

Serum-Vitamin-A-Bestimmungen und ihre Aussagekraft zum Vitamin-A-Status

Th. Gerlach, H. K. Biesalski und K. H. Bässler

Physiologisch-Chemisches Institut II, Universität Mainz

Zusammenfassung: Wie viele Arbeiten über den Vitamin-A-Metabolismus und Retinol-Serumhomöostase zeigten, unterliegt die Retinol-Serum-Konzentration im physiologischen Bereich der Leberreserven (20–300 µg/g Leber) einer strengen Regulation. Daher gibt der Serumspiegel nur bei einem extremen Mangel oder bei Übersättigung mit Vitamin A Auskunft über die Speichervorkommen. Im Grenzbe- reich, dem marginalen Mangel, kommt es aber schon zur Schädigung peripherer Gewebe, bevor sich der Retinol-Serumspiegel verändert. Auch bei beginnender Hypervitaminose A zeigen sich Veränderungen im Serumspiegel erst zu einem späteren Zeitpunkt. Daher ist die Bestimmung des Vitamin-A-Serumspiegels kein guter Indikator für den Vitamin-A-Status und die Beurteilung der Notwendigkeit einer Substitution.

Summary: As demonstrated in the literature on vitamin A metabolism and homeostasis of retinol in serum, the concentration of retinol in serum is regulated very exactly if the liver stores are within the physiological range (20–300 µg/g liver). Therefore, the serum level indicates the status of vitamin A storage only if there is an extreme depletion or overconsumption of vitamin A. At marginal depletion, however, there is damage to peripheral tissue before changes in the vitamin A level in serum occur. At the beginning of hypervitaminosis A, changes in the level of vitamin A in serum also occur later. Therefore, the determination of vitamin A in serum gives no information on the adequacy of liver reserves for judging the necessity of a substitution.

Schlüsselwörter: Retinol, Vitamin-A-Status, Vitamin-A-Serumbestimmung, Hypervitaminose A, Hypovitaminose A

Key words: retinol; vitamin A status; vitamin A serum determination; hypervitaminosis A

Einleitung

Vitamin A als ein essentieller Nahrungsbestandteil hat in den letzten Jahren zunehmendes Interesse in der experimentellen Forschung und klinischen Anwendung gefunden. Dies nicht zuletzt, da das Spektrum der den Vitamin-A-Derivaten zuzusprechenden Funktionen durch neuere Forschungsergebnisse immer größer wurde. Dazu gehören insbesondere die unterschiedlichen Wirkungsweisen der einzelnen Verbindungen (Retinsäure, Retinol, Retinylester) auf Transformation, Differenzierung

und Proliferation normaler und neoplastisch veränderter Zellen (1, 2). Daraus erklärt sich, weshalb der Vitamin-A-Mangel eine so vielfältige Symptomatik aufweist, bei der in Abhängigkeit von der Dauer des Mangels unterschiedliche Organe und Gewebe verschieden stark betroffen sein können. So ist z. B. die Schleimhaut des Respirationsepithels bereits bei einem kurzfristigen oder marginalen Vitamin-A-Defizit betroffen (Zilienvorlust, Plattenepithelmetaplasie) (3, 4). Die typisch klinischen Symptome (Hemeralopie, Bitotsche Flecken, Xerophthalmie) (5) treten hingegen erst bei länger bestehendem, d. h. chronischem Vitamin-A-Mangel auf. Während sich die Diagnose des chronischen Vitamin-A-Mangels bereits aus der klinischen Symptomatik ergibt, kann sich der marginale Mangel der Diagnostik und damit einer frühzeitigen Therapie entziehen. Auch in der Therapie verschiedener nicht ursächlich durch Vitamin A verursachter Erkrankungen (Hauterkrankungen und der Krebstherapie) macht man sich das breite Wirkspektrum verschiedener Vitamin-A-Derivate zunutze (6).

Ein entscheidendes Problem bei der Anwendung von Vitamin A besteht aber in der Schwierigkeit der Beurteilung des Vitamin-A-Status, sei es bei der Diagnose eines Vitamin-A-Mangels, einer Hypervitaminose oder des „Normalzustandes“. Hierzu wird in der Regel die Serumretinolkonzentration herangezogen.

Vitamin-A-Serumhomöostase

Betrachtet man die Verteilung der verschiedenen Vitamin-A-Verbindungen im Organismus, so zeigt sich, daß die Leber als das Hauptspeicherorgan von Vitamin A etwa 90 % des gesamten Vitamin A des Organismus in Form von Retinylestern gespeichert hat (7). Etwa 9 % findet man in peripheren Geweben und 1 % der gesamten Körperreserven im Serum in Form von Retinol (8). Unter physiologischen Bedingungen ist die Hauptform des Vitamin A im Blut Retinol als 1:1:1 molarer Komplex mit RBP (retinolbindendes Protein) und Transthyretin (TTR) gebunden und macht etwa 90 % des Vitamin A im Blut aus.

Retinylester, die nach der Resorption, Spaltung und Neuveresterung zusammen mit den Chylomikronen von der Darmmukosa zur Leber oder auch zusammen mit anderen Low-density-Lipoproteinen transportiert werden, finden sich zu nur etwa 8 % im Serum.

Retinsäure und andere polare Metaboliten kommen hingegen normalerweise nur in sehr geringen Mengen im Blut vor (8). In der Leber werden die Retinylester zusammen mit den Chylomikronen aufgenommen (9), hydrolysiert (10), neuverestert und eingespeichert.

Die Vorstellung der Speicherung von Vitamin A in der Leber als ein Zweikompartimentssystem mit einem Kurzzeitspeicher im Hepatozyten und einem Langzeitspeicher in der Stellatumzelle, wie in den Arbeiten von Hendriks (11), Periquet (12), Blomhoff (13, 14) dargelegt, erscheint hierbei sehr schlüssig.

Die Freisetzung von Vitamin A aus den Leberspeichern erfolgt nach Hydrolyse der Retinylester und Bindung des Retinol an das retinolbindende Protein (apo-RBP), welches dann als holo-RBP die Leber verläßt. Dieser 1:1-molare Komplex wird dann im Serum an Transthyretin gebun-

den und zu den Zielgeweben transportiert. Die Aufnahme in die Zielgewebe erfolgt rezeptorvermittelt, wobei RBP eine bedeutende Rolle spielt (15, 16).

