

VITAMIN D & DIE RETINA

PROF. DR. **ALFREDO GARCIA-LAYANA**
FACHARZT FÜR OPHTHALMOLOGIE UND MEDIZINISCHER
BERATER DER UNIVERSITÄT VON NAVARRA (PAMPLONA, SPANIEN)

 **Théa**
let's open our eyes

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis	6
Umrechnungstabellen	7
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
VORWORT	10
EINLEITUNG	13
KAPITEL 1 VITAMIN D: STOFFWECHSEL UND WIRKUNGSWEISE	14
1.1 Formulierung und natürliche Quellen	14
1.2 Stoffwechsel	17
1.3 Wirkmechanismen	19
KAPITEL 2 VITAMIN D UND DER KNOCHEN	22
2.1 Wirkung auf die Kalzium- und Phosphatresorption	22
2.2 Wirkung auf den Knochenumbau	25
2.3 Vitamin D und Knochengesundheit	25
KAPITEL 3 NICHT-KLASSISCHE EFFEKTE VON VITAMIN D	26
3.1 Vitamin D und Immun-/Entzündungskrankheiten	26
3.2 Vitamin D und Psoriasis	29
3.3 Vitamin D und Krebs	29
3.4 Vitamin D und kardiovaskuläre Erkrankungen	30
3.5 Vitamin D und Diabetes	30
3.6 Vitamin D und Demenz	31
3.7 Vitamin D und Depression	31
KAPITEL 4 VITAMIN D UND DIE RETINA	32
4.1 Vitamin D und die diabetische Retinopathie	33
4.2 Vitamin D und die altersbedingte Makuladegeneration	38
KAPITEL 5 VITAMIN D-INSUFFIZIENZ UND SUPPLEMENTIERUNG	52
5.1 Vitamin D-Mangel, -Insuffizienz und -Adäquanz	52
5.2 Risikofaktoren für Vitamin D-Mangel	53
5.3 Vitamin D-Status in Europa	55
5.4 Bedeutung der Vitamin D-Supplementierung	57
5.5 Weltweite aktuelle klinische Empfehlungen	59
SCHLUSSFOLGERUNG	63
LITERATUR	64

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

7-DHC	7-Dehydrocholesterol
25(OH)D	25-hydroxyliertes Vitamin D
1,25(OH)₂D	1,25-Dihydroxy-Vitamin D
AD	Alzheimer-Krankheit
AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
BMD	Knochenmineraldichte
BMI	Body-Mass-Index
CAREDS	Carotinoide in der Age-Related Eye Disease Study
CARMS	Klinische Stadieneinteilung der altersbezogenen Makulopathie
CFH	Komplementfaktor H
CI	Konfidenzintervall
CTX	Carboxy-terminale Collagen-Crosslinks
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankung
DBP	Vitamin D-bindendes Protein
DR	Diabetische Retinopathie
DRI	Dietary Reference Intakes
DRIP	Vitamin D-Rezeptor-interagierendes Protein
EFSA	Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit
FGF23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23
HEI	Healthy Eating Index
HIF-1	Hypoxie-induzierter Faktor 1
HR	Risikoquotient
HTRA-1	High-temperature requirement factor A1
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
IL-10	Interleukin-10
IL-12	Interleukin-12
IL-17A	Interleukin-17A
IOF	Internationale Osteoporose Stiftung
IOM	Institute Of Medicine
IE	Internationale Einheit
MAP	Mitogen-aktiviertes Protein
MCP-1	Monozyten-Chemoattraktives Protein-1
MMP-9	Matrix Metalloproteinase-9

NHANES III	Third National Health and Nutrition Examination Survey
OCT	Optische Kohärenztomographie
OPG	Osteoprotegerin
OR	Odds Ratio
PDGF	Platelet-derived growth factor
PTH	Parathormon
RANK	Rezeptor Aktivator für Nuklearfaktor (NF)- κ B
RANKL	Rezeptor Aktivator des Nuklearfaktor (NF)- κ B Liganden
RDA	Empfohlener Tagesbedarf
RNFL	Retinale Nervenfaserschicht
RXR	Retinoid-X-Rezeptor
RPE	Retinales Pigmentepithel
SNP	Einzelnukleotid-Polymorphismus
TGFβ	Tumor growth factor beta
TLR	Toll-like receptor
TNFα	Tumornekrosefaktor alpha
US	Vereinigte Staaten
UV	Ultraviolettes Licht
VDD	Vitamin D-Mangel
VDR	Vitamin D-Rezeptor
VDRE	Vitamin D Responsive Element
VEGF	VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)
WHIOS	Women Health Initiative Observational Studie

UMRECHNUNGSTABELLEN

25(OH)D-Konzentration		Vitamin D-Aufnahme	
nmol/L	ng/mL	International Unit (IE)	μ g
10	4	400	10
30	12	800	20
50	20	1000	25
75	30	1500	37,5

Der Begriff Vitamin D ohne Index bezieht sich auf Vitamin D2 und/oder Vitamin D3 und die Metaboliten ⁽¹⁰¹⁾.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1	Molekülstruktur von Vitamin D2 und D3 ^[3]	14
Abbildung 2	Synthese von Vitamin D3 in der Haut ^[2]	16
Abbildung 3	Vitamin D-Stoffwechsel	19
Abbildung 4	Genomische und nicht-genomische Wirkungen von Vitamin D	20
Abbildung 5	Regulation der Knochenmineralhomöostase durch 1,25(OH) ₂ D	24
Abbildung 6	Wirkung von Calcitriol auf die angeborene und erworbene Immunantwort	28
Abbildung 7	Inverse Beziehung zwischen 25(OH)D-Spiegel und Schweregrad der diabetischen Retinopathie	35
Abbildung 8	Vitamin D-Status bei Patienten mit neovaskulärer und nicht-neovaskulärer AMD	43
Abbildung 9	Makuladicke bei gesunden älteren Patienten nach Serum-25(OH)D-Konzentration	45
Abbildung 10	Hypothetischer Vitamin D-Mechanismus in der AMD-Pathogenese	46
Abbildung 11	Risikofaktoren für einen unzureichenden Vitamin D-Status	53
Abbildung 12	Vitamin D-Status von US-Bewohnern nach Geschlecht	54

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1	Hauptfaktoren, die die endogene Synthese von Vitamin D ₃ beeinflussen ^[2]	15
Tabelle 2	Vitamin D-Lieferanten ^[3]	16
Tabelle 3	Hauptfunktion von Vitamin D in der Kalzium- und Phosphathomöostase	22
Tabelle 4	Funktion von Vitamin D bei der intestinalen Kalziumresorption	23
Tabelle 5	Nicht klassische Effekte von Vitamin D	26
Tabelle 6	Vitamin D und Augenerkrankungen	32
Tabelle 7	Vitamin D und diabetische Retinopathie in Beobachtungsstudien	33
Tabelle 8	Zusammenhang zwischen Vitamin D und AMD in Beobachtungsstudien	39
Tabelle 9	Zusammenhang zwischen Vitamin D und früher AMD nach Alter	41
Tabelle 10	Zusammenhang zwischen Vitamin D-Status und später AMD nach Geschlecht	42
Tabelle 11	Zusammenhang zwischen Vitamin D-Aufnahme und neovaskulärer AMD	44
Tabelle 12	Expression von Vitamin D-assoziierten Genen in der Aderhaut und Netzhaut	47
Tabelle 13	Potenzielle anti-inflammatorische Effekte von Vitamin D in der Retina	48
Tabelle 14	Mögliche Mechanismen anti-angiogenetischer Wirkungen von Vitamin D in der Retina	49
Tabelle 15	Vitamin D und erhöhtes AMD-Risiko	50
Tabelle 16	AMD-Risiko bei Patienten mit Y402H-Polymorphismus in zwei Allelen des CFH-Gens je nach Vitamin D-Status	51
Tabelle 17	25(OH)D-Serumkonzentration und Gesundheit gemäß IOM 2011	52
Tabelle 18	Vitamin D-Status von Erwachsenen in europäischen Ländern	56
Tabelle 19	Klinische Symptome bei Hyperkalzämie	58
Tabelle 20	Zulässige Höchstdosis von Vitamin D gemäß EFSA	59
Tabelle 21	Empfohlene Höchstdosis von Vitamin D gemäß IOM	60
Tabelle 22	Empfehlungen der US-Endocrine Society	60

VORWORT

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist in Europa die häufigste Ursache von Sehbehinderung und Blindheit. Nur für die exsudative Form gibt es derzeit beschränkte Behandlungsmöglichkeiten, und selbst dann, wenn Behandlungsoptionen vorliegen, ist die endgültige Visusprognose ungünstig. Im Falle der geographischen Atrophie, einem typischen Merkmal der trockenen AMD, gibt es keine Behandlungsmöglichkeiten. In den entwickelten Ländern ist die AMD daher häufig für den Sehverlust von Patienten verantwortlich. Prävention ist daher zwingend nötig, um die Auswirkungen dieser Erkrankung zu begrenzen. Obwohl derzeit noch wenig über die Pathogenese der AMD bekannt ist, zählen vor allem Rauchen und Ernährung zu den wichtigsten modifizierbaren Risikofaktoren. Wie aus der Age-Related Eye Disease Study (AREDS) und der kürzlich abgeschlossenen Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) hervorgeht, erweist sich in Hinblick auf AMD vor allem die orale Supplementierung mit Antioxidantien als besonders wirksam. Für viele europäische Augenärzte stellt die Behandlung mit Mikronährstoffen eine wichtige Komponente des täglichen AMD-Managements dar. Obwohl es diesbezüglich zwischen Ophthalmologen und Netzhautspezialisten und auch Augenärzten verschiedener Nationen natürlich Unterschiede gibt, so sind diese gering und beruhen in erster Linie auf dem medizinischen Umfeld, der ärztlichen Praxis und den Behandlungsgewohnheiten. Zum Schutz des Verbrauchers sehen europäische Rechtsvorschriften in Bezug auf Nahrungsergänzungsmittel (Vitamine, Mineralstoffe und andere Nährstoffe) Höchstmengen für den empfohlenen Tagesbedarf von Zusatzstoffen (Recommended Dietary Allowances oder RDA) vor. Dosierungen, wie sie in beiden AREDS-Studien eingesetzt wurden, sind daher in der EU nicht zulässig. Daraus ergeben sich in Bezug auf Mikronährstoffe zur AMD-Prävention in Europa noch einige ungelöste Fragen, und es ist schwierig, Empfehlungen aus den AREDS2-Ergebnissen abzuleiten. Als kontrovers erscheint beispielsweise die Reduktion von Omega-3 in europäischen Nahrungsergänzungsmitteln, bei denen die restlichen Komponenten bereits reduziert wurden. Die Kontrollgruppe der AREDS2 erhielt hohe Dosen an Nährstoffen, die sich zur Vorbeugung einer AMD-Progression als wirksam erwiesen hatten, und mehr als 10 % erhielten zusätzlich DHA/EPA Supplementierung. Diese beiden Faktoren dürften in der AREDS2 für einen „Ceiling-Effekt“ verantwortlich gewesen sein, durch den der Nachweis der tatsächlichen Omega-3-Wirkung erschwert wurde. Wir stellen uns daher die Frage, ob bei der Herstellung europäischer Nahrungsergänzungsmittel andere Mikronährstoffe hinzugefügt werden müssen, um die Wirkung der AREDS-Rezeptur zu erreichen. Die Zugabe von Mikronährstoffen mit biologischer Plausibilität wie beispielsweise Resveratrol, Vitamin B oder Vitamin D könnte daher bei der Vorbeugung von AMD in Zukunft eine Rolle spielen.

Vitamin D ist ein Nährstoff, der vor allem in den letzten Jahren die Aufmerksamkeit der Wissenschaft, der Lebensmittelindustrie und der Aufsichtsbehörden auf sich gelenkt hat. Vitamin D-Mangel wird mittlerweile als Pandemie in der gesamten europäischen Bevölkerung beschrieben. Die Prävalenzraten sind besorgniserregend und erfordern aus Sicht des öffentlichen Gesundheitswesens Maßnahmen. Sonnenlicht gilt prinzipiell als die wichtigste Vitamin D-Quelle für den Körper. Allerdings kann übermäßige Sonnenexposition gleichzeitig auch das Hautkrebsrisiko erhöhen. Alternative Strategien, einen Vitamin D-Mangel zu beheben, scheinen daher allgemein notwendig. Der steigende Absatz von Vitamin D-Nahrungsergänzungsmitteln, aber auch der vermehrte Verzehr von Lebensmitteln, die mit Vitamin D angereichert wurden, belegen mittlerweile diese Notwendigkeit. Vitamin D hat anti-inflammatorische, anti-angiogenetische, anti-fibrotische und immunmodulierende Eigenschaften und dürfte vor der Entwicklung einer AMD schützen; epidemiologische Studien untermauern diese Hypothese. Zusätzlich belegen in vivo-Untersuchungen, dass sowohl Proteine für die Bildung des Vitamin D-Rezeptors als auch Enzyme, die die zirkulierenden Metaboliten von Vitamin D in seine aktive Form umwandeln, in der Retina gebildet werden. Jüngste Studien zeigten, dass Vitamin D-Mangel mit einem erhöhten AMD-Risiko verbunden ist. Diese Broschüre fasst die aktuellen Erkenntnisse zum Thema Vitamin D und seiner Funktion in Bezug auf Gesundheit und Krankheit zusammen. Unsere besondere Aufmerksamkeit gilt hierbei den Netzhauterkrankungen und der altersbedingten Makuladegeneration (AMD). Aktuelle Erkenntnisse unterstreichen die Wichtigkeit des ausreichenden Vitamin D-Status, vor allem bei Personen mit erhöhtem AMD-Risiko.

PROF. DR. ALFREDO GARCIA-LAYANA



EINLEITUNG

Vitamin D hat in den letzten 15 Jahren die Aufmerksamkeit der wissenschaftlichen und medizinischen Gesellschaften, Aufsichtsbehörden, Lebensmittelindustrie und Öffentlichkeit auf sich gezogen^[1]. Dieses fettlösliche Steroid wird bei Sonnenlichtexposition in der Haut produziert. Es ist daher genau genommen kein Vitamin (d.h. es ist kein essenzieller Nährstoff), sondern eher ein Prohormon, das in der Haut produziert und im Blut zu Zellen und Geweben transportiert wird. Vitamin D zeigt eine strukturelle Analogie zu Steroidhormonen, und es arbeitet auch ähnlich über genomische und nicht-genomische Funktionen.

Zur Herstellung des Hormons $1,25(OH)_2D$, das über maximale biologische Aktivität verfügt, bedarf es einer sequenziellen enzymatischen Modifikation (25- und 1α -Hydroxylierung) in Leber und Niere. Biologisch aktives Vitamin D zeigt gegenüber Zielorganen (wie Nebenschilddrüse, Darm, Niere und Knochen) eine endokrine Wirkungsweise und reguliert damit Knochen-, Kalzium- und Phosphatmetabolismus. Die Vitamin D-Aktivität wird direkt von einem spezifischen Vitamin D-Rezeptor (VDR) gesteuert. Bisher konnte man den VDR und Enzyme, die am Metabolismus von Vitamin D beteiligt sind, in verschiedenen Zellen und Geweben des ganzen Körpers (Haut, Lunge, Herz, Magen, Pankreas, Gehirn und Immunsystem) nachweisen. $25(OH)_2D$ kontrolliert direkt oder indirekt die Expression von mehr als 200 Genen, die für die Regulation der Zellproliferation, Zelldifferenzierung und Apoptose verantwortlich sind. Vitamin D wirkt vermutlich auf autokrinem und parakrinem Weg.

