

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Ein Hormon stellt sich vor: Calcitonin

Gasser RW

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2016; 9 (4), 112-114

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Member of the



Indexed in EMBASE/
Scopus/Excerpta Medica



Offizielles Organ folgender Gesellschaften



Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 08Z037833 M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

Ein Hormon stellt sich vor: Calcitonin

R. W. Gasser

■ Historie

Das Hormon Calcitonin (auch Thyreocalcitonin) wurde 1961 erstmals von Copp in Kanada beschrieben als Substanz, die bei Anstieg des Serum-Kalziums sezerniert wird und konsekutiv den Serum-Kalziumspiegel senkt [1, 2]. Zunächst vermutete man die Produktion von Calcitonin in der Nebenschilddrüse, bald jedoch konnte die Bildung von Calcitonin beim Menschen und bei Säugetieren in den C-Zellen der Schilddrüse („C“ für Calcitonin, auch als parafollikuläre Zellen bezeichnet) nachgewiesen werden [3]. Bei anderen Wirbeltieren (z. B. Fischen) wird Calcitonin im ultimobranchialen Körper gebildet. Die pathophysiologische Bedeutung von Calcitonin ist auch mehr als 50 Jahre nach seiner Entdeckung nicht völlig geklärt, auch deswegen, weil ein Defizit oder Exzess von Calcitonin keine bekannten klinischen Folgen hat, bis auf das Auftreten von Diarrhoen bei wenigen Patienten mit erhöhtem Calcitonin bei medullärem Schilddrüsenkarzinom [4].

■ Biochemie / Signaling

Calcitonin ist ein aus 32 Aminosäuren bestehendes Polypeptid (Abbildung 1). Unterschiede bei verschiedenen Spezies ergeben sich in den Positionen 10–27. Lachscaltonin hat die größte Kalzium-senkende Potenz, es wurde deshalb zur Behandlung der Hyperkalzämie eingesetzt. Das für Calcitonin verantwortliche Gen befindet sich am kurzen Arm von Chromosom 11 und kodiert neben Calcitonin auch „Calcitonin gene-related peptide“, einen potenten Vasodilatator. Calcitonin bindet an den Calcitonin-Rezeptor an der Plasmamembran der Effektorzellen, der zur Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehört. Es werden multiple G-Protein-medierte Signalwege aktiviert, z. B. der cAMP/Proteinkinase-A-

Pathway oder der Proteinkinase-C-Pathway. Calcitonin wird hauptsächlich in der Niere metabolisiert [4, 5].

Frauen haben niedrigere Calcitonin-Basalwerte als Männer, im Alter kommt es zu einem Abfall von Calcitonin, die Studien zu beiden Beobachtungen sind jedoch uneinheitlich [4].

■ Wirkungen

Senkung von Serum-Kalzium

Ein erhöhter Serum-Kalziumspiegel wird durch Calcitonin abgesenkt, Calcitonin wirkt somit der Entwicklung einer Hyperkalzämie entgegen. Die Calcitoninsekretion wird über Aktivierung des Calcium-sensing-Rezeptors stimuliert. Einerseits bewirkt Calcitonin eine rasche Hemmung der Osteoklasten und reduziert damit die Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen, andererseits wird durch Calcitonin die tubuläre Rückresorption von Kalzium in der Niere vermindert und damit die Kalzium-Ausscheidung gesteigert [4, 5].

Schutz des Knochens vor exzessivem Kalzium-Verlust

Diese Wirkung ist in Zeiten eines erhöhten Kalziumbedarfs von Bedeutung, was bei einer Schwangerschaft und der Laktation der Fall ist. Während der Schwangerschaft und Laktation steigen Calcitonin und 1,25 (OH)₂-Vitamin D an, Calcitonin wird in dieser Zeit auch in der Brustdrüse gebildet. Calcitonin hemmt dabei die osteoklastäre Knochenresorption und das Remodelling durch Osteocyten. Dies limitiert den mütterlichen Kalzium- bzw. Knochenmineralverlust; Calcitonin und 1,25 (OH)₂-Vitamin D tragen bei, den Transfer von Kalzium in den Fetus bzw. das Kind zu gewährleisten. Die Knochenmineraldichte nimmt bei Frauen während der Laktation um 5–10 % ab, dieser Verlust ist nach dem Abstillen reversibel. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass Calcitonin die Regeneration des Knochens nach der Laktation fördert [4, 5].

Knochenstoffwechsel

Calcitonin ist ein potenter Hemmer der Osteoklasten, therapeutisch wird es daher als Antiresorptivum eingesetzt. Es gibt jedoch ein Escape-Phänomen, sodass diese Wirkung über einen längeren Zeitraum abnimmt.