Wie Arbeiten verschiedener Arbeitsgruppen zeigten, unterliegt die Retinol-Serumkonzentration einer Regulation, so daß Retinol normalerweise im Serum nur in einem eng begrenzten Konzentrationsbereich anzutreffen ist, obgleich Geschlecht, Hormone, Alter und Jahreszeiten zu einer begrenzten Variabilität beitragen. Die Freisetzung aus den Leberspeichern und die Aufnahme in die peripheren Vitamin A benötigenden Gewebe muß, um eine geregelte Homöostase und Versorgung der Targetgewebe zu gewährleisten, exakt geregelt sein.

Denkbar sind einige Angriffspunkte für eine Regulation

1. Die Retinylpalmitathydrolase, die durch ihre geregelte Aktivität die Freisetzung der in Lipiddropfen gespeicherten Retinylester je nach Bedarf entweder fördert oder vermindert.

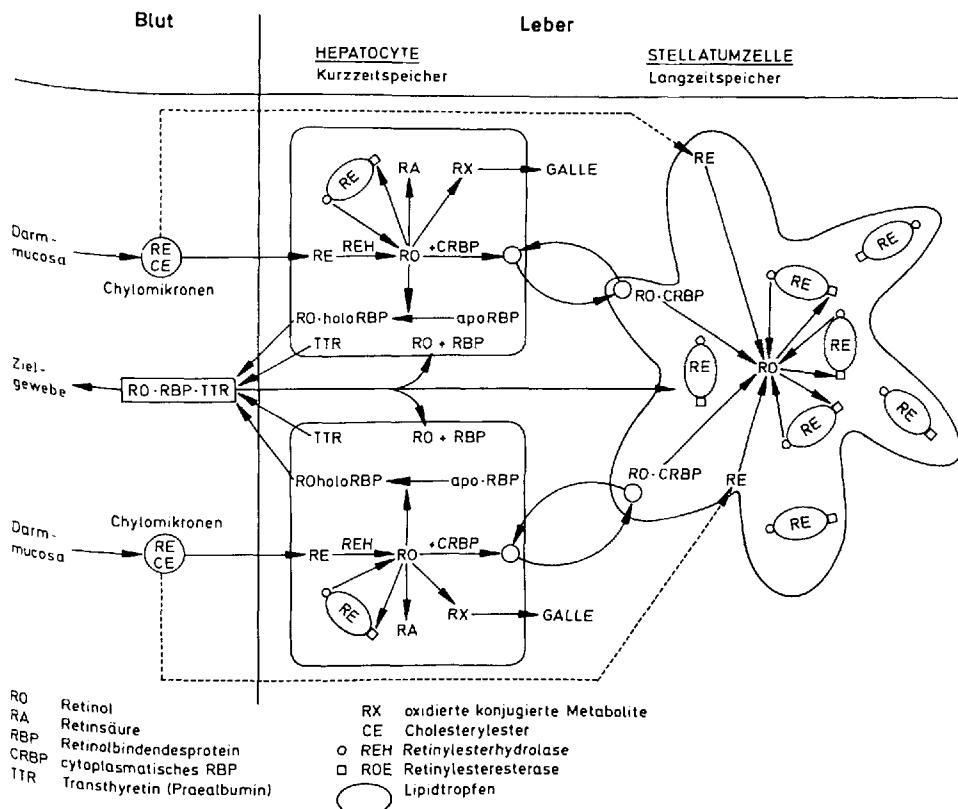


Abb. 1. Zweikompartimentssystem der Leberspeicherung (modifiziert nach Olson), bestehend aus der Hepatozyte als Kurzzeitspeicher und der Stellatumzelle als Langzeitspeicher. Der Transport des Vitamin A von einem Kompartiment in das andere erfolgt gebunden an ein intrazytoplasmatisches Bindeprotein.

Hierdurch würde nur so viel Retinol freigesetzt, wie zur Ausschleusung und Versorgung der Gewebe benötigt wird und dadurch auch zusammen mit der Acyl-CoA:Acyltransferase (Reveresterung) die intrahepatische, aber auch Serumretinolkonzentration reguliert.

2. Die Bereitstellung und damit auch Synthese von RBP, denn Retinol wird überwiegend nur an RBP gebunden aus der Leber ausgeschleust.
3. Ein intensives Recycling von RBP-Retinol zwischen Blut, Zielgeweben und Leber (17). Die Tatsache, daß etwa 80 % des zu den Zielgeweben transportierten Retinol-RBP zurück zur Leber gelangt (18, 19), und die relativ kurze Halbwertszeit (11–12 Stunden) von Plasma-RBP (20, 21) sprechen für eine dynamische homöostatische Kontrolle.

Unklar ist aber, wie diese einzelnen Prozesse geregelt und inwieweit sie von dem peripheren Bedarf an Vitamin A durch ein hypothetisches Signal beeinflußt werden können. Dies wird in der unter anderem von Wolf (2) diskutierten Signalhypothese dargelegt, indem bei Vitamin-A-Bedarf in den peripheren Geweben von diesen ein Signal an die Leber ausgeht und daraufhin Retinol-RBP ausgeschleust wird. Die Wahrscheinlichkeit, daß die Freisetzung des RBP-Retinol-Komplexes aus der Leber vom Bedarf der extrahepatischen Gewebe abhängt, ergibt sich aus den Untersuchungen der Arbeitsgruppe Underwood. Diese konnten an verschiedenen Modellversuchen mit Ratten bei unterschiedlicher Vitamin-A-Versorgung zeigen, daß z. B. durch oral zugeführte Retinsäure die Retinolmobilisierung reduziert wird (22).

Die Autoren schlossen, daß nicht die apo-RBP-Synthese, sondern die Aktivierung oder Hemmung der Palmitathydrolase den regulierenden Schritt darstellt. Bei den weiteren Untersuchungen zeigte sich, daß die Plasmaretinolwerte in einem weiten Bereich homöostatisch konstant gehalten werden und erst langsam absinken, wenn die Leberspeicher unter 10 µg Retinol/g Leber entleert werden (23). Damit aber ist der Normalbereich der Speicherkapazität der Leber (20–300 µg/g Leber (8)) deutlich unterschritten und die Versorgung der peripheren Gewebe deutlich eingeschränkt (24, 25).