Abgesehen von seinem bekannten Effekt auf die Knochen, hat Vitamin D auch weniger bekannte Funktionen, die in 3 große Bereiche eingeteilt werden können: Regulierung der Hormonsekretion, der Immunfunktion sowie der Zellproliferation und -differenzierung. Anhand retrospektiver Studien war man bisher in der Lage, eine inverse Beziehung zwischen dem Vitamin D-Status und zahlreichen Erkrankungen nachzuweisen, unter anderem Erkrankungen des Immunsystems/entzündliche Erkrankungen, Hautkrankheiten (Psoriasis), einige Krebsarten, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes und einige Erkrankungen des Gehirns wie beispielsweise Depression oder Demenz. Daraus ergibt sich ein breites Feld für klinische Untersuchungen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Vitamin D-Supplementierung bei der Behandlung verschiedener Krankheiten zu evaluieren.

Erst vor kurzem wurde der VDR im Auge lokalisiert und es wurde vermutet, dass Vitamin D verschiedene Augenerkrankungen, einschließlich diabetischer Retinopathie (DR) und altersbedingter Makuladegeneration (AMD) beeinflussen kann. Mehrere Querschnittsstudien, die in den letzten 10 Jahren durchgeführt wurden, zeigten eine inverse Beziehung zwischen DR oder AMD und Vitamin D-Status. Vitamin D dürfte demnach in seiner biologisch aktiven Form aufgrund der entzündungshemmenden und anti-angiogenetischen Wirkung vor Netzhauterkrankungen schützen. Da ein Großteil der Gesamtbevölkerung nach klinischen Richtlinien einen unzureichenden Vitamin D-Status aufweist, ist das Thema Vitamin D und die Retina von besonderem Interesse. Die vorliegende Broschüre beleuchtet alle neueren Erkenntnisse zu Vitamin D und legt speziellen Fokus auf seine Funktion hinsichtlich Netzhautgesundheit.

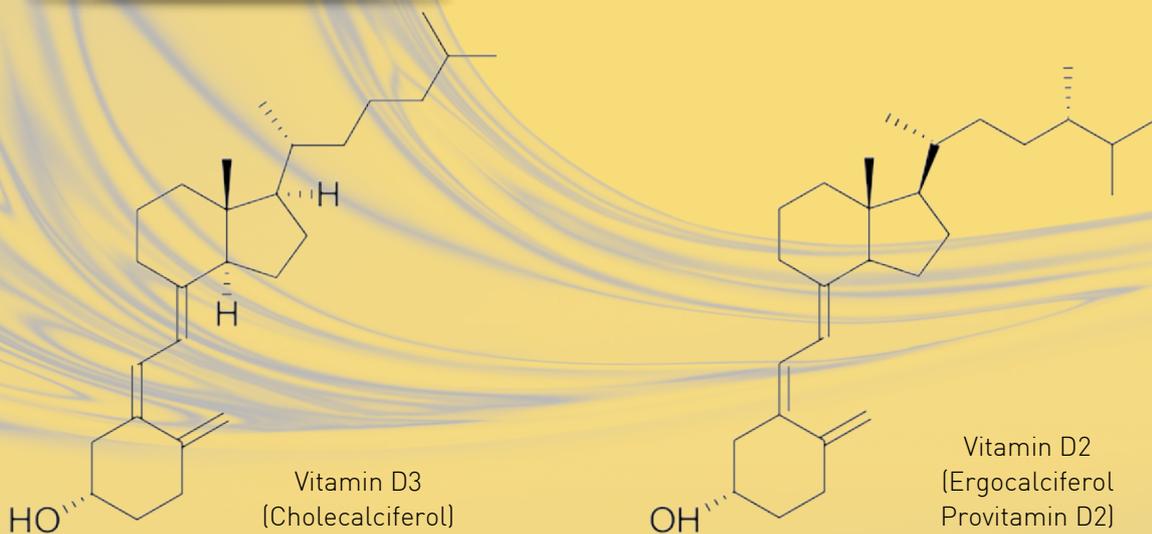
VITAMIN D: STOFFWECHSEL UND WIRKUNGSWEISE

1.1 FORMULIERUNG UND NATÜRLICHE QUELLEN

Vitamin D ist ein fettlösliches Secosteroid. Seine molekulare Struktur weist eine enge Analogie zu jener klassischer Steroidhormone (z.B. Östradiol, Cortisol und Aldosteron) auf: Die Basisstruktur ist gleich (Cyclopentanoperhydrophenanthren-Ring), jedoch ist bei Vitamin D die 9,10 Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung des B-Ringes aufgebrochen^[2].

Es gibt zwei Hauptformen von Vitamin D, die sich durch ihre Seitenketten am Sterolgerüst unterscheiden (Abbildung 1): Vitamin D3 (Cholecalciferol), das in der Haut durch die Umwandlung von 7-Dehydrocholesterol (7-DHC) produziert wird, und Vitamin D2 (Ergocalciferol), das ausschließlich von Nahrungsmitteln bereitgestellt wird. Der Begriff Vitamin D ohne Erläuterung bezieht sich in diesem Text entweder auf Vitamin D2 oder Vitamin D3 und die Metaboliten oder auf beide Formen.

Abbildung 1: Molekülstruktur von Vitamin D2 und D3^[3]



Zu Vitamin D gelangt der menschliche Körper hauptsächlich über die Haut. Unter dem Einfluss der UVB-Sonneneinstrahlung (UVB-Bereich 290-315 nm) wird 7-DHC via Photolyse in den Basalschichten der Epidermis zu Provitamin D3 umgewandelt, welches anschließend in einem thermischen Verfahren sofort zu Vitamin D3 umgewandelt wird^[4]. Unter normalen physiologischen Bedingungen gibt es beim Menschen im Stratum spinosum und Stratum basale ausreichend 7-DHC, aus dem Vitamin D3 auf photochemischem Weg produziert werden kann (Abbildung 2)^[2].

Die Bildung von Provitamin D3 vollzieht sich relativ rasch und erreicht binnen weniger Stunden nach Sonnenlichtexposition ihr Maximum^[3]. Die Zeit, die benötigt wird, um ausreichend Vitamin D in der Haut zu produzieren, hängt von der Stärke der UVB-Strahlung und der Dauer der Sonnenlichtexposition ab. Die Vitamin D3-Bildung in der Haut ist damit von der Tageszeit (stärkere Produktion um die Mittagszeit), vom Wetter (sonnig bis bewölkt), von der Jahreszeit (Sommer/Winter) sowie von der geographischen Lage (Breiten- und Höhenlage) abhängig.

Die endogene Vitamin D3-Produktion hängt auch von der Lokalisation, der Oberfläche und der Dicke der Epidermis ab, die der Strahlung ausgesetzt ist. Man schätzt, dass eine 5- bis 30-minütige Sonnenlichtexposition von Armen und Beinen zweimal pro Woche zwischen 10 Uhr und 15 Uhr ausreichend ist^[3]. Da das Melanin in der Epidermis einen Teil der UVB-Strahlung absorbiert, ist die Vitamin D3-Produktion auch von der Hautpigmentierung abhängig; dunkelhäutige Menschen haben daher einen niedrigeren Vitamin D-Spiegel als Menschen mit blasser Haut^[5]. Auch Sonnenschutzmittel können die endogene Produktion von Vitamin D einschränken^[6], beispielsweise können Sonnenschutzmittel, die Paraaminobenzoesäure (Sonnenschutzfaktor 8) enthalten, die Vitamin D-Produktion um 95 % verringern^[7].

Die Fähigkeit Vitamin D herzustellen nimmt darüber hinaus mit fortschreitendem Alter ab, da im Zuge des Alterungsprozesses auch die Konzentration von kutanem 7-Dehydrocholesterol sinkt. So ist z.B. im Alter von 70 Jahren die Vitamin D3-Synthese um etwa 75 % geringer^[3].

Umgekehrt führt eine übermäßige Sonnenlichtexposition zum Abbau von Provitamin D3 und Vitamin D3 zu inaktiven Photoprodukten^[3] und verhindert somit eine Hypervitaminose D^[3].

Tabelle 1: Hauptfaktoren, die die endogene Synthese von Vitamin D3 beeinflussen^[2]

- | |
|---|
| • Qualität der UVB-Strahlung (Jahreszeiten, geographische Breite) |
| • Intensität/Menge von UVB-Licht |
| • 7-Dehydrocholesterol-Konzentration in Stratum basale und Stratum spinosum |
| • Melaninkonzentration der Haut |

Vitamin D kann aber auch aus der Nahrung aufgenommen werden. Allerdings enthalten die meisten Nahrungsmittel mit Ausnahme von fettem Fisch relativ wenig Vitamin D, es sei denn, es handelt sich um angereicherte Nahrungsmittel. Pflanzen und Pilze produzieren Vitamin D2. Milch, Orangensaft, Joghurt, Butter, Käse oder Frühstückszerealien werden häufig mit Vitamin D2 und D3 angereichert (Tabelle 2).

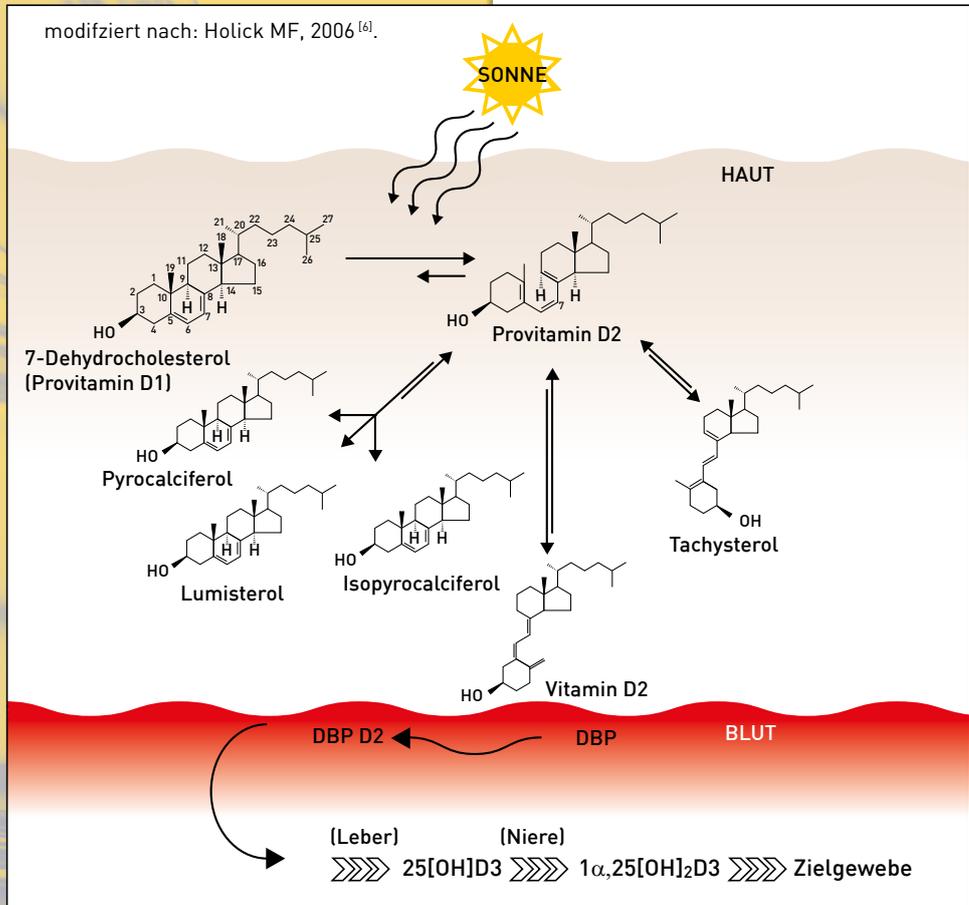
Tabelle 2: Vitamin D-Lieferanten^[3]

Quelle	Menge	Vitamin D-Gehalt*	
Lachs (frisch, wild)	100 g	600 – 1000 IU	d.h. 15 - 25 µg
Lachs (frisch, gezüchtet)	100 g	100 – 250 IU	d.h. 2,5 - 6,25 µg
Lachs (Dosenfisch)	100 g	300 – 600 IU	d.h. 7,5 - 15 µg
Sardinen (Dosenfisch)	100 g	300 IU	d.h. 7,5 µg
Makrele (Dosenfisch)	100 g	250 IU	d.h. 6,25 µg
Thunfisch (Dosenfisch)	100 g	230 IU	d.h. 5,75 µg
Lebertran	1 Teelöffel	400 – 1000 IU	d.h. 10 - 25 µg
Shiitakepilze (frisch)	100 g	100 IU	d.h. 2,5 µg
Shiitakepilze (sonnengetrocknet)	100 g	1600 IU	d.h. 40 µg
Eigelb	-	20 IU	d.h. 0,5 µg

* 1 internationale Einheit (International Unit; IE) = 25 ng; modifiziert nach: Holick MF, 2007^[3]

Abbildung 2: Synthese von Vitamin D3 in der Haut^[2]

Wird die Haut UVB-Strahlung ausgesetzt, so fördert dies die Umwandlung von 7-Dehydrocholesterol (7-DHC) zu Provitamin D3, welches später im Rahmen eines hitzevermittelten Prozesses zu Vitamin D3 umgewandelt wird. Aus dem überschüssigen Provitamin D3 entstehen verschiedene inaktive Metaboliten. Das in der Haut gebildete Vitamin D3 bindet ein spezifisches Bindungsprotein (Vitamin D-Bindungsprotein, DBP). Es gelangt über den Blutkreislauf in die Leber, wo es zu 25-Hydroxyvitamin D3 [25(OH)D3] umgewandelt wird. Danach wird diese Verbindung zu aktivem 1,25(OH)₂ Vitamin D3 hydroxyliert, der aktiven Vitamin D-Form, welche über endokrine, parakrine oder autokrine Wirkung verfügt.



1.2 STOFFWECHSEL

Nach Produktion in der Haut wird Vitamin D – gebunden an ein spezifisches Vitamin D-bindendes Protein (DBP) – im Blutkreislauf transportiert. Vitamin D, das aus der Nahrung aufgenommen oder von der Haut produziert wird, ist biologisch inaktiv; die Aktivierung erfordert eine enzymatische Umwandlung (Hydroxylierung) in der Leber und den Nieren. Hierbei gibt es drei wichtige enzymatische Reaktionen: 25-Hydroxylierung, 1-alpha-Hydroxylierung und 24-Hydroxylierung vor allem in Leber und Niere^[3].

Es bedarf zweier enzymatischer Hydroxylierungsreaktionen in Leber und Niere, um Vitamin D (biologisch inaktiv) zu biologisch aktivem 1,25 Dihydroxyvitamin D (Calcitriol) umzuwandeln.

25-HYDROXYLIERUNG

Vitamin D, das an das DBP gebunden ist, wird zur Leber transportiert und via 25-Hydroxylierung zu 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D) (Calcidiol) umgewandelt. Mehrere Enzyme mit 25-Hydroxylase-Aktivität sind in der Lage, Vitamin D zu 25(OH)D umzuwandeln. Der Großteil von 25(OH)D wird von mikrosomalen CYP2R1-Enzymen produziert; sie hydroxylieren Vitamin D₂ und D₃ mit vergleichbarer Kinetik^[5,8]. Ein anderes Enzym, die mitochondriale 25-Hydroxylase (CYP27A1), ist ein hochkapazitives Enzym mit geringer Affinität, das in Bezug auf den Vitamin D Stoffwechsel im Allgemeinen nicht einschränkend wirkt. CYP27A1 kann Vitamin D und verwandte Verbindungen an den Positionen 24, 25 und 27 hydroxylieren. Während Vitamin D₃ vorzugsweise an der Position 25 hydroxyliert wird, wird Vitamin D₂ bevorzugt an Position 24 hydroxyliert.