Studien zeigten, dass Calcitonin auch eine hemmende Wirkung auf Osteoblasten und auf den Knochenaufbau hat. Bei Calcitonin-Gen-Knockout-Mäusen, also bei einem Calcitonin-Defizit, wurde eine ge-

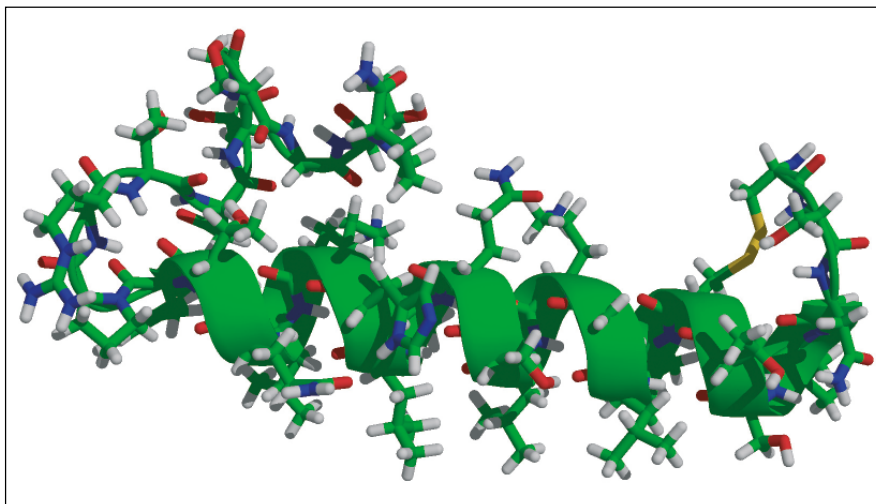


Abbildung 1: Calcitonin vom Lachs – Struktur (Reprint from Wikipedia)

steigerte Knochenneubildung beobachtet. Calcitonin-Rezeptoren wurden an Osteozyten nachgewiesen. Möglicherweise funktioniert die Beeinflussung der Knochenformation durch Calcitonin über eine Modifizierung von Osteozytenprodukten wie Sclerostin oder FGF23 [4, 5]. Andere Daten sprechen dafür, dass die Freisetzung eines Lysophospholipides (Sphingosin-1-Phosphat) aus Osteoklasten, das die Osteoblasten-Aktivität steigert, durch Calcitonin gehemmt wird und dadurch die Knochenneubildung reduziert wird [6].

Die Calcitonin-Sekretion wird postprandial durch gastrointestinale Hormone, wie z. B. Gastrin, stimuliert; es wird diskutiert, ob dadurch eine Einlagerung von Kalzium und Phosphat in den Knochen gefördert wird [4].

Niere, gesteigerte renale $1,25\text{ (OH)}_2$ -Vitamin-D-Bildung

Die Niere ist der Hauptort für den Abbau und die Metabolisierung von Calcitonin. Deshalb findet sich bei eingeschränkter Nierenfunktion ein erhöhter Calcitonin-Spiegel im Blut [4].

Calcitonin bewirkt eine Steigerung der $1,25\text{ (OH)}_2$ -Vitamin-D-Produktion in der Niere. Dies findet im gestreckten Teil des proximalen Tubulus statt, anders als durch Parathormon oder eine Hypophosphatämie, die die $1,25\text{ (OH)}_2$ -Vitamin-D-Bildung im gewundenen Abschnitt des proximalen Tubulus bewirken [4].

Schließlich wird durch Reduktion der tubulären Rückresorption von Kalzium die Kalzium-Ausscheidung gesteigert [5].

■ Tumormarker beim medullären Schilddrüsenkarzinom

Serum-Calcitonin-Werte reflektieren die Aktivität der C-Zellen der Schilddrüse, eine Erhöhung findet man daher beim medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) und bei der höchstwahrscheinlich benignen C-Zell-Hyperplasie (CCH). Calcitonin wird in der Diagnostik und Verlaufskontrolle des MTC als Tumormarker verwendet; aufgrund entsprechender Cut-off-Werte kann zwischen CCH und MTC differenziert werden. Neben dem Calcitonin-Basalwert kann auch ein durch Kalzium-stimulierter Wert zur Diagnostik herangezogen werden, das früher zur Stimulation von Calcitonin verwendete Pentagastrin ist nicht mehr verfügbar [7, 8]. Auch bei einzelnen Patienten mit neuroendokrinen Tumoren, vor allem des Pankreas und des Bronchialsystems findet man erhöhte Serum-Calcitonin-Werte [9].

■ Therapeutische Anwendung

Aufgrund der antiresorptiven Wirkung wurde Calcitonin, vor allem als Lachscaltonin, in die Therapie eingeführt. Zahlreiche Studien wurden zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose durchgeführt, eine Reduktion von vertebrealen Frakturen, jedoch nicht von Hüftfrakturen, konnte nachgewiesen werden. Es zeigte sich aber, dass Calcitonin bei postmenopausaler Osteoporose letztendlich nur eine limitierte Wirksamkeit hat.