Der *Vitamin-A-Status* ist das zeitliche Produkt aus dem Zusammenspiel von vielen dynamischen Prozessen, bestehend aus Aufnahme, Speicherung, Mobilisierung, Verwertung und Exkretion.

Dabei entscheiden die Leberspeicher und ihre verfügbare Kapazität in Abhängigkeit von der Zufuhr über die Entwicklung einer Hypo- oder Hypervitaminose A.

Der Zeitraum bis zur Entleerung oder Sättigung der Leberspeicher ist aber abhängig vom Stand der Leberspeicher zu Beginn und von Faktoren, die die Verfügbarkeit von Vitamin A erhöhen oder vermindern und die Effektivität des Vitamin-A-Stoffwechsels beeinflussen (Östrogen, Retinsäure, Corticoide, Zink, usw.) (26). Biochemische und klinische Anzeichen eines Mangels oder toxischer Vitamin-A-Werte zeigen sich aber erst, wenn die Leberreserven bis zu einem kritischen Punkt entleert oder gesättigt sind (26).

Bewegen sich die Leberreserven im normalen physiologischen Bereich (20–300 µg/g Leber (8)), ist der Serumretinolspiegel homöostatisch reguliert und gibt keine Auskunft über den Vitamin-A-Status des Gesamtorganismus. Der normale Plasmawert an Retinol bei gesunden Erwachsenen

beträgt dann etwa 60 µg/dl bei Männern und 50 µg/dl bei Frauen (8, 27). Fallen hingegen bei mangelnder Vitamin-A-Zufuhr die Leberreserven unter 10 µg/g ab, so zeigt sich der beginnende Mangel nun auch in einem Absinken der Retinolserumwerte.

Spätestens zu diesem Zeitpunkt sind die auch in den peripheren Vitamin-A-abhängigen Geweben wie Trachea, Lunge, Zunge, Auge und Keimdrüsen vorkommenden Vitamin-A-Speicher (28, 29) weitgehend entleert, und damit steht Vitamin A für die strukturelle Integrität dieser Gewebe nicht mehr ausreichend zur Verfügung (3, 30, 4, 24). Die Abbildungen 2 und 3 (3, 32, 31) verdeutlichen die Veränderung des Respirationsepithels während Vitamin-A-Depletierung, in Abhängigkeit von Plasmaspiegel und Leberspeichern bei Ratten und Meerschweinchen. Hierbei wird deutlich, daß ein Verlust von Zilien zu einem Zeitpunkt gering reduzierter Plasmaspiegel, bei bereits weitgehend entleerter Leber und Erreichen des Gewichtsplateaus bei Ratten auftritt. Bei Meerschweinchen hingegen ist keine vollständige Depletierung der Leber bei Auftreten des Zilienverlustes eingetreten. Die squamöse Metaplasie ist hingegen erst bei weiterem Absinken der Plasmaspiegel und nahezu vollständiger Entleerung der Leberspeicher als Folge weiter verringelter peripherer Verfügbarkeit des Vitamins nachweisbar.

Green und Mitarbeiter (33) konnten kürzlich eindrucksvoll zeigen, daß Ratten mit marginalem Mangel (43 µg Gesamt-Vitamin-A/Leber) gegenüber Tieren mit hoher Vitamin-A-Versorgung (985 µg Gesamt-Vitamin-A/Leber) identische Serumretinolwerte aufwiesen.

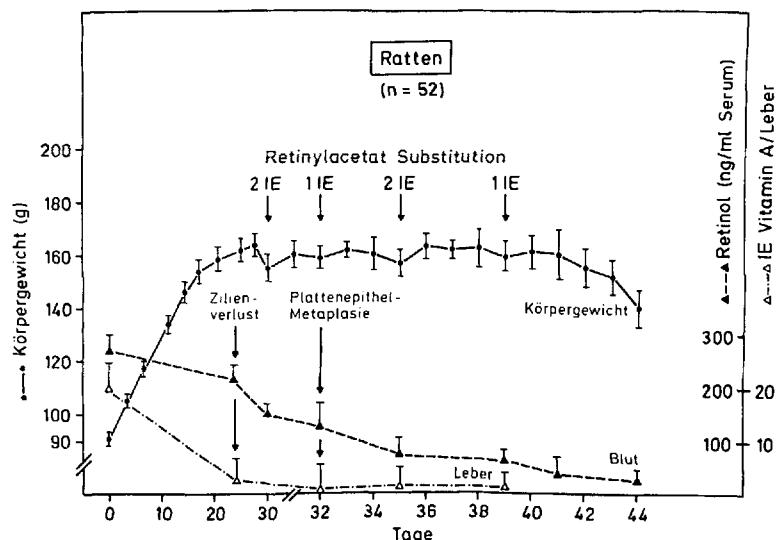


Abb. 2. Zeitlicher Verlauf von Körpergewicht, Serumretinol und Retinylestern in der Leber während Vitamin-A-Depletierung bei Ratten. Zusammenhang zwischen Leber- und Serumwerten und Zeitpunkt des Zilienverlustes und Auftreten der squamösen Metaplasie. (Nach Erreichen des Gewichtsplateaus muß leicht substituiert werden, da ansonsten die Tiere in kurzer Zeit sterben.)

Dabei beeinflußt der Grad der Vitamin-A-Versorgung nicht nur die Leberspeicher und Serumwerte an Vitamin A, sondern auch die Vitamin-A-Utilisation (34, 35).

Die Ursache für das Mißverhältnis Serumretinol zu Leberspeicher an Vitamin A bei Mangelernährung (Konstanz der Serumretinolwerte bei fast vollständig entleerten Leberspeichern) kann aber auch durch die Beobachtung erklärt werden, daß bei niedrigen Leberspeichern das mit der Nahrung zugeführte Vitamin A länger im Plasma zirkuliert (2). Bei ausreichender Versorgung nimmt die Verweildauer jedoch deutlich ab (33). Dabei wird das Ausmaß der Utilisation durch Entleerung der Speicher konstant gehalten und zunächst nicht reduziert, bis es wegen weitgehender Entleerung der Speicher zu einem Abfall des Plasmaspiegels kommt (36).