Bei der Evaluierung des Vitamin D Status ist 25(OH)D aufgrund seiner längeren Halbwertszeit (ca. 3 Wochen) der meist gemessene Vitamin D-Metabolit. Außerdem ist seine Serumkonzentration im Vergleich zu den physiologisch aktiven Metaboliten 1,25(OH)₂D, die in der Niere produziert werden (Halbwertszeit von wenigen Stunden), bis zu 1000 Mal höher^[9].

Hinsichtlich des Blutkreislaufs stellt 25(OH)D (25-Hydroxy-Vitamin D) die wichtigste Vitamin D-Form dar und wird von Ärzten zur Evaluierung des Vitamin D-Spiegels herangezogen.

1-ALPHA-HYDROXYLIERUNG

25(OH)D wird durch das Enzym 1-alpha-Hydroxylase (CYP27B1) zum aktiven Metaboliten 1,25(OH)₂D (Calcitriol) umgewandelt. Dieses Enzym befindet sich im proximalen Tubulus der Niere obwohl auch andere Gewebe enzymatische 1-alpha-Hydroxylase-Aktivität zeigen.

Die Synthese von Calcitriol wird durch das Nebenschilddrüsenhormon (PTH) verstärkt, dessen Spiegel bei niedrigem Kalziumgehalt des Blutes ansteigt. Auch ein geringerer Phosphor-Serumspiegel kann die Produktion von Calcitriol erhöhen. Die Calcitriol-Synthese kann jedoch auch durch Produktion des Fibroblastenwachstumsfaktors 23 (FGF-23) unterdrückt werden. FGF-23 wird von Osteozyten aus der Knochenmatrix sezerniert, um den Kalzium-Blutspiegel auszugleichen. Im Gegenzug hemmt ein Überschuss an Calcitriol die Aktivität der 1 α -Hydroxylase (CYP27B1) und bremst damit seine eigene Produktion^[15].

24-HYDROXYLIERUNG

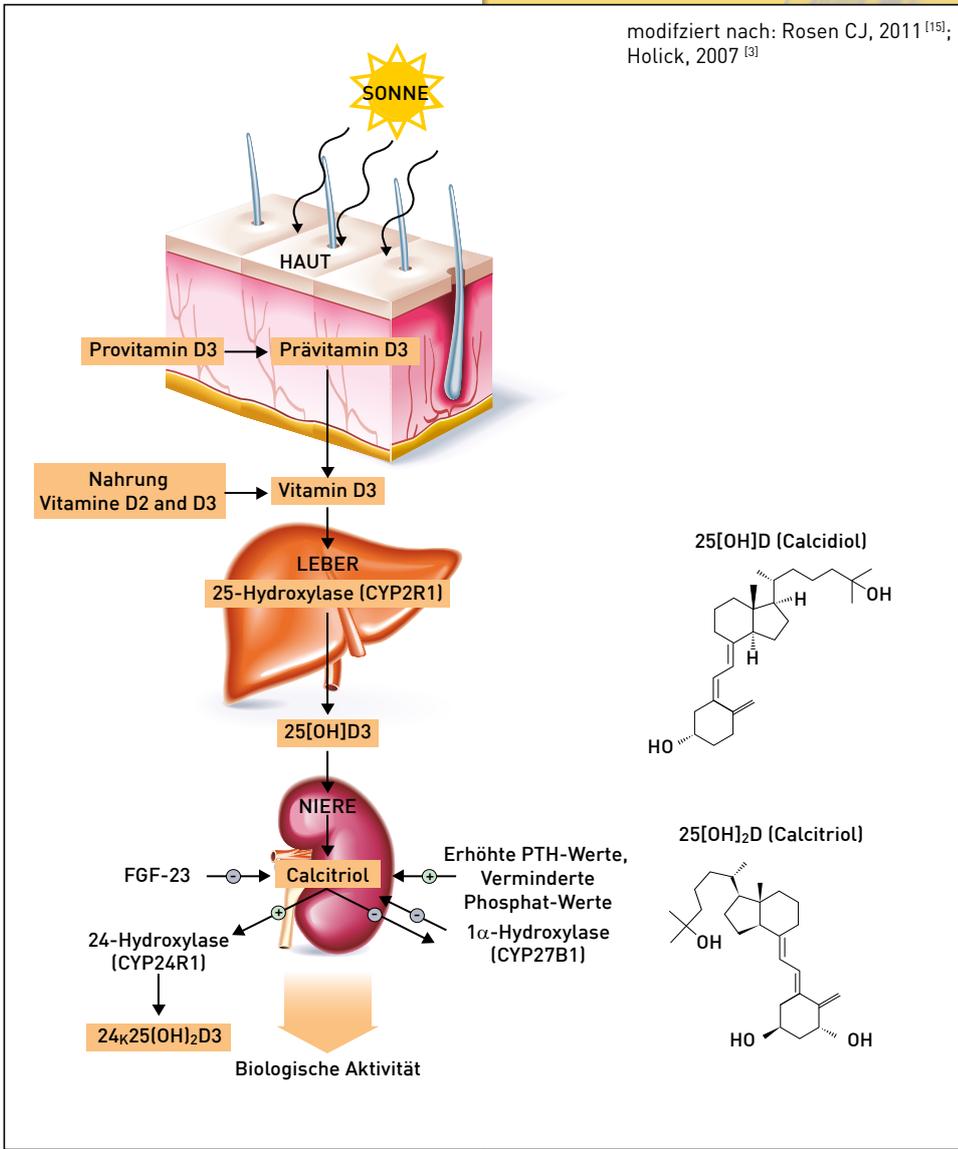
CYP24A1 ist die einzige 24-Hydroxylase, von der man weiß, dass sie am Vitamin D-Stoffwechsel beteiligt ist. Bei Überschuss aktivieren $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ und $25(\text{OH})\text{D}$ CYP24A1, welches den Abbau von Calcitriol durch Hydroxylierung initiiert. Hierbei wird die biologisch inaktive Substanz Calcitroinsäure ($1,24,25(\text{OH})_3\text{D}$) gebildet. Im Vergleich zu $25(\text{OH})\text{D}$ gilt $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ als das bevorzugte Substrat, wenngleich beide Verbindungen an Position 24 hydroxyliert werden. Die primäre Funktion des Enzyms CYP24A1 ist es, die Akkumulation toxischer Mengen $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ und $25(\text{OH})\text{D}$ zu verhindern. Die CYP24A1-Genexpression wird durch Calcitriol hochreguliert^[5, 11].

TRANSPORT UND SPEICHERUNG VON VITAMIN D

Vitamin D wird aus der Nahrung vom Magen-Darm-Trakt resorbiert und in Chylomikronen über das lymphatische System in den venösen Kreislauf transportiert^[3]. Ein Teil von Vitamin D verteilt sich weiter auf andere Trägerproteine (Lipoprotein, Albumin und DBP). Vitamin D₂ hat eine geringere Affinität zum Vitamin D-bindenden Protein als Vitamin D₃; dies resultiert in einer schnelleren Clearance aus der Zirkulation und einer geringeren Umwandlung zu aktiven Metaboliten^[8]. Endogen synthetisiertes Vitamin D₃ wird im Plasma fast ausschließlich an DBP gebunden transportiert. Das führt zu einer langsamen Abgabe von Vitamin D in der Leber und einem anhaltenden Anstieg von $25(\text{OH})\text{D}$ im Plasma. Im Gegensatz dazu führt die Verbindung von oral verabreichtem Vitamin D mit Chylomikronen und Lipoproteinen zu einer raschen, rezeptorvermittelten Abgabe von Vitamin D in der Leber und zu einer zügigen aber weniger lang-anhaltenden Zunahme von $25(\text{OH})\text{D}$ im Plasma^[12].

Der überwiegende Anteil von $25(\text{OH})\text{D}$ und $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (85-90 %) zirkuliert Protein-gebunden (DBP); 10 - 15 % sind schwach an Albumin gebunden, und weniger als 1 % zirkuliert in freier Form. Tierstudien weisen darauf hin, dass DBP dazu dient, $25(\text{OH})\text{D}$ vor dem Abbau zu schützen, und damit nicht nur seine Halbwertszeit verlängert, sondern auch einem Vitamin D-Mangel vorbeugt. Weiters zeigte sich, dass DBP nicht nur die Vitamin D-Konzentrationen stabilisiert, sondern auch die Vitamin D-Wirkung im Darm verlangsamt und die Aufnahme in die Leber verringert. Es wird angenommen, dass nur Vitamin D, welches nicht an DPB gebunden ist (ähnlich wie andere Steroidhormone wie z.B. Testosteron) bioverfügbar und aktiv ist^[13, 14].

Abbildung 3:
Vitamin D-Stoffwechsel



1.3 WIRKMECHANISMEN

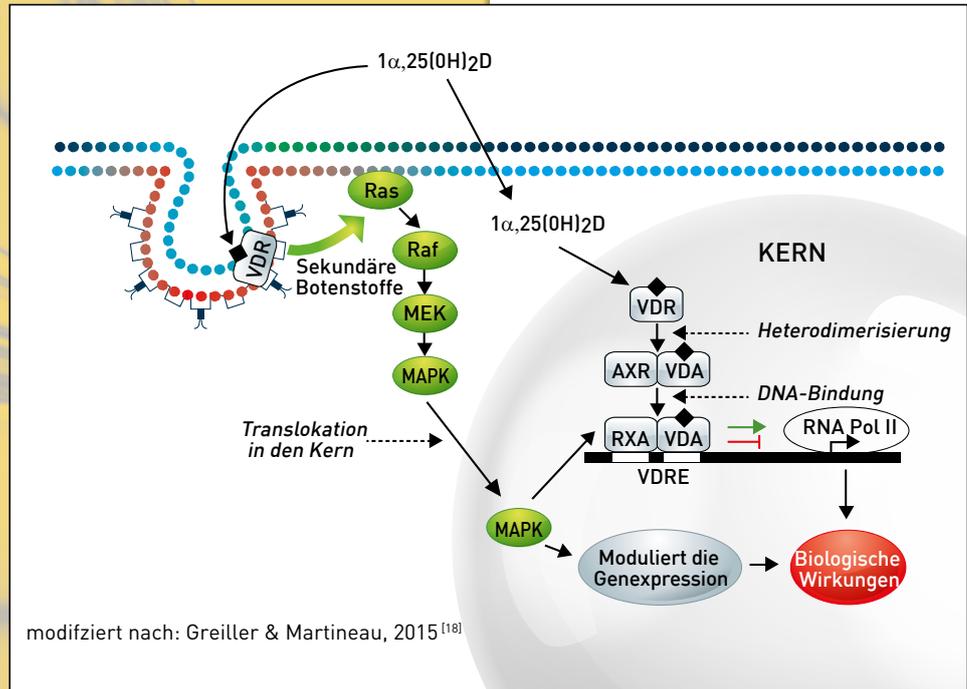
Ähnlich wie bei Steroidhormonen gibt es bei Vitamin D zwei Wirkmechanismen: man unterscheidet zwischen der genomischen Wirkung (in welcher die Gentranskription beeinflusst wird) und der nicht-genomischen Wirkung (einer schnellen Wirkung, die durch sekundäre Botenstoffe und die Phosphokinase-Kaskade herbeigeführt wird) (Abbildung 4).

Calcitriol (1,25(OH)₂D) ist ein konformativ flexibles Molekül. Jener Vitamin D-Rezeptor, der schnelle Reaktionen hervorruft, dürfte andere Liganden (6-s-cis)-spezifische Strukturanforderungen nutzen als der klassische nukleare VDR, welcher Liganden (6-s-trans)-generierte, genomische Reaktionen signalisiert ^[16]. Genomische und nicht-genomische Mechanismen können zusammenwirken, allerdings wurden Analoga verschiedener Vitamin D-Isomere (in cis- oder trans-Konformation fixiert) entwickelt, um vorzugsweise rasche nicht-genomische und/oder genomische Reaktionen hervorzurufen ^[17].

Abbildung 4: Genomische und nicht-genomische Mechanismen von Vitamin D

Genomischer Mechanismus: $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ bindet an Vitamin D-Kern- oder Membranrezeptoren (VDR). Die Kern-VDR-Bindung führt zu einer Heterodimerisierung mit dem Retinoid-X-Rezeptor (RXR) und zur Bindung an Vitamin D responsive Elemente (VDRE) in den Promotorregionen responsiver Gene. Komponenten des RNA-Polymerase-II-Komplexes werden dann zur Induktion der Gentranskription rekrutiert, oder die Transkription wird unterdrückt.

Nicht-genomischer Mechanismus: Membran-assoziierte VDR-Bindung führt zur Aktivierung von Sekundär-Botenstoff-Systemen; ein Effekt besteht hierbei in der Initiation der Ras/MAPK-Signaltransduktion. Nukleäre MAPK (Mitogen-aktivierte Proteinkinase) moduliert die Genexpression.



GENOMISCHER MECHANISMUS

Die zelluläre Reaktion von Vitamin D wird durch einen komplexen genomischen Mechanismus vermittelt; dieser umfasst die Bindung von Calcitriol an einen spezifischen Rezeptor (VDR) und seinen RXR-Corezeptor sowie an eine Reihe von VDR-Cofaktoren. Er führt zur zellspezifischen Programmierung von Transkriptionsreaktionen [11].

Primäre molekulare Wirkung von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ist es, die Gentranskription zu initiieren, und zwar durch starke Bindung an einen spezifischen Vitamin D-Rezeptor (VDR). Dieser Rezeptor gehört zur Ligan-aktivierten Transkriptionsfaktoren-Überfamilie der Steroidhormonrezeptoren.

Abfolge in der von VDR regulierten Genexpression (Abbildung 4):

- 1) Konformations-Änderung des VDR nach der Interaktion mit $1,25(\text{OH})_2\text{D}$,
- 2) Bildung des VDR-Retinoid-W-Rezeptor (RXR)-Heterodimers,
- 3) Stabilisierung der VDR-RXR-Heterodimere auf dem Response Element (VDRE),
- 4) Bereitstellung von VDR-Cofaktoren,
- 5) Transkriptions- und Translationsaktivität.

Diese Coaktivatoren der Transkription unterscheiden sich in punkto Gewebeverteilung und ermöglichen eine beachtliche Gewebespezifität hinsichtlich $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ - und VDR-Wirkung [19].

NICHT-GENOMISCHER MECHANISMUS

1,25(OH)₂D reguliert die Genexpression und verfügt zusätzlich auch über eine Reihe nicht-genomischer Funktionen. Es hat etwa die Fähigkeit, den Transport von Kalzium durch die Plasmamembran zu stimulieren. Mittlerweile weiß man, dass 1,25(OH)₂D eine schnelle Wirkung (innerhalb weniger Minuten) hervorrufen kann, und zwar ohne Beteiligung von VDR auf Transkriptionsebene (dies würde mehrere Stunden oder Tage erfordern.)^[16]. Ähnlich wie andere Steroidhormone reguliert 1,25(OH)₂D die Aktivität des Kalzium- und Chloridkanals, die Aktivierung und Verteilung der Proteinkinase C und die Aktivität von Phospholipase C in bestimmten Zellen (z.B. Osteoblasten, Leber-, Muskel- und Darmzellen)^[8]. Je nach Zellen kann der nicht-genomische Mechanismus verschiedene Sekundär-Botenstoff-Systeme und cytosolische Kinasen aktivieren, die für die Gewebs- und Zellspezifität von Vitamin D verantwortlich sind^[17].

