini D, Cali T, Carafoli E (2013). "Chapter 4. Calcium in Health and Disease". In Sigel A, Helmut RK. Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases. Metal Ions in Life Sciences. 13. Springer. pp. 81–137.
2. Michael F Holick and Tai C Chen. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr 2008; 87 (suppl):1080S–6S.
3. Bruce W Hollis. Measuring 25-hydroxyvitamin D in a clinical environment: challenges and needs. Am J Clin Nutr 2008; 88 (suppl):507S–10S.
4. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64:1165–1168.
5. Phinney KW, Bedner M, Tai SS, Vamathevan VV, Sander LC, Sharpless KE, Wise SA, Yen JH, Schleicher RL, Chaudhary-Webb M, Pfeiffer CM, Betz JM, Coates PM, Picciano MF. Development and certification of a standard reference material for vitamin D metabolites in human serum. Anal Chem 2012; Jan 17; 84(2): 956–962.
6. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2004; 80: 1678S–1688S.
7. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. J Clin Endocrinol Metab 1988;67: 373–378.
8. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D and solar ultraviolet. Lancet 1989; ii:1104–1105.
9. Salih FM. Effect of clothing varieties on solar photosynthesis of previtamin D3: an in vitro study. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2004; 20: 53–58.
10. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JAE, Murad MH, Kovacs CS. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. Endocrine Reviews 2012; 33: 456–492.
11. Sempos CT, Vesper HW et al. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 2012 Apr; 72(Suppl 243):32–40.
12. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Manson JE, Mayne ST, Ross AC, Shapses SA, Taylor CL. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Apr;97(4):1146–52.
13. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jul;96(7):1911–30.
14. IOM (Institute of Medicine) 2011 Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press.

Kontakt



immundiagnostic systems

+44 191 519-6155

www.idsplc.com

Folgen Sie uns!

Hauptsitz

Immudiagnostic Systems
10 Didcot Way, Boldon Business Park
Boldon, Tyne & Wear, NE35 9PD,
Vereinigtes Königreich

Tel: +44 191 519-0660
Fax: +44 191 519-0760

IDS Deutschland

Herriotstraße 1
60528 Frankfurt
Deutschland

Tel: +49 69 26019-0940
Fax: +49 69 26019-0949

EUROIMMUN



+49 451 2032-0

www.euroimmun.de

Folgen Sie uns!

Hauptsitz

EUROIMMUN Labordiagnostika AG
Seekamp 31
23560 Lübeck
Deutschland

Tel: +49 451 2032-0
Fax: +49 451 2032-100