Dies bedeutet jedoch, daß sich der marginale Mangel einer Diagnostik entzieht und der Plasmaspiegel keine Auskunft über ein zu erwartendes Defizit nach Depletierung der Leber liefert. Dann aber ist eine Schädigung peripherer Gewebe bereits mit hoher Wahrscheinlichkeit eingetreten, da die periphere Verfügbarkeit des Vitamins eingeschränkt ist. Erst bei nahezu vollständiger Entspeicherung und verminderter Zufuhr kommt es zu einem starken Absinken der Serumwerte und zu klinisch faßbarer Symptomatik. Da aber neuere Untersuchungen gezeigt haben, daß bereits der marginale Vitamin-A-Mangel zu morphologischen Veränderungen vor allem im Bereich der Schleimhäute und hier besonders des Respirationsepithels (24, 25, 3, 31) führen kann, kommt der Abfall des Serumretinol-

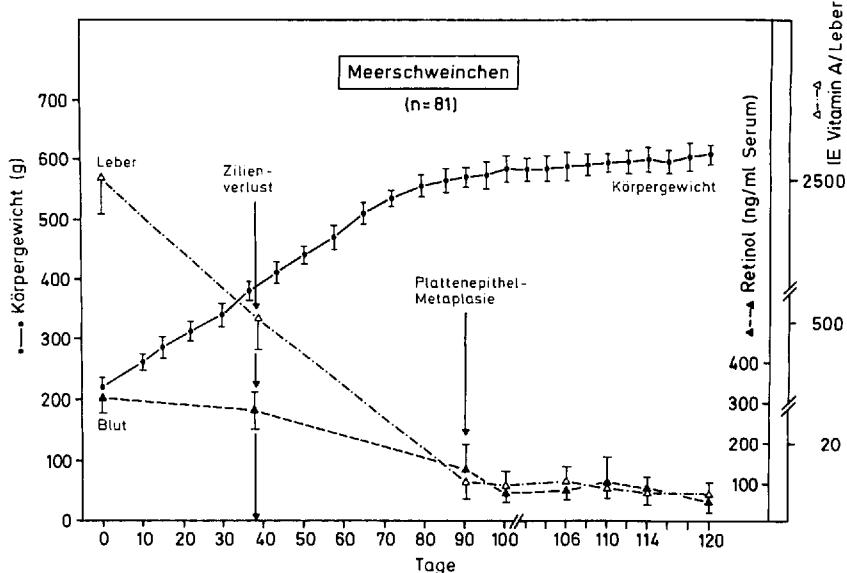


Abb. 3. Zeitlicher Verlauf von Körpergewicht, Serumretinol und Retinylestern in der Leber während Vitamin-A-Depletierung bei Meerschweinchen. Zusammenhang zwischen Leber- und Serumwerten und Zeitpunkt des Zilienvorstosses und Auftreten der squamösen Metaplasie. (Im Gegensatz zu den Ratten ist hier eine Substitution nicht notwendig.)

spiegels als Indikator für solche Veränderungen zu spät. Unterstellt man eine suboptimale Zufuhr an Vitamin A mit der Nahrung, so kann sich ein marginaler Mangel über längere Zeit einer Diagnostik entziehen. Dasselbe gilt allerdings auch für den umgekehrten Fall einer übernormalen Zufuhr, obgleich eine leichte Hypervitaminose A bei weitem keinen solchen Krankheitswert hat wie die Folge eines marginalen Vitamin-A-Mangels.

In einer umfangreichen Literaturstudie hat Bauernfeind (37) deutlich gemacht, daß die chronische Hypervitaminose A beim gesunden Erwachsenen erst bei langfristiger Zufuhr von mehr als 45 000 IE/Tag über mehrere Jahre resultiert. Die akute Hypervitaminose A ist bei einmaliger Gabe von 2-5 Mill. IE und bei Kindern bei $\geq 100\,000$ IEA zu erwarten. Dabei kommt es zu deutlichen Nebenwirkungen (bisher seit 1850 etwa 200 Beschreibungen), wenn die oben angegebenen Werte langfristig überschritten werden. Diese Nebenwirkungen sind nach Absetzen der Substitution voll reversibel. Erst wenn bei länger andauernder hoher Zufuhr von Vitamin A die Leberspeicher gesättigt sind und die zugeführte Menge die Aufnahmekapazität weit überschreitet, äußert sich dies in einem Anstieg des Vitamin-A-Plasmawertes (38). Der größte Anteil dieses Anstiegs besteht jedoch aus lipoproteingebundenen Retinylestern. Diese Zunahme der Retinylester im Blut kann als Anzeichen einer bestehenden Hypervitaminose gewertet werden und ist leicht erkennbar, da Retinylester normalerweise nur in geringem Maße im Blut vorkommen. Wie ein randomisierter Versuch von Willet et al. (39) mit normal ernährten Frauen zeigte, hat eine tägliche Zufuhr von 10 000 IE Retinylpalmitat nur geringen Einfluß auf die Konzentration an Retinol im Blut. Bei einer Zufuhr von bis zu 200 000 IEA/m² Körperoberfläche bei Erwachsenen über 12 Tage fand sich zwar eine deutliche Erhöhung der Retinylester im Plasma, die Retinolwerte verändern sich jedoch kaum (40). Daher ist der Serum-Vitamin-A-Spiegel kein verlässliches Kriterium zur Beurteilung des Vitamin-A-Bedarfs des Gesamtorganismus, vor allem der peripheren abhängigen Gewebe. Nur bei sehr hohem oder extrem niedrigem (chronischem Mangel) Vitamin-A-Status sind sinnvolle Aussagen möglich (41, 42).