VITAMIN D UND DER KNOCHEN

Im menschlichen Körper interagiert Vitamin D primär mit Dünndarm, Nieren und Knochen; diese sind am Mineralstoffwechsel beteiligt und beeinflussen damit die Gesundheit des Skeletts^[6]. Calcitriol ($25(\text{OH})_2\text{D}$) ist primär ein kalzämisches Hormon, da es die Kalzium-Resorption im Darm, die Kalzium-Aufnahme in den Knochen und die Kalzium-Rückresorption in der Niere stimuliert. Calcitriol verbessert auch die intestinale Phosphatresorption. Darüber hinaus fördert es die Knochenbildung direkt durch Regulation der Gentranskription in den Osteoklasten und indirekt durch die Regulierung der Aktivität von PTH und anderen Hormonen (Abbildung 5).

Tabelle 3: Hauptfunktion von Vitamin D in der Kalzium- und Phosphathomöostase

- | |
|---|
| • Stimulierung der intestinalen Kalzium- und Phosphatresorption |
| • Kalzium- und Phosphat-Aufnahme in den Knochen |
| • Kalzium- und Phosphat-Rückresorption in der Niere |

2.1 WIRKUNG AUF DIE KALZIUM- UND PHOSPHATRESORPTION

In Hinblick auf die Stimulierung des intestinalen Kalzium- und Phosphattransports hat Calcitriol die potenteste Wirkung^[20].

Ohne Vitamin D werden nur 10 % - 15 % des Kalziums und ca. 60 % des Phosphors aus der Nahrung resorbiert. Die Interaktion zwischen Calcitriol und dem VDR erhöht die Effizienz der intestinalen Kalzium-Resorption auf 30 % - 40 %, die Phosphor-Resorption auf etwa 80 %^[3].

Die Interaktion mit dem VDR-Rezeptor und die Bindung an spezifische VDRE in intestinalen Enterozyten induziert die Expression mehrerer Schlüsselproteine im Kalzium- und Phosphattransport^[8, 16], wie z.B:

- TRPV6, ein Kalzium-Kanal an der Bürstensaummembran,
- Calbindin, ein 28kDa Kalzium-bindendes Protein, das den Transport von Kalzium im Zytosol erleichtert,
- Kalzium-ATPase; sie erlaubt den Kalzium-Efflux in den Blutstrom.

Darüber hinaus induziert Calcitriol auf nicht-genomische Weise einen schnellen Transport von Kalzium („Transcaltachie“) auf Darrebene^[16]. Die Bindung von Calcitriol an den Membran-VDR der Enterozyten führt zur Internalisierung von Kalzium über endozytische Vesikel der Bürstensaummembran. Die Vesikel verschmelzen mit Lysosomen und gelangen via Mikrotubuli zur basolateralen Membran der Enterozyten, wo das Kalzium durch Fusion von Lysosomen und enterozytischer Membran durch Exozytose freigesetzt wird.

Auf ähnliche Weise wird die Phosphat-Resorption im Darm durch einen Natrium-Phosphat-Transporter (NPT2b) vermittelt; seine Expression wird durch Calcitriol verstärkt^[21].

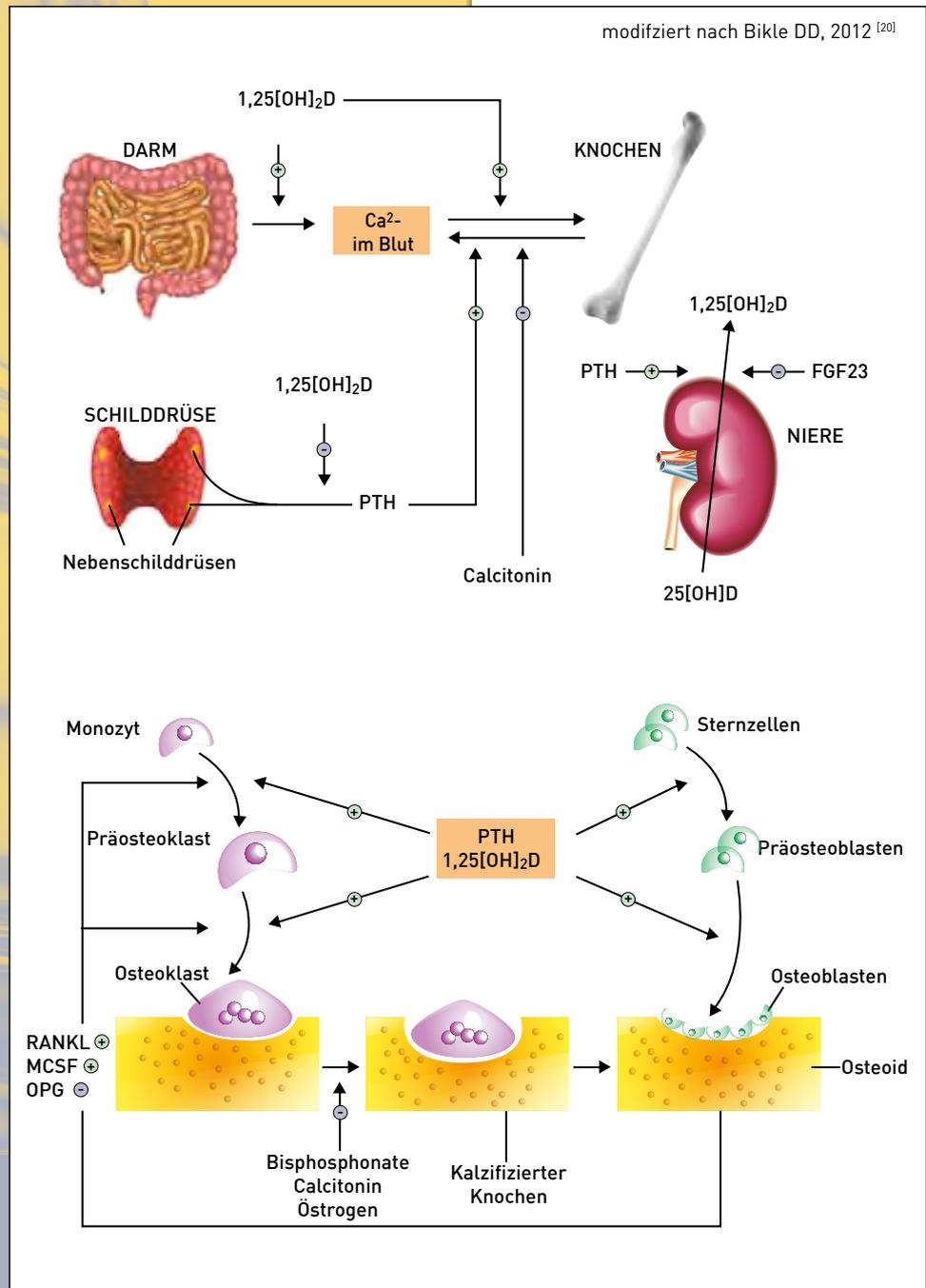
Tabelle 4: Funktion von Vitamin D bei der intestinalen Kalziumresorption

- | |
|--|
| • Aktivierung von TRPV6 und zellulärem Kalziumtransport in den Mikrovilli des Darms |
| • Bindung an Calmodulin und Bürstensaum-Myosin 1 (BBM1) in den Mikrovilli des Darms |
| • Transfer von Kalzium in Calbindin (CaBP) |
| • Verlagerung von Kalzium aus den Mikrovilli und Transport im Cytoplasma zur basolateralen Membran |
| • Aktivierung von Kalzium-ATPase und Freisetzung in den Blutstrom |

Kalzium-Rückresorption in der Niere: Das von den Nierenglomeruli gefilterte Kalzium und Phosphat wird zum Großteil im proximalen Tubulus rückresorbiert. Calcitriol verbessert die Effizienz dieser renalen Resorption durch einen Mechanismus des Kalziumtransports, ähnlich dem der Kalziumresorption im Darm, d.h. durch die Aktivität von Kalziumkanal und Transportproteinen, die direkt von Calcitriol hochreguliert werden (TRPV5, Calbindin und die Kalzium-ATPase)^[8].

Abbildung 5: Regulation der Knochenmineralhomöostase durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}$

Vitamin D ist neben dem Nebenschilddrüsenhormon (PTH) und dem Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23) einer der wichtigsten hormonellen Regulatoren der Knochenmineralhomöostase. Diese Hormone agieren gemeinsam, um die Konzentration von Kalzium und Phosphor im Serum (Liste A) zu steuern. Vitamin D fördert die Aufnahme von intestinalem Kalzium in das Blut und die Knochen und beeinflusst direkt die PTH-Produktion der Nebenschilddrüsen. PTH stimuliert die Umwandlung von $25(\text{OH})\text{D}$ zu Calcitriol in der Niere via CYP27B1-Aktivierung und erhöht damit den Kalziumspiegel. Darüber hinaus erhöht PTH die tubuläre Kalzium-Rückresorption und verringert die Phosphatausscheidung. Umgekehrt wirkt FGF23, das von Osteozyten spezifisch produziert wird, auf die Niere; es unterdrückt die Umwandlung von $25(\text{OH})\text{D}$ zu Calcitriol, und verstärkt den Katabolismus durch CYP27B1-Aktivierung. Bei hohen Phosphatkonzentrationen im Serum verringert FGF23 die Phosphat-Rückresorption und erhöht dessen Ausscheidung. (Liste B) Um die Expression einiger Gene zu regulieren, aktiviert Calcitriol die Knochenzellen direkt. Viele dieser Gene codieren katabole oder anabole Effektoren des Knochenbaus und Hormone, die den Vitamin D- und Mineralstoffwechsel beeinflussen. PTH aktiviert auch Osteoblasten; sie stimulieren die Bildung reifer Osteoklasten.



2.2 WIRKUNG AUF DEN KNOCHENUMBAU

Calcitriol aktiviert die Expression von Genen, die am Knochenumbau beteiligt sind; dies inkludiert anabole und katabole Produkte.

ANABOLE WIRKUNG VON VITAMIN D

Calcitriol (1,25(OH)₂D) induziert die Expression mehrerer Gene, die an der Knochenbildung beteiligt sind^[11]. Osteoblasten (Zellen der Knochenbildung) sind mit Vitamin D-Rezeptoren ausgestattet und stellen Zielzellen für Calcitriol dar. Calcitriol fördert die Proliferation und Differenzierung von Osteoblasten und reguliert die Produktion verschiedener Proteine wie Kollagen, alkalische Phosphatase und Osteocalcin (BGP). Diese Proteine dienen der Bildung robuster und bruchfester Knochen^[8]. Calcitriol induziert die Genexpression von Osteopontin (SPP1), welches das Überleben von Osteoblasten fördert und die Ossifikation des Skeletts vorantreibt; es erhöht weiters die Expression von LRP5 (low-density lipoprotein receptor-related Protein 5), welches die Osteoblastenproliferation stimuliert^[16].

KATABOLE WIRKUNG VON VITAMIN D

Calcitriol begünstigt nicht nur die Knochenbildung, sondern auch die Knochenresorption, da es die Anzahl und Aktivität von Osteoklasten erhöht. Die Osteoklastogenese durch Calcitriol wird primär durch Osteoblasten stimuliert. Osteoblasten produzieren das membranassoziierte Protein RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor NF-κB Ligand), welches RANK auf den Osteoklasten und deren hämatopoetischen Vorläuferzellen aktiviert. Osteoprotegerin (OPG, löslicher Rezeptor für RANKL), der die RANKL-Aktivität kontrolliert, wird gleichzeitig unterdrückt, um den Bioeffekt von RANKL zu verstärken^[16]. Die Osteoklasten resorbieren Knochen durch enzymatischen Abbau der Kollagenmatrix und Sekretion von Salzsäure, wobei Kalzium und Phosphor in den extrazellulären Raum freigesetzt werden^[6].

2.3 VITAMIN D UND KNOCHENGESUNDHEIT

Vitamin D-Mangel führt oft zu Knochenmineralisierungsdefekten wie Rachitis bei Kindern und Osteomalazie bei Erwachsenen^[22, 23].

Wie oben beschrieben, besteht die Hauptwirkung des aktiven Vitamin D-Metaboliten Calcitriol darin, die Resorption von Kalzium im Darm zu stimulieren. Folglich kann Vitamin D-Mangel einen sekundären Hyperparathyreoidismus verursachen, der zu erhöhtem Knochenumsatz, Mineralisierungsdefekten und Knochenverlust und damit zu Osteoporose, Osteomalazie und Frakturen führen kann. Epidemiologische Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und geringerer Knochenmineraldichte (bone mineral density, BMD) bei Erwachsenen, niedriger maximaler Knochenmasse (Peak Bone Mass) bei Kindern als auch einem erhöhten Knochenumsatz und einer erhöhten Inzidenz von Knochenbrüchen^[22]. Vitamin D-Supplementierungsstudien, bei denen sich der Vitamin D-Status von Probanden verbesserte, zeigten eine Zunahme der BMD, eine Reduktion des Knochenumsatzes und eine Abnahme der Bruchinzidenz^[22]. Bei osteoporotischen Patienten mit Vitamin D-Mangel führte die Vitamin D-Supplementierung zu einem reduzierten Knochenumsatz (geringere Konzentrationen von Serum-/Urinbiomarkern der Knochenresorption; Osteocalcin, CTX, Harn-N-Telopeptid) und zur Erhöhung der BMD von Wirbelsäule oder Hüfte^[22].

Vitamin D spielt damit eine wichtige Rolle:

- **Es fördert die Kalzium- und Phosphatresorption**
- **Es hält den Knochen gesund**
- **Es beugt Knochenbrüchen und Osteoporose vor**

NICHT-KLASSISCHE EFFEKTE VON VITAMIN D

Calcitriol steuert direkt oder indirekt mehr als 200 Gene – auch solche, die für die Regulation der Zellproliferation, Differenzierung, Apoptose und Angiogenese verantwortlich sind^[3].

Abgesehen von Zellen, die an der Kalziumhomöostase und Knochengesundheit beteiligt sind, kann zirkulierendes Calcitriol potenziell auch die Aktivität anderer Gewebe und Zellen, die mit Vitamin D-Rezeptoren ausgestattet sind, beeinflussen. Eine Vielzahl an *in vitro* Studien (Mensch/Tier) zeigt, dass die meisten Gewebe und Zellen nicht nur den VDR, sondern auch die gleiche 1α -Hydroxylase (CYP27B1) exprimieren wie die Niere^[6]. Dies betrifft vor allem die Zellen von Herz, Magen, Bauchspeicheldrüse, Gehirn, Haut, Gonaden, Netzhaut und verschiedene Zellen des Immunsystems^[6, 24, 25]. Vitamin D wirkt damit als endokrines Hormon, bedient sich aber in Bezug auf die lokale Genregulation auch autokriner oder parakriner Mechanismen^[6].

Experimentelle Studien zeigen, dass der VDR eine Vielzahl von biologischen Vitamin D-Effekten reguliert. In den meisten biologischen Systemen ist Vitamin D daher ein potenzieller Modulator der Zellproliferation, Differenzierung und Apoptose.

Tabelle 5: Nicht klassische Effekte von Vitamin D

- | |
|---|
| • Regulation der Hormonsekretion (PTH, FGF23, Insulin) |
| • Regulation der Immunfunktion |
| • Regulation der zellulären Proliferation, Differenzierung und Apoptose |

Zurzeit werden Calcitriol und synthetische Analoga auf ihr therapeutisches Potenzial hinsichtlich verschiedener Erkrankungen untersucht; zu diesen zählen vor allem: Psoriasis, Infektionen, Autoimmunerkrankungen (Diabetes mellitus Typ 1, rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn), Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankungen und viele verbreitete Krebsarten^[6, 8]. Allerdings fehlen trotz vielversprechender epidemiologischer Ergebnisse und Tierversuche für viele der potenziellen Einsatzmöglichkeiten noch solide Daten aus randomisierten klinischen Studien^[5].