Bei der Langzeitanwendung von Calcitonin wurde ein erhöhtes Tumorrisiko nachgewiesen, sodass die Gabe von Calcito-

nin bei postmenopausaler Osteoporose nicht mehr gerechtfertigt ist und Calcitonin in dieser Indikation nicht mehr eingesetzt werden soll (Empfehlung der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA) [10]. Weiterhin kann Calcitonin jedoch in parenteraler Form bei folgenden Indikationen angewandt werden: Prävention von akutem Verlust an Knochenmasse bei Immobilisation, Morbus Paget in speziellen Fällen und Tumorerhyperkalzämie. Die Therapie soll mit der geringstmöglichen Dosis und über den kürzestmöglichen Zeitraum erfolgen [11].

Calcitonin hat auch eine analgetische Wirkung bei der Behandlung akuter Schmerzen von osteoporotischen Wirbelfrakturen [12], es wird aber in Europa in dieser Indikation nicht mehr empfohlen [11]. Aus Japan gibt es jedoch eine neuere Studie zur analgetischen Wirksamkeit von Aal-Calcitonin bei bewegungsabhängigen Schmerzen im unteren Rückenbereich von postmenopausalen Frauen [13].

■ Zusammenfassung und Ausblick

Obwohl Calcitonin nunmehr seit ungefähr 55 Jahren bekannt ist, ist seine pathophysiologische und physiologische Rolle weiterhin in Diskussion. Auffallend ist, dass klinische Folgen eines Calcitonin-Mangels nicht bekannt sind und auch eine Erhöhung von Calcitonin wie beim MTC nur selten zu einem klinischen Symptom (Diarrhoe) führt. Calcitonin hemmt Osteoklasten, hemmt aber nach neueren Studienergebnissen auch die Funktion der Osteoblasten, sodass es offensichtlich eine Rolle in der Aufrechterhaltung der Kalzium-Homöostase und im Knochenstoffwechsel spielt. Eine wesentliche Funktion scheint Calcitonin während Schwangerschaft und Laktation zu haben, indem es den Körper vor einem exzessiven Kalzium-Verlust schützt. Von der physiologischen ist die pharmakologische Wirkung zu unterscheiden. Die Anwendung als Antiresorptivum bei Osteoporose war zunächst vielversprechend. Da jedoch eine akzeptable nachhaltige Wirkung nicht gezeigt werden konnte und zusätzlich ein erhöhtes Tumorrisiko bei Langzeitanwendung festgestellt wurde, ist Osteoporose keine Indikation mehr für Calcitonin. Nur bei speziellen Indikationen wird die Anwendung als Antiresorptivum noch empfohlen.

So wird aktuell Calcitonin vorwiegend als ein physiologischer Regulator des Kalzium- und Knochenstoffwechsels gesehen, dessen genaue Funktion in weiterer Forschung geklärt werden muss.

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Copp DH, Davidson AGP. Direct humoral control of parathyroid function in the dog. *Proc Soc exp Biol Med* 1961; 107: 342–4.
2. Copp DH, Cheney B. Calcitonin – a hormone from the parathyroid which lowers the calcium-level of the blood. *Nature* 1962; 193: 381–2.
3. Pearce AG. The cytochemistry of the thyroid C-cells and their relationship to calcitonin. *Proc R Soc London B Bio Sci* 1966; 164: 478–87.

4. Felsenfeld AJ, Levine BS. Calcitonin, the forgotten hormone: does it deserve to be forgotten? *Clin Kidney J* 2015; 8: 180–7.
5. Davey RA, Findlay DM. Calcitonin: Physiology or Fantasy? *J Bone Miner Res* 2013; 28: 973–9.
6. Martin TJ, Sims NA. Calcitonin physiology, saved by a lysophospholipid. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 212–5.

7. Bae YJ, Schaab M, Kratzsch J. Calcitonin as biomarker for the medullary thyroid carcinoma. *Recent Results Cancer Res* 2015; 204: 117–37.
8. Mian C, Perrino M, Colombo C, et al. Refining calcium test for the diagnosis of medullary thyroid cancer: cut-offs, procedures, and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1656–64.
9. Nozières C, Chardon L, Goichot B, et al. Neuroendocrine tumors producing calcitonin: characteristics, prognosis and potential interest of calcitonin monitoring during follow-up. *Eur J Endocrinol* 2016; 174: 335–41.
10. National Osteoporosis Guideline Group, Great Britain. Osteoporosis, Clinical guideline for prevention and treatment, updated January 2016.
11. Österreichisches Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, 2012. Calcitonin-haltige Arzneispezialitäten. www.basg.gv.at
12. Knopp JA, Diner BM, Blitz M, et al. Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review of randomized, controlled trials. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1281–90.
13. Ikegami S, Kamimura M, Uchiyama S, et al. Anti-nociceptive effects of elcatonin injection for postmenopausal women with back pain: a randomized controlled trial. *The Open Orthopaedics Journal* 2010; 4: 132–6.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Rudolf W. Gasser
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Medizinische Universität Innsbruck
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-mail: rudolf.gasser@i-med.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)