Aussagekraft des Serumretinolspiegels bei verschiedenen Erkrankungen und Fehlernährung

1 Bei Proteinmangel-Ernährung

Aufgrund eines Proteinmangels kommt es zu Störungen der Proteinsynthese und damit zu einer verringerten Verfügbarkeit von retinol-bindendem Protein. Dies führt auch bei ausreichendem Angebot und sogar Anreicherung von Vitamin A in der Leber zu einer verringerten Ausschleusung von Retinol aus der Leber. Hierdurch kommt es zu einem Abfallen des Serumretinol- und RBP-Spiegels, und das in der Leber gespeicherte Vitamin A kann für die peripheren Gewebe nicht nutzbar gemacht werden (43, 44, 45). Auch hier kommt es zu den bekannten Mangelerscheinungen bei den Vitamin A benötigenden Geweben, da ohne RBP eine Ausschleusung des Retinols aus der Leber nicht möglich ist und es somit nicht zu den Geweben gelangen kann.

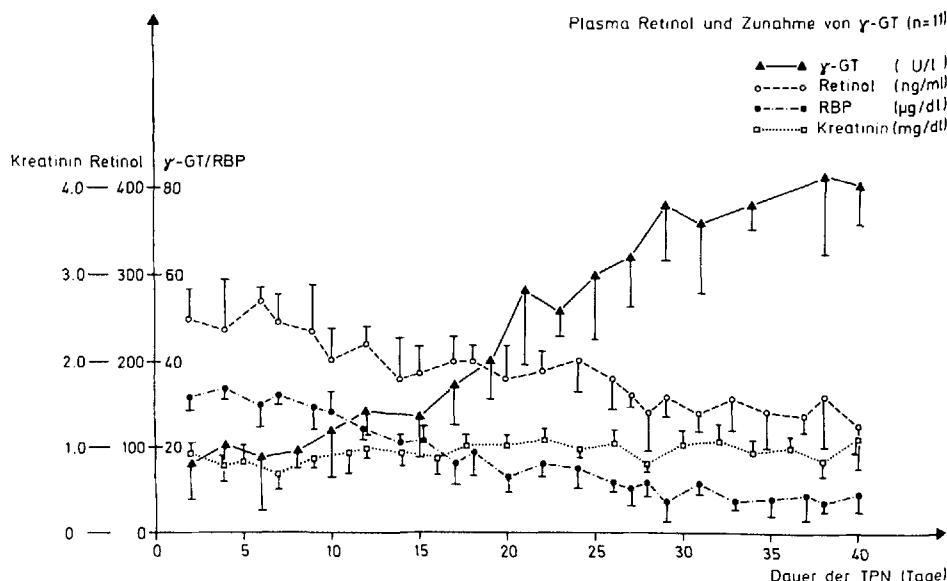


Abb. 4. Trotz zweimal wöchentlicher Substitution (Multibionta) kommt es bei dieser Untersuchung langzeitparenteral ernährter Patienten zu einem Abfall der Serumretinolwerte. Gamma-GT zeigt eine streng negative Korrelation zu Retinol und RBP. Infolge einer eingeschränkten Leberfunktion und dadurch verminderter RBP-Synthese kommt es zu einer verminderten Retinolausschleusung aus der Leber.

Das Abfallen des Serumretinolspiegels kann in diesem Falle als eine mangelnde Zufuhr durch die Nahrung fehlgedeutet werden. Aber eine orale Aufnahme von Vitamin A führt in diesem Falle zu keiner Erhöhung des Serumspiegels und verbesserten Versorgung peripherer Gewebe.

2 Bei alkoholischen Lebererkrankungen, Leberzirrhose und Hepatitis

Bei Patienten mit Erkrankungen der Leber sind die Plasma-Vitamin-A- und RBP-Spiegel häufig erniedrigt (46) und daher oft mit den klinischen Symptomen eines Vitamin-A-Mangels verbunden. Smith und Goodman (47) zeigten in ihrer umfangreichen Studie, daß die Plasmawerte von Vitamin A, RBP und TTR bei Zirrhose, chronischer aktiver und akuter Virus-Hepatitis signifikant erniedrigt waren. Im biotischen Material betroffener Patienten konnten wiederholt niedrigere, aber innerhalb des Normalbereiches liegende Vitamin-A-Speicher gemessen werden. Es wird vermutet, daß der geringere Serumspiegel durch eine geringere Synthese und/oder eine gestörte Ausschleusung von RBP bedingt ist. Bei chronischer Alkoholzufuhr bei Ratten konnten in einer anderen Studie hingegen erniedrigte Vitamin-A-Leberwerte bei gleichzeitig erhöhten Serumwerten an Retinol (48, 49) festgestellt werden. Bei leichter Leberzellstoffwechselstörung (Fettleber) nach chronischer Alkoholzufuhr (50, 51) konnten bei Menschen normale Retinolplasmawerte bei fast entspeicherter Leber

gefunden werden. Mobarhan et al. (52) haben gezeigt, daß chronischer Alkoholkonsum langfristig nicht nur zu einer Entleerung der zentralen (Leber), sondern auch peripheren Vitamin-A-Speicher führt. Auch hier sind Rückschlüsse auf den Vitamin-A-Status aufgrund der Serumwerte ohne große Aussagekraft. Eine Abhängigkeit der Retinolplasmawerte von der Leberzellstoffwechselstörung zeigt sich bei der Untersuchung langzeitparenteralernährter Patienten, wo der Abfall der Serumretinol- und RBP-Werte mit dem Anstieg der Gamma-GT signifikant korreliert (30). Trotz zweimal wöchentlicher Substitution (Multibionta) mit Vitamin A sinken die Serumretinolwerte ab, bleiben jedoch im unteren Grenzbereich der Normalwerte.