3.1 VITAMIN D UND IMMUN-/ENTZÜNDUNGSKRANKHEITEN

Vitamin D kontrolliert die Immun-/Entzündungsreaktion durch Hemmung der Makrophagenaktivierung, T-Zell-Proliferation und Produktion von pro-inflammatorischen Mediatoren^[19, 26, 27].

Das Wissen um die Wechselwirkung zwischen Vitamin D-Metabolismus und Immunsystem ist etabliert^[25]. Aktuelle Studien bestätigen die Rolle von Calcitriol sowohl für das angeborene als auch das erworbene Immunsystem (Abbildung 6).

Vitamin D-Rezeptoren finden sich auf fast allen Immunzellen, einschließlich aktivierten T- und B-Lymphozyten und antigenpräsentierenden Zellen (Monozyten/Makrophagen; dendritische Zellen). Immunzellen exprimieren auch Vitamin D-aktivierende Enzyme, die innerhalb des Immunsystems eine lokale Umwandlung von inaktivem Vitamin D zu Calcitriol ermöglichen^[25, 28].

Biologische Studien deuten darauf hin, dass Vitamin D viele Entzündungsreaktionen auf mehreren Ebenen modulieren kann. Es reguliert unter anderem die Expression von Genen, die pro-inflammatorische Mediatoren wie Cyclooxygenasen oder 5-Lipoxygenaseprodukte erzeugen. Weiters beeinflusst Vitamin D Transkriptionsfaktoren (wie NF- κ B), die die Expression entzündlicher Gene regulieren, und aktiviert Signalkaskaden, wie z.B. mitogen-aktivierte Protein (MAP)-Kinasen, die entzündliche Reaktionen herbeiführen^[27]. Calcitriol wirkt der Aktivierung von TGF β -Signalwegen entgegen und reguliert zellspezifisch verschiedene entzündliche Zytokine; außerdem reduziert es die TNF α -Genexpression in T-Zellen. Abhängig vom Differenzierungszustand kann Calcitriol eine positive oder negative Regulation in Monozyten bewirken. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass Calcitriol auch in die T-Zell-Antwort eingreift: es begünstigt die Verschiebung von TH1-Reaktionen (inflammatorisch) zu TH2-Reaktionen (anti-inflammatorisch) und fördert die Suppression von TH17^[29]. In einer Studie von Laird et al. zeigte sich bei älteren Erwachsenen ein signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigem Vitamin D-Status (z.B. 25(OH)D < 25 nmol/l) und Entzündungsmarkern (einschließlich des Verhältnisses von IL-6 zu IL-10, einem anti-inflammatorischen Zytokin)^[29].

Vitamin D verringert die Produktion entzündungsfördernder Zytokine (IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, TNF α und TGF β) und erhöht die Produktion entzündungshemmender Zytokine (IL-10)^[25, 30].

VITAMIN D UND INFEKTION

Ein niedriger Vitamin D-Status ist mit einem erhöhten Risiko akuter Infektionen assoziiert.

Die positive Wirkung von UV-Licht-Exposition auf Tuberkulose ist seit vielen Jahrzehnten bekannt und deckt sich mit der Beobachtung, dass Vitamin D die angeborene Immunität stärkt^[25]. Hierbei zeigte sich, dass in Makrophagen die durch *Mycobacterium tuberculosis* erzielte Aktivierung des Toll-like Rezeptor (TLR1/2) Heterodimers zur Hochregulierung von VDR und CYP27B1 führt. Calcitriol moduliert das Toll-like Rezeptor (TLR)-Signaling (SOCS1-Stimulation, p38 MAPK-Hemmung und NF- κ B Aktivierung); dies reduziert die Genexpression und Proteinfreisetzung von pro-inflammatorischen Mediatoren (wie TNF α , IL-6 und MCP-1), und in weiterer Folge die Rekrutierung von Monozyten/Makrophagen und die gesamte Entzündung im Gewebe. Zusätzlich erhöht Calcitriol die Produktion des antimikrobiellen Peptids Cathelicidin und ermöglicht damit die Abtötung des intrazellulären *Mycobacterium tuberculosis*^[25].

Einige Beobachtungsstudien konnten einen unabhängigen Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und erhöhtem Risiko für akute virale Atemwegserkrankungen herstellen. Eine Metaanalyse klinischer Studien verweist wiederum auf die Schutzwirkung der Vitamin D-Supplementierung bei der Vorbeugung akuter Atemwegsinfektionen (ARI)^[18].

Mehrere klinische Studien assoziieren weiters einen niedrigen Vitamin D-Status mit einem erhöhten Infektionsrisiko (z.B. Erkältung, Influenza, virale Atemwegsinfektionen) und einem ungünstigen Infektionsverlauf. Es zeigte sich dabei auch, dass Vitamin D-Supplementierung die Immunabwehr bei akuten Infektionen stärkt^[26]; Vitamin D-Supplementierung wird daher als potenziell therapeutisch wirksam erachtet^[26, 31].

VITAMIN D UND IMMUNERKRANKUNGEN

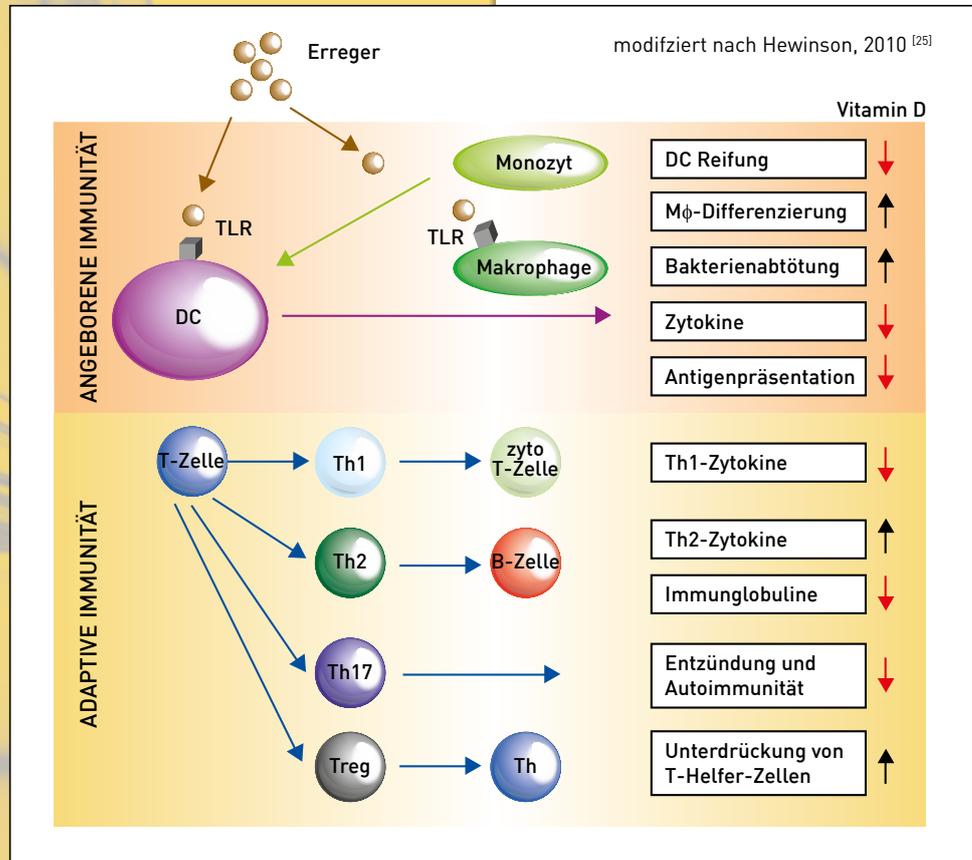
Vitamin D fördert die bestimmungsgemäße Funktion des Immunsystems und eine gesunde Immunantwort ^[32].

Veränderungen des Vitamin D-Serumspiegels werden häufig mit entzündlichen Erkrankungen wie entzündlicher Darmerkrankung, rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematodes, multipler Sklerose, Arteriosklerose und Asthma assoziiert ^[27, 33]. Obwohl es deutliche Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und Erkrankungen des Immunsystems sowie entzündlichen Erkrankungen gibt, gilt es doch, die Gründe dafür zu erforschen. Es liegen jedoch nur begrenzte Daten vor und die bisher vorliegenden Studienergebnisse zur Vitamin D-Supplementierung erlauben keinen eindeutig positiven Schluss ^[27]. Einige Tierstudien bestätigten den positiven Effekt von Calcitriol oder synthetischen Analoga bei Autoimmunerkrankungen und als Ergänzung zu Immunsuppressiva nach Transplantationen. In Bezug auf die Behandlung von Infektionen aber fehlen noch randomisierte kontrollierte klinische Studien ^[5]. Das Expertengremium der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) ist allerdings seit 2010 der Auffassung, dass zwischen der Vitamin D-Aufnahme, der Funktion des Immunsystems und einer gesunden Entzündungsreaktion eine „Ursache-Wirkungs-Beziehung“ besteht ^[32].

Ein adäquater Vitamin D-Status dürfte für eine optimale Immunfunktion erforderlich sein, ganz besonders für ältere Menschen ^[29].

Abbildung 6: Wirkung von Calcitriol auf die angeborene und erworbene Immunantwort

Schematische Darstellung: angeborene/erworbene Immunantwort auf eine pathogene Veränderung und deren Positiv-/Negativregulation durch Vitamin D. TLR, Toll-like Rezeptor; DC, dendritische Zelle, MΦ, Makrophage; zyto T-Zelle, zytotoxische T-Zelle; Treg, regulatorische T-Zelle.



3.2 VITAMIN D UND PSORIASIS

Vitamin D hemmt die Zellproliferation und verringert damit die Schwere von Psoriasis-Läsionen^[34].

Typische Merkmale von Psoriasis-Läsionen sind eine erhöhte epidermale Proliferation, eine abnormale Keratinozytendifferenzierung und die Infiltration von Entzündungszellen^[34]. Bisherige Untersuchungen zeigten deutlich, dass Vitamin D die Proliferation menschlicher Keratinozyten hemmt und deren Differenzierung *in vitro* beschleunigt. Dies hat in Folge zur Entwicklung von topischen Vitamin D-Analoga geführt, die derzeit bei der Behandlung von Psoriasis eingesetzt werden; sie reduzieren nicht nur die Schwere, sondern auch die Größe der Läsion und zeigen kaum Nebenwirkungen^[5, 6].

Bei den für Psoriasis typischen Entzündungen sind vor allem Th17-Zytokine wichtige Mediatoren. IL-17A spielt eine wesentliche Rolle bei der Pathogenese von Psoriasis und korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung. Kürzlich fand man Hinweise darauf, dass Vitamin D die Entzündung bei Psoriasis hemmen kann, indem es IL-17-Rezeptoren und NF- κ B-Signaling in Keratinozyten blockiert. Zusätzlich kann das synthetische Calcitriolderivat Calcipotriol die Expression antimikrobieller Peptide, die bei inflammatorischen Hauterkrankungen übermäßig exprimiert werden, inhibieren. Dies geschieht wahrscheinlich durch Blockieren von IL-17-Rezeptoren und NF- κ B-Signaling in Keratinozyten^[34].

3.3 VITAMIN D UND KREBS

Vitamin D zeigt antiproliferative und prodifferenzierende Aktivität bei Krebszellen^[25].

Es besteht daher ein inverser Zusammenhang zwischen Serum-Vitamin D-Spiegel und Krebsrisiko (dies betrifft viele Krebsarten, einschließlich Dickdarm-Karzinom, Brustkrebs, Prostatakrebs)^[19]. Es ist bekannt, dass Prostata, Brust, Dickdarm, Lunge, Haut und andere Organe über Enzyme (CYP27B) verfügen, die für die Umwandlung von 25(OH)D zu 1,25(OH)₂D benötigt werden. Dies deutet auf eine autokrine oder parakrine Funktion von Vitamin D hin^[8]. Es gibt zahlreiche Mechanismen, durch die Calcitriol die Tumorentwicklung unterdrücken kann. In vielen Fällen wirken sie zellspezifisch. Beispiele für solche Mechanismen sind: die Proliferationshemmung durch Blockierung des Zellzyklus oder die Beeinträchtigung des Signaling von Wachstumsfaktoren, die Apoptoseinduktion, die Stimulation der DNA-Reparatur, die Verhinderung der Tumorangiogenese und die Hemmung der Metastasenbildung^[5]. Mehrere *in vitro*-Studien zeigten, dass Brust-, Dickdarm- und Prostatakrebszellen, Osteosarkome und Melanome auf die antiproliferative Wirkung von Calcitriol ansprechen.

Allerdings gibt es noch immer keine Studien, die den Zusammenhang zwischen Vitamin D-Zufuhr und Krebs belegen. Eine Metaanalyse widmete sich der Untersuchung von Fall-Kontroll-Studien von Patienten mit und ohne colorektalem Karzinom. Man fand, dass jede Erhöhung des Serum-25(OH)D-Spiegels um 20 ng/ml das Darmkrebsrisiko um mehr als 40 % (OR, 0,57; 95 % CI, 0,43-0,76) reduziert^[35]. Allerdings zeigte in der WHI-Studie die Vitamin D-Supplementierung bei postmenopausalen Frauen keinen signifikanten Effekt in Bezug auf das colorektale Karzinom-Risiko (400 IE-Vitamin D/Tag (plus Kalzium); 7-jährige Follow-Up-Phase)^[36]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei Brust- und Prostatakrebs^[37]. Um die Kausalität zwischen Vitamin D und Krebs zu untermauern, sollten daher weitere klinische Studien mit Krebsinzidenz oder Mortalität als primärem Outcome durchgeführt werden^[28].

3.4 VITAMIN D UND KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGEN

Ergebnisse einer Multicenter-Kohorten-Studie in den USA zeigen, dass fast alle Patienten mit akutem Myokardinfarkt auch Vitamin D-Mangel aufweisen^[38].

Vitamin D-Rezeptoren finden sich in der glatten Gefäßmuskulatur, dem Endothel und den Kardiomyozyten und können Einfluss auf kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) haben^[33]. Vitamin D bewirkt eine Reihe positiver Effekte auf die endotheliale Dysfunktion, die Proliferation und Migration der vaskulären glatten Muskelzellen, Kalzifizierung und entzündliche/immunologische Prozesse der Arteriosklerose^[39]. Weiters nimmt Vitamin D auch auf systemische Veränderungen, die Arteriosklerose fördern (wie Insulinresistenz, Betazellfunktion und Dyslipidämie), günstigen Einfluss und hat damit möglicherweise therapeutisches Potenzial^[39]. Vitamin D-Mangel aktiviert das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und kann Hypertonie und linksventrikuläre Hypertrophie fördern^[40]. Darüber hinaus verursacht Vitamin D-Mangel eine Zunahme des Nebenschilddrüsenhormons, das die Insulinresistenz erhöht und mit Diabetes, Bluthochdruck, Entzündungen und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko assoziiert wird. Aus diesem Grund gilt ein niedriger Vitamin D-Spiegel mittlerweile als neuer Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen^[39].