3 Bei Nierenerkrankungen

Die Niere, die neben der Leber auch als Speicherorgan betrachtet werden kann (9, 20), nimmt eine bedeutende Menge des zirkulierenden Vitamin A nach glomerulärer Filtration durch tubuläre Reabsorption wieder

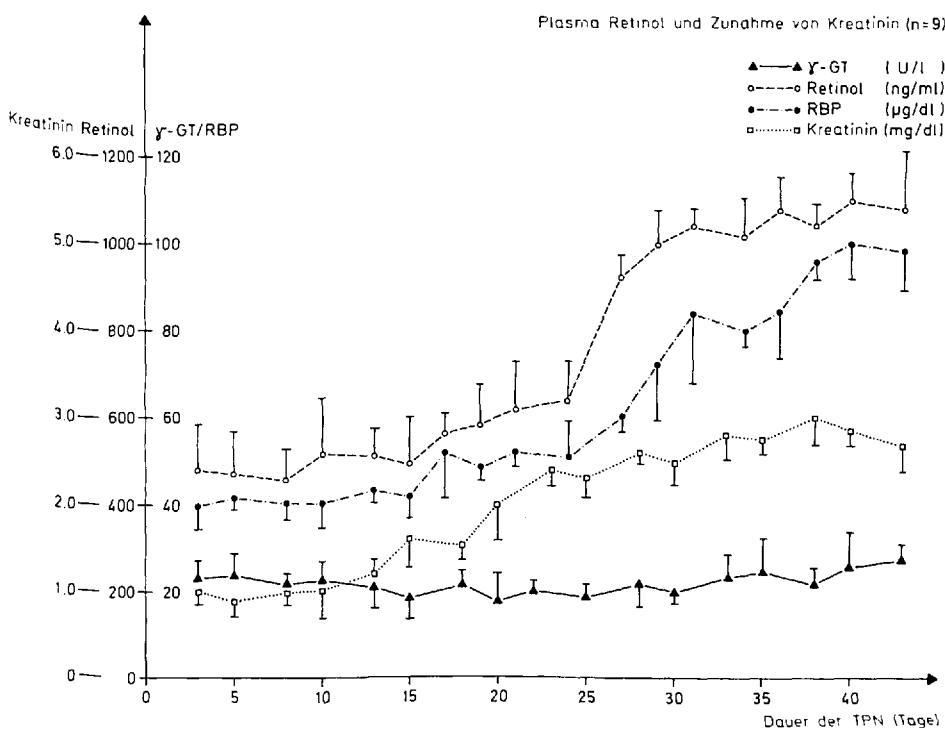


Abb. 5. Durch Störung der Ausscheidungsfunktion kommt es bei diesen langzeitparenteral ernährten, niereninsuffizienten Patienten zu einem Anstieg der Serumretinolkonzentration, die eng mit der Serumkreatininkonzentration korreliert ist. Die RBP-Konzentration zeigt zwar ebenfalls eine Zunahme, die jedoch hinter den Retinolwerten zurückbleibt, was auf das vermehrte Auftreten von freiem Retinol im Serum schließen läßt.

auf (15). Gleichzeitig spielt sie eine bedeutende Rolle im Katabolismus des RBP (53). Deutlich erhöhte Vitamin-A-Serumspiegel beobachtet man bei dialysierten und nichtdialysierten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (47, 54). Neben der erhöhten Konzentration an Retinol im Serum finden sich auch erhöhte Gewebskonzentrationen in der Haut und in der Leber.

Untersuchungen bei langzeitparenteralernährten, niereninsuffizienten Patienten haben ergeben, daß der Anstieg der Serumretinolkonzentration eng mit der Serumkreatininkonzentration korreliert. Die RBP-Konzentration zeigt zwar ebenfalls eine Zunahme, die jedoch im Bereich höherer Kreatininwerte ($> 3 \text{ mg/dl}$) hinter den Retinolwerten zurückbleibt. Daher kann davon ausgegangen werden, daß mit fortschreitender Störung der Ausscheidungsfunktion zunehmend freies Retinol (Abnahme des RBP) im Serum vorliegt.

Welche Möglichkeiten der eindeutigeren Beurteilung des Vitamin-A-Status bieten sich an?

1 Leberbiopsie

Die Leberbiopsie erlaubt von allen zur Verfügung stehenden Methoden die eindeutigste Aussage, ist aber auch gleichzeitig die Methode, die verständlicherweise am seltensten angewendet werden kann.

2 Belastungstest

Bei dieser von der Arbeitsgruppe Loerch und Underwood (23, 55, 52) entwickelten Methode wird indirekt ein subklinischer Vitamin-A-Mangel festgestellt. Hierbei wird die Zunahme des Retinolplasmaspiegels über 5 Stunden nach Gabe einer geringen Dosis von Vitamin A (450 µg) gemessen. Der Anstieg des Serumspiegels im Vergleich zum Wert vor Vitamin-A-Gabe erlaubt indirekt Rückschlüsse auf die Leberreserven. Dieser Anstieg des Serumspiegels ist darauf zurückzuführen, daß bei Vitamin-A-Mangel die Abgabe von RBP aus der Leber vermindert ist, wodurch es zu einer Anreicherung von RBP in der Leber kommt (56, 16). Bei Zufuhr von Vitamin A kann durch den Leber-RBP-Pool das neu aufgenommene Vitamin A schnell nach der Hydrolyse an RBP gebunden und ausgeschleust werden, um es den Vitamin-A-abhängigen Geweben zuzuführen (57). Die Weiterentwicklung des Leberspeichertests durch Molla et al. (58) hat vor allem bei der Beurteilung der Vitamin-A-Speicher bei Kindern mit Malabsorptionssyndromen gewisse Vorteile gebracht, erlaubt jedoch auch nur eine verwertbare Aussage bei einem manifesten, nicht jedoch bei einem marginalen Mangel.

3 Erweiterte Serumanalysen

Serumanalysen, die neben Retinol, Retinylestern und RBP auch Kreatinin und Gamma-GT erfassen, haben gegenüber den reinen Retinolbestimmungen eine größere Aussagekraft. Hierbei können zumindest Fehlschlüsse aufgrund von Nierenerkrankungen vermindert werden und auch die Hypervitaminose besser erkannt werden.

Schlußbemerkung

Nach der bisherigen Kenntnis des Vitamin-A-Metabolismus und der Regulation der Plasmawerte in Abhängigkeit von der Zufuhr, der verfügbaren Speicherkapazität der Leber und der Plasmahomöostase läßt sich bezüglich der Wertigkeit von Serumretinolbestimmungen folgendes feststellen:

1. Eine Bestimmung von Retinol im Serum als alleiniger Parameter erlaubt eine Beurteilung des Vitamin-A-Status nur dann, wenn ein ausgeprägter Vitamin-A-Mangel vorliegt. Zur Erfassung einer Hypervitaminose A muß die gleichzeitige Bestimmung der Serumretinylesterwerte mit herangezogen werden.
2. Bei verschiedenen Grundkrankheiten wie Niereninsuffizienz oder Leberzellstoffwechselstörungen muß die gleichzeitige Gamma-GT- und Kreatinin-Bestimmung erfolgen, um falsch positive respektive negative Werte auszuschließen.
3. Die Bestimmung des Serumretinolwertes ist nicht zur Feststellung eines marginalen Vitamin-A-Mangels geeignet und erlaubt insbesondere keine Bestimmung der verfügbaren Vitamin-A-Reserven. Eine Beurteilung der Notwendigkeit zur Substitution bzw. des Versorgungszustandes breiter Bevölkerungsschichten (Screening) ist daher aus den reinen Retinolserumwerten nicht sicher möglich.

Literatur

1. Zile MH, Cullum M (1983) The function of vitamin A: current concepts. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 172:139-152
2. Wolf G (1984) Multiple functions of vitamin A. *Physiol Rev* 64:873-937
3. Biesalski HK, Stofft E, Wellner U, Niederauer U, Bässler KH (1986) Vitamin A and ciliated cells. I. Respiratory epithelia. *Z Ernährungswiss* 25:114-122
4. Zile MH, Bunge EC, De Luca HF (1981) DNA labeling of the rat epithelial tissues in vitamin A deficiency. *J Nutr* 111:777-788
5. Horn van DL, Schutten WH, Hyndiuk RH, Kurz P (1980) Xerophthalmia in vitamin A-deficient rabbits clinical and ultrastructural alterations in the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 190:1067-1079
6. Orfanos CE, Braun-Falco O, Farber EM, Grupper Ch, Polano MK, Schuppli R (1981) Retinoids. *Advances in basic research and therapy*. Berlin Heidelberg New York
7. Goodman De Witt S (1984) Overview of current knowledge of metabolism of vitamin A and carotenoids. *JNCI* 73:1375-1379
8. Olson J (1984) Serum levels of vitamin A and carotenoids as reflectors of nutritional status. *JNCI* 73:1439-1444
9. Goodman DeW, Huang HS, Shiratori T (1965) Time distribution and metabolism of newly absorbed vitamin A in the rat. *J Lipid Res* 6:366-390
10. Larsson D, Nilsson A (1983) Hydrolysis of chylomicron retinyl esters by an acid hydrolase of rat liver. *Biochem Biophys Acta* 751:474-478
11. Hendriks HFJ, Verhoofstad WAMM, Brouwer A, De Leeuw AM, Knook DL (1985) Perisinusoidal fat-storing cells are the main vitamin A storage sites in rat liver. *Exp Cell Res* 160:138-149
12. Periquet B, Bailly A, Periquet A, Ghisolfi J, Thouvenot JP (1985) Evidence for two subcellular pools and different kinetic behaviour of retinyl palmitate in rat liver. *Internat J Nutr Res* 55:245-251

13. Blomhoff R, Holte K, Naess L, Berg T (1984) Newly administered ^3H retinol is transferred from hepatocytes to stellate cells in liver for storage. *Exp Cell Res* 150:186–193
14. Blomhoff R, Norum RKR, Berg T (1985) Hepatic uptake of ^3H retinol bound to the serum retinol binding protein involves both parenchymal and perisinusoidal stellate cells. *J Biol Chem* 280:13571–13575
15. Peterson PA, Rask L, Ostberg L, Kamwendo F, Perthoff H (1973) Studies on the transport and cellular distribution of vitamin A in normal and vitamin A-deficient rats with special reference to vitamin A binding plasma proteins. *J Biol Chem* 248:4009–4022
16. Smith JE, Goodman DS (1979) Retinol-binding protein and the regulation of vitamin A transport. *Fed Proc* 38:2504–2509
17. Green MW, Uhl L, Green JB (1985) A multicompartment model of vitamin A kinetics in rats with marginal liver stores. *J Lipid Res* 26:806–818
18. DeLuca LM, Glover J, Heller J, Olson JA, Underwood B (1979) Recent advances in the metabolism and function of vitamin A and their relationship to applied nutrition. International Vitamin A Consultive Group. Washington, DC: The Nutrition Foundation
19. Lewis KC, Green MH, Underwood BA (1981) Vitamin A turnover in rats as influenced by vitamin A status. *J Nutr* 111:1135–1144
20. Vahlquist A (1972) Metabolism of the vitamin A transporting complex: Turnover of retinol-binding protein, prealbumin and vitamin A in the primate. *Scand J Clin Lab Invest* 30:349–360
21. Goodman DS (1984) Plasma retinol-binding protein. In: Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS (eds) *The retinoids*. Vol II. New York Academic Press, pp 41–88
22. Underwood BA, Loerch JD, Lewis KC (1979) Effects of vitamin A deficiency, retinoic acid and protein quantity and quality on serially obtained plasma and liver levels of vitamin A in rats. *J Nutr* 109:776
23. Loerch JD, Underwood BA, Lewis KC (1979) Response of plasma levels of vitamin A to a dose of vitamin A as an indicator of hepatic vitamin A reserves in rats. *J Nutr* 109:778–786
24. McDowell EM, Keenan KP, Huang M (1984) Effects of vitamin A-deprivation on hamster tracheal epithelium. *Virchows Arch (Cell Pathol)* 45:197–219
25. McDowell EM, Keenan KP, Huang M (1984) Restoration of mucociliary tracheal epithelium following deprivation of vitamin A. *Virchows Arch (Cell Pathol)* 45:221–240
26. Underwood B (1984) Vitamin A in animal and human nutrition. In: Sporn M, Roberts D, Goodman DS (eds) *The retinoids*. Vol 1. Academic Press, Inc
27. Biesalski HK, Ehrenthal W, Gross M, Hafner G, Harth O (1983) Rapid determination of retinol (vitamin A) in serum by high pressure liquid chromatography (HPLC). *Int J Vit Nutr Res* 53:130–137
28. Okabe T, Yorifuji H, Yamada E, Takaku F (1984) Isolation and characterisation of vitamin-A-storing lung cells. *Exp Cell Res* 154:125–135
29. Biesalski HK (1986) Vitamin A und Innenohr. Entwicklung und Anwendung biochemischer und elektronenphysiologischer Untersuchungen. Habilitationsschrift Universität Mainz
30. Sherman BS (1981) The effect of vitamin A on the epithelial mitosis in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol* 37:469–480
31. Niederauer U (1987) Zur Morphologie des Tracheal- und Bronchialepithels von Meerschweinchen und Ratte im Vitamin-A-Mangel. Inauguraldissertation, Universität Mainz
32. Biesalski HK, Gerlach T, Bässler KH, Häusermann (1987) Uptake and distribution of retinyl esters after intravenous application. *Clin Nutr* 6:89