Beobachtungsstudien weisen mehrheitlich auf einen inversen Zusammenhang zwischen Serum-25(OH)D-Spiegeln und klinischen kardiovaskulären Ereignissen hin. In den Vereinigten Staaten zeigte sich bei Erwachsenen mit Hypertonie, dass zwischen 25(OH)D-Konzentrationen und Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen ein inverser Zusammenhang besteht. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen aus der Framingham Offspring Study und der Health Professionals Follow-up Study, welche für Probanden mit Vitamin D-Mangel ein etwa zweifach erhöhtes Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses zeigten^[39]. Diese Ergebnisse bestätigte vor kurzem auch eine dänische Studie, in der 10.170 Frauen und Männer der allgemeinen Bevölkerung, die keine Vitamin D-angereicherten Lebensmittel zu sich nahmen, über einen Zeitraum von 29 Jahren untersucht wurden. Sinkende 25(OH)D-Plasmaspiegel waren mit steigendem Risiko ischämischer Herzerkrankungen, Myokard-Infarkt und frühem Tod in einer Funktion von saisonal bereinigten Perzentil-Kategorien assoziiert. In Metaanalysen von 18 und 17 Studien erhöhte sich das Risiko für ischämische Herzerkrankung und verfrühten Tod um 39 % und 46 % im niedrigsten versus höchsten Quartil des 25(OH)D-Plasmaspiegels^[41].

Obwohl Beobachtungsstudien einen Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und erhöhtem CVD-Risiko nahelegen, zeigten zahlreiche Interventionsstudien bisher nur widersprüchliche Ergebnisse^[39]. Um tatsächlich die Wirkung von Vitamin D (D3 und D2) auf Arteriosklerose und CVD zu testen, sind gründliche, groß angelegte, randomisierte klinische Studien erforderlich; anhand dieser Studien könnte sich die Rolle der Vitamin D-Supplementierung in Bezug auf CVD-Risiko und Mortalität klar nachweisen lassen^[39].

3.5 VITAMIN D UND DIABETES

Bei Patienten mit Diabetes empfiehlt es sich, im Rahmen der regelmäßigen Untersuchungen den Vitamin D-Status zu berücksichtigen und bei Mangelrisiko eine Supplementierung anzubieten^[42].

Einige Studien am Tiermodell und am Menschen deuten darauf hin, dass Vitamin D auch eine Rolle in der Homöostase des Glukosestoffwechsels und der Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 spielen könnte^[33]. Mehrere physiologische Mechanismen kommen hierfür infrage: die Wirkung von Vitamin D auf die Insulinsekretion, die direkte Wirkung von Kalzium und Vitamin D auf die Aktivität des Insulins und die Rolle dieses Hormons bei der Zytokinregulation^[33]. Die Betazellen des Pankreas exprimieren den VDR, Calcitriol fördert die Insulinsekretion, und Vitamin D-Insuffizienz wird mit Insulinresistenz assoziiert^[41b]. Darüber hinaus wurde bei Patienten mit Diabetes Vitamin D-Mangel mit mikrovaskulären Komplikationen, wie z.B. diabetischer Retinopathie, in Verbindung gebracht^[42, 43]. Bei diabetischen oder prädiabeti-

schen Patienten deuten die Ergebnisse klinischer Studien auf einen positiven Nutzen der Vitamin D-Supplementierung hin: sie scheint die Diabetesentwicklung zu verbessern bzw. zu verhindern. Um dies zu beweisen bedarf es allerdings langfristigerer und umfangreicherer randomisierter klinischer Studien^[5].

3.6 VITAMIN D UND DEMENZ

In einer prospektiven bevölkerungsbezogenen US-Studie zeigten kürzlich Patienten mit stark ausgeprägtem Vitamin D-Mangel (25(OH)D < 25 nmol/l) im Vergleich zu Teilnehmern ohne Vitamin D-Mangel (25(OH)D ≥ 50 nmol/l) ein höheres Demenzrisiko (adjusted hazard ratio (HR): 2,25 (95 % CI: 1,23 - 4,13) für jedwede Demenzentwicklung und 2,22 (95 % CI: 1,02 - 4,83) für die Alzheimer-Krankheit). Bei Vitamin D-defizienten Patienten (25 und 50 nmol/l) war das Risiko für Demenz jeder Art und Alzheimer statistisch signifikant erhöht (HR=1,53 [95 % CI: 1,06 - 2,21] und 1,69 [95 % CI: 1,06 - 2,69]). Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass Vitamin D neuroprotektiv sein könnte^[44]. Für den Zusammenhang zwischen niedrigem Vitamin D-Status und Demenzrisiko wurden einige mögliche Mechanismen identifiziert^[44, 45]. Vitamin D-Mangel kann das Demenz-/Alzheimer-Risiko sowohl aufgrund neurodegenerativer als auch vaskulärer Mechanismen erhöhen. Im gesamten Gehirn, inklusive jener Areale, die für das Erinnerungsvermögen zuständig sind (Hippocampus, Gyrus dentatus), finden sich Vitamin D-Rezeptoren. Zusätzlich wird das Enzym, das die aktive Form von Vitamin D synthetisiert, in mehreren Gehirnarealen produziert. Calcitriol steuert die Neurotrophin-Expression (Nervenwachstumsfaktor, Neurotrophin 3 und glialer neurotrophischer Faktor) und reguliert das Überleben, die Entwicklung und die Funktion von Neuronen. *In vitro* stimuliert Vitamin D Makrophagen, wodurch sich die Clearance amyloider Plaques erhöht. Vitamin D reduziert auch die Amyloid-induzierte Zytotoxizität und Apoptose in primären kortikalen Neuronen^[44, 46].

3.7 VITAMIN D UND DEPRESSION

Ein Zusammenhang wird auch zwischen Vitamin D-Mangel und erhöhtem Depressionsrisiko vermutet. Vitamin D-Rezeptoren sind in vielen Hirnregionen vorhanden, die bei depressiven Störungen eine Rolle spielen, wie z.B. der präfrontale Kortex und der Hippocampus. Zellen dieser Regionen sind in der Lage, Vitamin D zu Calcitriol umzuwandeln. Tierstudien deuten an, dass Vitamin D die Synthese und/oder den Stoffwechsel von Neurotransmittern, einschließlich Dopamin und Norepinephrin, erhöhen kann; die Ergebnisse waren bisher allerdings widersprüchlich^[47]. In einigen Querschnitts- und Prospektivanalysen konnte man eine inverse Beziehung zwischen 25(OH)D-Blutwerten und Depressionsprävalenz oder -inzidenz feststellen. Bisher wurden nur wenige klinische Studien durchgeführt, die die Wirkung von Vitamin D-Supplementierung bei der Vorbeugung/Behandlung von Depressionen bestimmten, und ihre Ergebnisse waren unklar. Vor Kurzem wurde eine groß angelegte, randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie mit mehr als 36.000 postmenopausalen Frauen durchgeführt. Die Probandinnen erhielten 2 Jahre lang täglich eine Supplementation von 400 IE Vitamin D3 und 1.000 mg Kalzium, was jedoch keinen Einfluss auf das Risiko von Depression bei postmenopausalen Frauen zeigte. Es wurde daher vorgeschlagen, die Supplementierung mit höheren Vitamin D-Dosen (800 IE) und geringeren Kalziumdosen zu untersuchen^[47].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Vitamin D nicht nur die Knochengesundheit beeinflusst, sondern auch bei zahlreichen akuten und chronischen Erkrankungen eine Rolle spielt, wie z.B.

- **Akute Infektionen (bakteriell und viral)**
- **Dermatologische Erkrankung (Psoriasis)**
- **Autoimmunerkrankungen (chronisch-entzündliche Darmerkrankung, multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis, ...)**
- **Kardiovaskuläre Erkrankungen (einschließlich Herzinfarkt, ...)**
- **Diabetes**
- **Psychiatrische Erkrankungen (Demenz, Alzheimer, Depression, ...)**

VITAMIN D UND DIE RETINA

Auch im Auge finden sich Vitamin D-Zielzellen^[48], die den Verlauf verschiedener Augenerkrankungen beeinflussen dürften (Tabelle 6). Vor allem in der Netzhaut (inklusive retinaler und choroidaler Gefäßendothelzellen) werden Vitamin D-Rezeptoren in großer Zahl exprimiert^[24]. Das von Vitamin D abhängige Kalzium-Bindungsprotein kommt in der menschlichen Netzhaut ebenfalls vor^[49]. Vitamin D kann daher vermutlich aufgrund seiner entzündungshemmenden und anti-angiogenetischen Eigenschaften die Entwicklung und das Fortschreiten der Retinopathie (einschließlich diabetischer Retinopathie (DR) und altersbedingter Makuladegeneration (AMD)) verhindern^[42, 50].

Tabelle 6: Vitamin D und Augenerkrankungen

Vitamin D-Status	Niedriger Serum-25(OH)D-Spiegel assoziiert mit Krankheitsrisiko; oder hoher 25(OH)D-Spiegel assoziiert mit verminderter Krankheitsprävalenz	Myopie Altersbedingte Makuladegeneration Diabetische Retinopathie Trockenes Auge
Genetische Variation	Genpolymorphismen assoziiert mit Augenerkrankungen (VDR, CYP24A1, CYP27B1, DHCR7*)	Myopie Altersbedingte Makuladegeneration Diabetische Retinopathie Uveitis
Behandlung/Supplementierung	Verbesserung der Krankheit oder Veränderung des Krankheitsverlaufes durch systemische oder lokale Behandlung mit Vitamin D	Retinoblastom (Maus) Choroidales Melanom (Maus) Netzhautalterung (Maus) Ischämische Retinopathie (Maus) Diabetische Retinopathie-Typ 2 (Ratte) Experimentelle Autoimmun-Uveitis (Maus) Hornhautverletzung (Maus) Hornhauttransplantation (Ratte) Hornhautneuralgie (menschliche Fallstudie) Intraokulärer Druck (nichtmenschlicher Primat)
In vitro-Zellstudien	Expression von Vitamin D-Stoffwechselkomponenten und/oder biologischer Effekt einer Vitamin D-Behandlung	Hornhautepithelzellen Linseneithelzellen Hornhautendothelzellen Sklerale Fibroblasten Unpigmentierte Ziliarkörper-Epithelzellen Adulte retinale Pigmentepithelzellen Ganglienzellschicht Retinale Photorezeptoren Retinoblastomzellen (Y79, Weri-RB1)

*DHCR7: 7-Dehydrocholesterol-Reduktase; Modifiziert nach: Reins & McDermott, 2015^[48]

4.1 VITAMIN D UND DIABETISCHE RETINOPATHIE

Die diabetische Retinopathie (DR) zählt zu den häufigsten Diabetes-Komplikationen und ist weltweit gesehen eine der häufigsten Erblindungsursachen bei Erwachsenen im erwerbsfähigen Alter ^[51, 52]. Längere Diabetesdauer, unzureichende glykämische Kontrolle und Hypertonie zählen zu den größten DR-Risikofaktoren und stehen quer durch die Bevölkerungsgruppen mit diabetischer Retinopathie in starkem Zusammenhang ^[53].

VITAMIN D-STATUS BEI DIABETISCHER RETINOPATHIE

Mehrere jüngere Querschnittsstudien zeigen eine inverse Beziehung zwischen 25(OH)D-Spiegeln bei Typ 1 und Typ 2-Diabetikern und DR. In diesen Studien wurden Studiendesigns angewendet, die potenzielle Störfaktoren wie Jahreszeiten, körperliche Aktivität, Stoffwechselerkrankungen oder Medikamente, die den Vitamin D- oder Kalzium-Stoffwechsel beeinflussen, soweit wie möglich abmilderten. Diese Studien zeigten eine inverse Beziehung zwischen dem Serum-25(OH)D-Spiegel und dem Schweregrad der diabetischen Retinopathie (Tabelle 7).

Tabelle 7: Vitamin D und diabetische Retinopathie in Beobachtungsstudien

Quelle	Studiendesign	Wichtigste Ergebnisse
[43]	Fall-Kontroll-Studie bei Diabetikern Durchschnittsalter: 60 Jahre (65 % der Männer) 1) 144 Patienten mit DR 2) 139 Patienten ohne DR	Verminderter 25(OH)D-Blutspiegel bei Patienten mit DR ($19,2 \pm 10,1$ versus $20,5 \pm 8,1$ ng/ml, $p = 0,05$) 25(OH)D < 20 ng/ml bei 50,7 % der Patienten ohne DR, 55,6 % der Patienten mit DR Grad 1 und 67,1 % bei Patienten mit DR Grad 2-4 ($p = 0,03$) Erhöhtes Risiko für DR ($\times 1,43$) bei Patienten mit schwerer VDD (< 15 ng/ml) ($p = 0,03$)
[54]	Querschnittsstudie: 517 Jugendliche mit Typ 1-Diabetes. Durchschnittsalter: 15 Jahre	DR bei 18 % der Patienten mit 25(OH)D ≤ 20 ng/ml im Vergleich zu 9,0 % bei Patienten mit 25(OH)D > 20 ng/ml ($p < 0,02$) Höheres DR-Risiko ($\times 2,1$) bei Patienten mit 25(OH)D ≤ 20 ng/ml (20 ng/ml): OR = 2,12 (95 % CI: 1,03 - 4,33, $p = 0,04$)
[53]	Koreanische, bevölkerungsbezogene Querschnittsstudie mit landesweiter, systemisch stratifizierter, mehrstufiger Klumpenstichprobenmethode 2.113 diabetische Patienten im Alter von ≥ 40 Jahren (1.063 Männer und 1.050 Frauen)	63 % niedrigeres DR-Risiko bei Männern mit hohen 25(OH)D-Blut-Spiegeln: OR = 0,37 (95 % CI: 0,18 - 0,76); 85 % geringeres Risiko proliferativer DR bei Männern mit hohen 25(OH)D-Blut-Spiegeln: OR = 0,15 (95 % CI: 0,03 - 0,83) Bei Frauen zeigten sich keine übereinstimmenden Ergebnisse

Quelle	Studiendesign	Wichtigste Ergebnisse
[55]	715 Patienten mit Typ 2-Diabetes: ØAlter: 68 ± 12 J (61 % Frauen) <ul style="list-style-type: none"> • 490 Patienten ohne DR • 168 Patienten mit nicht-proliferativer DR • 57 Patienten mit proliferativer DR. 	25(OH)D < 30 ng/ml bei 75,4 % der Patienten (= Hypovitaminose D) 25(OH)D < 20 ng/ml bei 36,6 % der Patienten (= Vitamin D-Mangel) Inverse Beziehung (abgestuft) zwischen Serum-25(OH)D und DR-Schweregrad (p = 0,003)
[56]	Fall-Kontroll-Studie bei diabetischen und nicht-diabetischen Patienten: - 66 Diabetiker - 20 Nicht-Diabetiker, gesund	Niedrigere 25(OH)D2-Serumkonzentrationen bei Diabetikern (57,3 ± 21,4 pmol/l) im Vergleich zu nicht-diabetischen Patienten (89,4 ± 18,0 pmol/l), p < 0,001 Niedrigere 25(OH)D2-Serumkonzentrationen bei diabetischen Patienten mit proliferativer DR (43,1 ± 19,5 pmol/l), vorproliferativer DR (47,7 ± 13,3 pmol/l) im Vergleich zur DR (63,4 ± 17,3 pmol/l)
[57]	5 Gruppen von Probanden oder Patienten mit Typ 2-Diabetes abgestimmt auf Alter, Geschlecht und Rasse: <ul style="list-style-type: none"> • 47 Probanden ohne Diabetes und Augenerkrankung • 51 Patienten ohne Diabetes, aber mit Augenerkrankung (Uveitis, AMD, ...) • 41 Patienten mit Diabetes, aber ohne Hinweise auf DR • 40 Patienten mit nicht-proliferativer DR • 42 Patienten mit nachgewiesener proliferativer DR 	Geringere 25(OH)D-Spiegel bei diabetischen Patienten (22,9 ng/ml) im Vergleich zu Nicht-Diabetikern (30,3 ng/ml, p < 0,001) Geringere 25(OH)D-Spiegel bei Patienten mit proliferativer DR (21,1 ± 10,5 ng/ml) im Vergleich zu Patienten mit nicht-proliferativer DR (23,6 ± 10,3 %), Diabetikern ohne DR (24,3 ± 10,3), Nicht-Diabetikern mit Augenerkrankungen (28,8 ± 14,3) und Probanden ohne Diabetes oder Augenerkrankung (31,9 ± 12,9 ng/ml)

OR: Odds Ratio, VDD: Vitamin D-Mangel

Patienten mit diabetischer Retinopathie haben niedrigere Spiegel von zirkulierendem Vitamin D.