33. Green MH, Green JB, Lewis KC (1987) Variation in retinol utilisation rate with vitamin A status in the rat. *J Nutr* 117:694-703
34. Hicks VA, Gunning DB, Olson JA (1984) Metabolism, transport and biliary excretion of radioactive metabolites as a function of liver reserves of vitamin A in the rat. *J Nutr* 114:1327-1333
35. Donoghue S, Kronfeld DS, Sklan D (1983) Retinol homeostasis in lambs given low and high intake of vitamin A. *Br J Nutr* 50:235-248
37. Bauernfeind JC (1980) The save use of vitamin A. The Nutrition Foundation, Washington
38. Smith FR, Goodman DS (1976) Vitamin A transport in human vitamin A toxicity. *N Engl J Med* 294:805-808
39. Willet WC, Stampfer MJ, Underwood BA, Sampson LA, Hennekens C, Wallingford JC, Cooper L, Hsieh C, Speizer FE (1984) Vitamin A supplementation and plasma retinol levels: Randomized trial among women. *JNCI* 73:1445-1448
40. Goodman GE, Alberts DS, Werner B (1983) Phase I trial of retinol in cancer patients. *J Clin Oncol* 1:394-399
41. Olson JA (1987) Recommended dietary intakes (RDI) of vitamin A in humans. *Am J Clin Nutr* 45:704-716
42. Amedee-Manesme O, Anderson D, Olson JA (1984) Relation of the relative dose response to liver concentrations of vitamin A in generally well-nourished surgical patients. *Am J Clin Nutr* 39:898-902
43. Pereira SM, Begum A (1976) Vitamin A deficiency in Indian children. *Wld Rev Diet* 24:192-216
44. Srikantia SG (1975) Human vitamin A deficiency. *World Rev Nutr Diet* 20:184-230
45. Ingenbleek Y, Van Den Schriek HG, De Nayer P, De Visscher M (1975) The role of retinol-binding protein in protein calorie malnutrition. *Metabolism* 24:633-641
46. Schölmerich J, Becker MS, Köttgen E (1983) The influence of portosystemic shunting on zinc and vitamin A metabolism in liver cirrhosis. *Hepatogastroenterol* 30:143-147
47. Smith FR, Goodman DS (1971) The effects of diseases of the liver, thyroid and kidney, on transport of vitamin A in human plasma. *J Clin Invest* 50:2426
48. Sato M, Lieber CS (1982) Changes in vitamin A status after acute ethanol administration in the rat. *J Nutr* 112:1188-1196
49. Sato M, Lieber CS (1982) Increased metabolism of retinoic acid after chronic ethanol consumption in rat liver microsomes. *Arch Biochem Biophys* 213:557-564
50. Leo MA, Lieber CS (1982) Hepatic vitamin A depletion in alcoholic liver injury. *N Engl J Med* 307:597-601
51. Leo MA, Arai M, Sato M, Lieber CS (1982) Hepatotoxicity of vitamin A and ethanol in the rat. *Gastroenterology* 82:194
52. Morbahan S, Russel RM, Underwood B (1981) Evaluation of the relative dose response test for vitamin A nutriture in cirrhotics. *Am J Clin Nutr* 34:2264-2270
53. De Luca LM (1977) The direct involvement of vitamin A in glycosyl transfer reactions of mammalian membranes. *Vita Horm* 35:1-57
54. Gleghorn EE, Eisenberg LD, Hack S, Parton P, Merritt RJ (1986) Observations of vitamin A toxicity in three patients with renal failure receiving parenteral alimentation. *Am J Clin Nutr* 44:107-112
55. Underwood BA (1980) Effect of protein quantity and quality on plasma response to an oral dose of vitamin A as an indicator of hepatic vitamin A reserves in rats. *J Nutr* 110:1635-1640
56. Muto Y, Smith JE, Milch PO, Goodman D (1972) Regulation of retinol-binding protein metabolism by vitamin A status in the rat. *J Biol Chem* 247:2542-2550

57. Peterson Per A, Nilsson SF, Österberg L, Rask L (1974) Aspects of the metabolism of the retinol-binding protein and retinol. *Vita Horm* 32:181-214
58. Molla A, Islam AI, Molla AM, Jahan F (1983) Change in serum vitamin A concentration after an oral dose in children with acute diarrhoea. *J Pediatr* 103:1000

Eingegangen 22. Oktober 1987

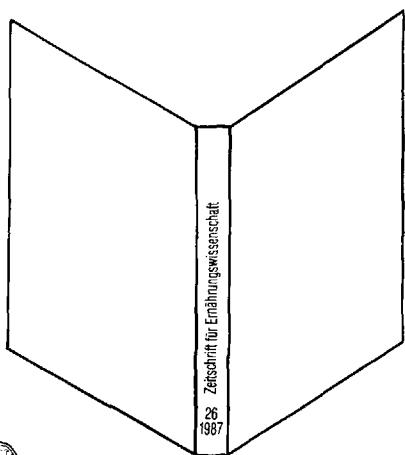
Anschrift:

Priv.-Doz. Dr. H. K. Biesalski, Physiologisch-Chemisches Institut, Universität Mainz, Saarstr. 21, 6500 Mainz (F.R.G.)

Jetzt lieferbar:

Einbanddecken 1987

Ganzleinen mit Prägung DM 18,- zzgl. Porto



Steinkopff Verlag Darmstadt

Bestellcoupon

Ich bestelle hiermit

Einbanddecke(n) 1987

**Zeitschrift
für Ernährungswissenschaft**

Jg. 26 (1987)
DM 18,- zzgl. Porto

Name _____

Anschrift _____

Datum/Unterschrift _____

Bitte geben Sie Ihre Bestellung Ihrem Buchhändler
oder direkt an den
Steinkopff Verlag, Postfach 111442, D-6100 Darmstadt