Zoppini et al. untersuchten in einer groß angelegten Kohortenstudie (715 ambulante Typ 2-Diabetespatienten) den signifikanten Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Serum-Spiegel und der Häufigkeit diabetischer Retinopathie^[55]. Man fand heraus, dass 34 % der Patienten mit 25(OH)D-Spiegeln < 30 ng/ml verschiedene Grade einer Retinopathie entwickelt hatten; bei 25(OH)D ≥ 30 ng/ml waren es nur 24 % der Patienten (p = 0,018).

Im Vergleich zu Diabetikern ohne DR leiden Patienten mit fortgeschrittener Retinopathie häufiger an Vitamin D-Mangel.

Ähnliches wurde auch in einer spanischen Studie von Alcubierre et al. nachgewiesen^[43]. Hier zeigte sich, dass der 25(OH)D-Spiegel bei Patienten mit diabetischer Retinopathie signifikant niedriger war als bei Patienten ohne Retinopathie (p = 0,05). Die Rate der Patienten mit Vitamin D-Mangel (d.h. 25(OH)D < 20 ng/ml) betrug 61,9 % im Vergleich zu 50,7 %. Bei Patienten mit 25(OH)D < 15 ng/ml betrug das relative Risiko einer diabetischen Retinopathie 1,43 (p = 0,03). Multivariate Analysen zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem 25(OH)D-Serum-Spiegel von < 15 ng/ml und dem Vorhandensein einer Retinopathie (p = 0,009), und zwar unabhängig

von potenziellen Prädiktoren wie Alter, Geschlecht, Rasse, Hämoglobin A1c, Kreatinin, Krankheitsdauer, Body Mass Index (BMI), hypolipidämische Behandlung und körperliche Aktivität. Man fand heraus, dass Patienten mit fortgeschrittener Retinopathie (Grad 2-4, n = 76) häufiger an Vitamin D-Mangel litten als Typ 2-Diabetiker ohne Retinopathie ($p = 0,03$).

Die inverse Beziehung zwischen zirkulierendem Vitamin D und DR wurde kürzlich von einer epidemiologischen Studie in Korea bestätigt^[53]. Nach Bereinigung um potenzielle Einflussfaktoren wie Alter, Diabetesdauer, HbA1c-Spiegel und Hypertonie verringerte sich das DR-Risiko bei männlichen Patienten mit hohen 25(OH)D-Blutwerten um 63 % (OR = 0,37; 95 % CI, 0,18 - 0,76); das Risiko einer proliferativen DR verringerte sich um 85 % (OR = 0,15; 95 % CI, 0,03 - 0,83). Diese Studie liefert damit die ersten epidemiologischen Erkenntnisse zu den inversen Beziehungen, die zwischen 25(OH)D-Blutwerten, diabetischer Retinopathie jeder Art und proliferativer diabetischer Retinopathie bei Männern auftreten. Solche Zusammenhänge wurden jedoch aus noch nicht erforschten Gründen bei Frauen nicht festgestellt.

Kaur et al. waren die ersten, die bei Jugendlichen mit Typ 1-Diabetes einen Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und diabetischer Retinopathie fanden, und zwar unabhängig von der Diabetesdauer und HbA1c^[54]. Patienten mit Vitamin D-Mangel zeigten häufiger diabetische Retinopathie (18 % versus 9 %, $p = 0,02$) und hatten ein erhöhtes Risiko von 2,12 (95% CI: 1,03, 4,33).

Diabetespatienten mit Vitamin D-Mangel (< 20 ng/ml) weisen ein erhöhtes Risiko auf, eine proliferative diabetische Retinopathie zu entwickeln.

Payne et al.^[57] führten zu diesem Thema eine Studie mit 221 Patienten durch (fünf Subgruppen basierend auf Diabetesstatus und Retinopathie-Befunden). Untersucht wurden Patienten ohne Diabetes und Augenerkrankung (Gruppe 1), Patienten ohne Diabetes, aber mit Augenerkrankung (wie Uveitis oder Makuladegeneration) (Gruppe 2), Patienten mit Typ 2-Diabetes, aber ohne Hinweis auf diabetische Retinopathie (Gruppe 3), Patienten mit nicht-proliferativer diabetischer Retinopathie (Gruppe 4) und Patienten mit Anzeichen einer retinalen Neovaskularisation auf der Papillenfläche, Retina oder Iris, mit oder ohne Glaskörperblutung oder vorherige panretinale Photokoagulation (Gruppe 5). In der multivariaten Analyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den Gruppen bezüglich 25(OH)D-Spiegeln: Patienten mit proliferativer diabetischer Retinopathie ($21,1 \pm 10,5$ ng/ml) zeigten im Vergleich zu den anderen Gruppen geringere 25(OH)D-Werte (Abbildung 7).

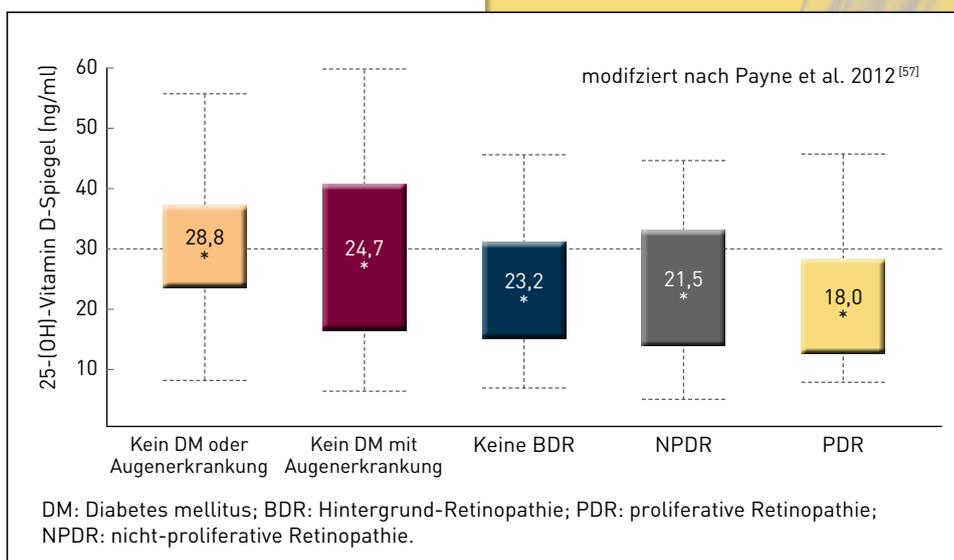


Abbildung 7: Inverse Beziehung zwischen 25(OH)D-Spiegel und Schweregrad der diabetischen Retinopathie

Die obere Grenze jedes Blocks repräsentiert das 75. Perzentil, während die untere Grenze das 25. Perzentil darstellt. Die gestrichelten Linien stellen das 95. und 5. Perzentil dar; der numerische Wert ist der Medianwert jeder Gruppe.

Ein direkter Zusammenhang besteht ebenfalls zwischen niedrigen Spiegeln von zirkulierendem Calcitriol (dem aktiven Metaboliten von Vitamin D) und der diabetischen Retinopathie. Eine von Aksoy et al. [56] durchgeführte kleine Studie mit diabetischen und nicht-diabetischen Probanden zeigte eine inverse Beziehung zwischen dem Schweregrad der Retinopathie (d.h. Neovaskularisation) und der $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Serumkonzentration. Die mittlere Calcitriolkonzentration sank mit zunehmendem Schweregrad der diabetischen Retinopathie ($63,4 \pm 17,3$ pmol/l bei Hintergrund-Retinopathie, $47,7 \pm 13,3$ pmol/l bei präproliferativer DR und $43,1 \pm 19,5$ pmol/l bei proliferativer DR). $25(\text{OH})\text{D}$ -Serumkonzentrationen waren bei diabetischen Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe ebenfalls geringer ($p < 0,001$).

VITAMIN D UND DIE PATHOGENESE DER DIABETISCHEN RETINOPATHIE

Die inverse Beziehung zwischen niedrigem Vitamin D-Status und diabetischer Retinopathie unterstreicht die Rolle von Vitamin D in der Retinopathieprävention. Allerdings kann man die Kausalität aufgrund des Querschnittsdesigns der oben beschriebenen Studien nur begrenzt beurteilen. Aus diesen Studien geht nämlich nicht hervor, ob Vitamin D-Insuffizienz zu einer diabetischen Retinopathie führt, oder ob es sich eher umgekehrt verhält (z.B. geringere Vitamin D-Produktion durch weniger Aktivität im Freien und geringere Sonnenlichtexposition) [57].

Biologische Modelle unterstützen eine kausale Rolle des Vitamin D-Mangels bei der Entstehung proliferativer Retinopathie [54].

Experimentelle Studien deuten jedenfalls übereinstimmend darauf hin, dass Vitamin D aufgrund seiner entzündungshemmenden und anti-angiogenetischen Eigenschaften vor diabetischer Retinopathie schützen kann, da es durch diese Eigenschaften die Entwicklung und Progression dieser Erkrankung verhindern kann.

Vitamin D kann durch seine anti-inflammatorischen und anti-angiogenetischen Eigenschaften die Entwicklung und Progression einer diabetischen Retinopathie verhindern.

Tatsächlich gibt es Hinweise, die darauf schließen lassen, dass Vitamin D in der Pathogenese der diabetischen Retinopathie aufgrund seines Effekts auf das Immunsystem eine Rolle spielt. Entzündliche Zytokine wie $\text{TNF}\alpha$, $\text{TNF}\beta$, IL-6 und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 sind bei Patienten mit Typ 2-Diabetes hochreguliert. Mittlerweile weiß man, dass Vitamin D die Produktion von mehreren entzündungsfördernden Zytokinen verringert [30]. Es reduziert die Proliferation von T-Helferzellen, T-zytotoxischen Zellen und die Erzeugung und Aktivität natürlicher Killerzellen und wirkt damit anti-inflammatorisch [30].

Vitamin D kann auch den Verlauf der diabetischen Retinopathie durch Hemmung der Angiogenese beeinflussen. Eine aktuelle Studie an Erwachsenen mittleren und fortgeschrittenen Alters ergab, dass Vitamin D-Mangel mit vaskulärer endothelialer Dysfunktion im Zusammenhang steht [58]. Vitamin D reduziert die Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF), die Endothelzellproliferation und die Expression von PDGF (platelet-derived growth factor) [53, 59]. Albert et al. [59] zeigten, dass Calcitriol, der aktive Metabolit von Vitamin D, nicht nur die retinale Neovaskularisation *in vivo*, sondern auch die retinale endotheliale Zellkapillar-Morphogenese *in vitro* stark hemmt [59].

Darüber hinaus reduziert Calcitriol die Transkriptionsaktivität von HIF-1 (Hypoxia Inducible Factor-1) und HIF-1 Zielgenen (wie z.B. VEGF) ^[60]. Da einige Komplikationen bei der diabetischen Retinopathie (z.B. Makulaödem und Neovaskularisation) auf die VEGF-Produktion zurückzuführen sind ^[57, 61], könnte die positive Wirkung von Vitamin D tatsächlich auf der VEGF-Reduktion durch das Calcitriol beruhen. Darüber hinaus hemmt Vitamin D die Genexpression von Matrixmetalloproteinasen (MMPs), die bekanntlich bei der Entwicklung der diabetischen Retinopathie eine Rolle spielen ^[53, 62].

Genetische VDR-Variationen werden ebenfalls mit diabetischer Retinopathie assoziiert. Bei einer Kohorten-Studie kaukasischer Patienten mit Typ 1-Diabetes zeigten Teilnehmer mit FokI-VDR-Polymorphismus (FF-Genotyp) eine geringere Inzidenz fortgeschrittener diabetischer Retinopathie ^[50]. Die FokI-Substitution ist ein funktioneller Polymorphismus, der die Aktivität der Immunzellen erhöht und daher vor DR schützen könnte. In anderen Studien wurde der VDR BsmI-Gen-Polymorphismus auch mit dem Risiko von DR und Taq I-Polymorphismus mit schwerer DR assoziiert ^[48].

Bei Diabetikern kann ein niedriger Vitamin D-Status zur Entwicklung von Optikusneuropathie durch eine Abnahme des neuroprotektiven Effekts führen. Vor kurzem zeigte eine Studie bei Patienten mit früher diabetischer Retinopathie mit oder ohne Vitamin D-Mangel ($25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/ml}$), dass die mittlere RNFL-Dicke bei Vitamin D-defizienten Personen signifikant geringer war als bei Patienten ohne Mangel ($94,6 \pm 9,0 \mu\text{m}$ vs. $112,7 \pm 11,9 \mu\text{m}$, $p < 0,001$) ^[63]. Bei Patienten mit Vitamin D-Mangel ergab sich zwischen mittlerer RNFL-Dicke und $25(\text{OH})\text{D}$ -Serumkonzentration für das rechte ($R = 0,74$, $p < 0,001$) und linke Auge ($R = 0,88$, $p < 0,001$) eine signifikante Korrelation. Diese Studie deutet darauf hin, dass Vitamin D bei Patienten im frühen diabetischen Retinopathiestadium als neuroprotektive Komponente auf den Sehnerv einwirkt; weiters fand man, dass niedrige Serum- $25(\text{OH})\text{D}$ -Konzentrationen bei früher DR zur Verdünnung der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) beitragen.

Offensichtlich kann Vitamin D auch aufgrund seiner Wirkung auf Blutzuckerspiegel und Hypertonie eine protektive Rolle spielen; bei beiden handelt es sich um signifikante Risikofaktoren, die für Entwicklung und Verlauf der diabetischen Retinopathie entscheidend sind ^[30, 64].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass das Risiko einer diabetischen Retinopathie mit einem niedrigen $25(\text{OH})\text{D}$ -Status im Zusammenhang steht; fortgeschrittene DR wird ebenfalls durch Vitamin D-Mangel verstärkt. Obwohl sich eine Kausalität aus diesen Querschnittsstudien nicht genau ableiten lässt, decken sich doch die biologischen Wirkungen von Vitamin D (einschließlich entzündungshemmender Wirkungen, Hemmung von Angiogenese und Apoptoseprozess) mit Ergebnissen der diabetischen Retinopathieforschung. Allerdings bedarf es noch weiterer gut konzipierter prospektiver Beobachtungsstudien, um die Rolle des Vitamin D-Status bei der Entwicklung der diabetischen Retinopathie zu bestätigen ^[43].

4.2 VITAMIN D UND DIE ALTERSBEDINGTE MAKULADEGENERATION

Bei älteren Menschen ist die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) eine der Hauptursachen irreversibler Blindheit. AMD ist eine degenerative Netzhauterkrankung. Sie beeinträchtigt die Photorezeptoren, das retinale Pigmentepithel (RPE), die Bruch'sche Membran und die Aderhaut^[64b]. Die frühe AMD ist charakterisiert durch subretinale Ablagerungen, die als Drusen bezeichnet werden und größer als 63 µm sind, sowie durch eine Hyper- oder Hypopigmentierung des RPE^[65]. Die intermediäre AMD zeichnet sich durch die Akkumulation von fokalen oder diffusen Drusen (> 125 µm) und eine Hyper- oder Hypopigmentierung des RPE aus. Bei der fortgeschrittenen AMD unterscheidet man zwei Kategorien. Die geographische Atrophie (trockene oder nicht-exsudative AMD) ist durch eine scharf umrissene Fläche mit RPE-Atrophie, die mindestens 175 µm lang ist und sichtbare choroidale Gefäße enthält, gekennzeichnet. Die andere Form dieser Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium ist die choroidale Neovaskularisation (feuchte oder exsudative AMD), die einige oder alle der folgenden Merkmale aufweisen kann: subretinale neovaskuläre Membranen; subretinale Flüssigkeit, Exsudate und Blutungen; Pigmentepithelabhebung; subretinale/intraretinale Narbenbildung. Fortgeschrittene AMD kann in einem Verlust der zentralen Sehschärfe resultieren und zu einer schweren und dauerhaften Sehbehinderung und zu Blindheit führen. Obwohl die neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration nur 10% - 15 % aller AMD-Fälle ausmacht, ist sie für mehr als 80 % der Fälle mit schwerem Sehverlust oder Blindheit im gesetzlichen Sinn (Sehschärfe von 20/200 oder schlechter) bei der AMD verantwortlich^[67].

Die Pathogenese von AMD ist nicht ausreichend bekannt, wahrscheinlich aber beruht sie auf einem komplexen Zusammenspiel mehrerer Faktoren (wie Lichtschäden, oxidativer Stress, Entzündung, mögliche Störung der Aderhautgefäße und genetische Prädisposition)^[68]. AMD kann durch das Zusammenspiel verschiedener Umweltfaktoren und genetischer Faktoren verursacht werden^[70, 71]. Zu diesen Faktoren zählen fortgeschrittenes Alter, Geschlecht (Frauen sind öfter von AMD betroffen), Rasse (Kaukasier leiden häufiger an AMD als Menschen mit dunkler Hautfarbe), Tabakkonsum, genetische Faktoren und mangelhafte Ernährung in Bezug auf Antioxidantien. Auch Sonnenlichtexposition, Alkoholkonsum, ein erhöhter Plasmafibrinogenspiegel, Ernährung, Bluthochdruck, BMI und die Farbe der Iris beeinflussen das AMD-Risiko^[71]. Unter den Nährstoffen können vor allem Antioxidantien wie Carotinoide, Zink, Vitamin A und Vitamin E vor AMD schützen^[71, 72]. Bei einigen Studien ergab sich ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$) zwischen der diätetischen Zufuhr von Carotinoiden (Lutein/Zeaxanthin) und β -Carotin und dem AMD-Risiko^[66, 73]. Dank der jüngsten, großen Fortschritte in der Genforschung und der Ergebnisse mechanistischer Studien weiß man nun, dass mehrere genetische und ökologische Faktoren an AMD beteiligt sind^[71].

Fortschritte in der Genforschung und Ergebnisse mechanistischer Studien deuten darauf hin, dass mehrere genetische und ökologische Faktoren an AMD beteiligt sind.

DER VITAMIN D-STATUS VON AMD-PATIENTEN

Mehrere Querschnittsstudien, die während der letzten Dekade durchgeführt wurden, belegen den Zusammenhang zwischen Vitamin D-Status (gemessen anhand des 25(OH)D-Serum-Spiegels) und der Entwicklung früher oder später AMD. Bei einer Reihe verschiedener Populationen stellte man beispielsweise fest, dass hohe 25(OH)D-Konzentrationen (> 30 ng/ml, d.h. 75 nmol/l) die Wahrscheinlichkeit einer frühen oder fortgeschrittenen AMD reduzieren^[68, 74-77]. Im Gegensatz dazu konnte Cougnard et al. in einer französischen Kohortenstudie mit 963 älteren Teilnehmern (ALIENOR Studie) keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Vitamin D-Status und früher bzw. später AMD feststellen^[78]. Keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Vitamin D und AMD-Prävalenz zeigte auch eine israelische Querschnittsstudie von Go-

lan et al. mit großer repräsentativer Stichprobe (n = 9.167; Alter: 60 Jahre oder älter)^[79]. Abgesehen von der Verschiedenartigkeit der gewählten Studiendesigns (retrospektiv/cross-sectional) finden sich bei all diesen Studien doch einige Einschränkungen, welche die Dateninkonsistenz erklären können; hierzu zählen die fehlende statistische Aussagekraft, Fehlklassifikation der AMD-Stadien und die Berücksichtigung anderer Faktoren wie Sonneneinstrahlung, geographische Lage (Land, Region), ernährungsbezogene Faktoren und andere Umweltfaktoren. Zwei neue Metaanalysen wurden kürzlich in diesem Zusammenhang durchgeführt^[79b, 79c]. Eine Studie von Annweiler et al.^[79a] fand, dass hohe 25(OH)D-Konzentrationen im Blut gegen AMD (insbesondere späte AMD) schützen können. Im Gegensatz dazu konnte Wu et al. keine Hinweise auf einen inversen Zusammenhang zwischen Serum-Vitamin D-Spiegel und dem AMD-Risiko (alle Stadien und Subtypen) finden^[79c]. Die Belege für den Zusammenhang zwischen Vitamin D-Status und AMD sind daher inkonsistent und es bedarf daher weiterer Untersuchungen^[80].

Tabelle 8: Zusammenhang zwischen Vitamin D und AMD in Beobachtungsstudien

Quelle	Studiendesign	Wichtigste Ergebnisse
[74]	Querschnittsstudie der nichtinstitutionalisierten US-Bevölkerung 7.752 Personen (Alter > 40 Jahre)	Verglichen mit Patienten mit 25(OH)D-Serumspiegel < 17 ng/ml hatten Patienten mit 25(OH)D > 34 ng/ml: <ul style="list-style-type: none"> • Ein um 36 % geringeres Risiko, frühe AMD zu entwickeln (OR = 0,64, 95 % CI: 0,5 - 0,8, p < 0,001) • Ein um 24 % geringeres Risiko, weiche Drusen zu entwickeln (OR = 0,76, 95 % CI: 0,60 - 0,96, p = 0,006)
[68]	Subpopulation der WHIOS-Studie 1.313 weibliche Probanden	Frauen im Alter von < 75 Jahren mit 25(OH)D-Serumspiegel > 30 ng/ml (OR = 0,52, 95 % CI: 0,29 - 0,91, p = 0,02) zeigten ein um 48% geringeres Risiko für frühe AMD
[75]	Nationale Querschnittsstudie 17.045 männliche oder weibliche Personen (Alter ≥ 40 Jahre)	Bei Männern mit 25(OH)D-Serumspiegel > 24 ng/ml (OR = 0,32, 95 % CI: 0,12 - 0,81, p = 0,018) zeigte sich ein um 68 % geringeres Risiko für späte AMD
[76]	Retrospektive Fall-Kontroll-Studie <ul style="list-style-type: none"> • 216 Patienten mit NNV AMD • 146 Patienten mit NV AMD • 100 Patienten ohne AMD 	Bei Patienten mit 25(OH)D-Serumspiegel > 40 ng/ml (OR = 0,35, 95 % CI: 0,18 - 0,68, p = 0,0073) ergab sich ein um 65 % geringeres Risiko für NV AMD
[77]	Studienpopulation basierte auf dem NAS-NRC World War II Veterans Twin Registry. Kaukasische männliche monozygote Zwillingspaare mit diskordantem Phänotyp in Bezug auf: <ul style="list-style-type: none"> • Phase der AMD (28 Paare) • Drusenareal (60 Paare) • Drusengröße (40 Paare) • Erhöhte Pigmentfläche (56 Paare) 	Höhere Vitamin D-Einnahme bei Zwillingen mit leichterem AMD (p = 0,01) und kleinen Drusen (p = 0,05)

OR: angepasste Odds-Ratio; NAS-NRC: National Academy of Sciences-National Research Council; WHIOS: Women Health Initiative Observational Study

Vitamin D-Mangel ist mit einem höheren Risiko für frühe AMD und weiche Drusen verbunden.

2007 wies erstmals eine Studie von Parekh et al. auf den potenziellen Zusammenhang zwischen Vitamin D und AMD hin. In dieser Querschnittsstudie, die Probanden der Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) involvierte, zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen geringem Vitamin D-Spiegel und dem Risiko einer frühen AMD^[74]. Die NHANES III ist eine nationale Erhebung, die mittels repräsentativ stratifizierter Zufallsstichprobe der nicht-institutionalisierten US-Zivilbevölkerung zwischen 1988 bis 1994 durchgeführt wurde; ca. 40.000 Personen (ab einem Alter von 2 Monaten) nahmen teil. Die Daten wurden in zwei Phasen zwischen 1988 und 1994 erfasst. Um eine genauere Schätzung für bestimmte Untergruppen zu ermöglichen, entschied man sich in dieser Studie für ein Oversampling von Teilnehmern mit dunkler Hautfarbe ohne lateinamerikanische Abstammung, von mexikanisch-stämmigen Amerikanern und Erwachsenen ab 60 Jahren^[81]. Von den 14.464 Teilnehmern, die 40 Jahre und älter waren und die für die Untersuchung infrage kamen, wurden 11.448 Personen (79 %) interviewt. Für die endgültige Analyse wurden die Daten von 7.752 Personen (53 %) herangezogen. Diese Personengruppe bestand aus weißen (n = 3.889) und schwarzen (n = 1.820) Personen ohne lateinamerikanischen Hintergrund, mexikanisch-stämmigen Amerikanern (n = 1.742) und Personen anderer Rassen und Volkszugehörigkeiten (n = 301). Verwendet wurden hierfür nicht-mydratische Fundusfotografien, der Vitamin D-Spiegel und der Cotininspiegel (Biomarker für den Raucherstatus)^[74].

Ziel dieser Untersuchung war es, den Zusammenhang von 25(OH)D-Serumkonzentrationen und AMD-Prävalenz zu ermitteln. Diese Zusammenhänge wurden um potenzielle Störfaktoren wie Alter, BMI, kardiovaskuläre Erkrankungen (Schlaganfall, Herzinfarkt oder Angina pectoris), Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Serum-Cotininspiegel, Alkoholkonsum, C-reaktiver Proteingehalt, Fibrinogenspiegel und Lutein-, Zeaxanthin-, Zink- und Vitamin E-Spiegel bereinigt. In dieser Studie betrug die Odds Ratio (OR) für frühe AMD im höchstem Quintil (ab 34 ng/ml) im Vergleich zum niedrigsten Quintil (unter 17 ng/ml) des 25(OH)D-Spiegels 0,64 (95 % CI, 0,5 – 0,8; p < 0,001). Die Assoziation mit weichen Drusen war ebenfalls statistisch signifikant (OR, angepasst: 0,76; 95 % CI, 0,60 – 0,96; p = 0,006). Allerdings zeigte sich wahrscheinlich aufgrund der kleinen Stichprobe (185 und 54 Patienten) kein Zusammenhang zwischen Vitamin D-Spiegel und Pigmentanomalien bzw. fortgeschrittener AMD. Inverse Zusammenhänge ergaben sich aber zwischen Milchkonsum (in den USA mit Vitamin D angereichert) (OR: 0,75; 95 % CI, 0,6 – 0,9) und früher AMD und zwischen Fischverzehr und fortgeschrittener AMD (OR: 0,41; 95 % CI, 0,2 – 0,9). Der Zusammenhang von niedrigem Vitamin D-Status und frühem AMD-Risiko wurde für Patienten, die weder Milch noch Fisch konsumierten und für Patienten ohne Multivitaminpräparate bestätigt^[74].

DIE CARED-STUDIE

Vitamin D kann bei Patienten unter 75 Jahren in Bezug auf frühe AMD einen schützenden Effekt haben.

Im Rahmen der „Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study“ (CAREDS) untersuchte man den Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Serumkonzentrationen und der Häufigkeit früher AMD^[68]. Bei Teilnehmern dieser Studie handelte es sich um Frauen (50-79 Jahre), die bereits an drei Untersuchungsstellen für die Women Health Initiative Observational Study (WHIOS) rekrutiert worden waren. Ausgewählt wurden Teilnehmerinnen mit einer Lutein- und Zeaxanthinzufuhr über dem 78. und unterhalb des 28. Perzentils (gemessen zwischen 1993 und 1998). Von den 3.143 Frauen, die diese Kriterien erfüllten, nahmen 1.313 (Durchschnittsalter 69 ± 0,4 Jahre) an der Studie teil; Fundusfotografien (von 2001-2004) und Informationen zu Vitamin D-Werten (gemessen zwischen 1993 und 1998) lagen vor. Geschätzt wurde

nach Quintil der 25(OH)D-Distribution. Teilnehmerinnen mit hohem Vitamin D-Status (> 34 ng/ml, Quintil 5) unterschieden sich in einigen Faktoren von Teilnehmerinnen mit niedrigen Werten (< 12 ng/ml, Quintil 1): sie waren eher weiße Teilnehmerinnen nicht-lateinamerikanischer Herkunft, hatten ein höheres Einkommen, tranken mehr Alkohol, gingen vermehrt sportlichen Freizeitaktivitäten nach, berichteten über mehr Sonnenexposition, hatten eine Familienvorgeschichte mit AMD, zeigten einen niedrigeren BMI, waren weniger hypertensiv und hatten niedrigere CRP-Werte (C-reaktives Protein). Weiters hatten Teilnehmerinnen mit hohem Vitamin D-Status einen höheren Kalorienverbrauch, einen geringeren Fettverzehr und eine erhöhte Zufuhr von Ballaststoffen und Antioxidantien. Sie konsumierten mehr Obst, Milch und angereicherte Cerealien, schnitten in Bezug auf Healthy Eating Index (HEI) 2005 besser ab und nahmen gewöhnlich anders als Personen mit niedrigem Vitamin D-Status auch Nahrungsergänzungsmittel ein. 241 Personen litten an früher AMD und nur 26 Personen waren an fortgeschrittener AMD erkrankt (1.046 Frauen ohne Hinweis auf AMD). Die Analysen konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Vitamin D-Status und früher bzw. fortgeschrittener AMD nachweisen. Allerdings wurde gezeigt, dass der Zusammenhang mit zunehmendem Alter starker Modifikation ($p = 0,0025$) unterliegt. In den multivariaten Modellen, die um AMD-Risikofaktoren bereinigt wurden, zeigte sich bei den Frauen (unter 75 Jahren, $n = 968$) mit den höchsten 25(OH)D-Konzentrationen (> 75 nmol/l, d.h. 30 ng/ml) eine um 48 % geringere Wahrscheinlichkeit, an früher AMD zu erkranken (Tabelle 9). Auch die Wahrscheinlichkeit von Pigmentabnormitäten war um 57 % geringer (OR 0,43, 0,18 – 0,96; $p = 0,02$; für Quintil 5 vs. 1). Diese Zusammenhänge waren bei Frauen unter 75 Jahren nach Bereinigung um BMI und körperliche Aktivität im multivariaten Modell eher geringer; als Erklärung gilt hierfür die starke Assoziation zwischen 25(OH)-Konzentration und den genannten Variablen. Die Ergebnisse dieser Studie entsprechen jenen der vorherigen Studie; Vitamin D zeigt demnach schützende Wirkung in Bezug auf frühe AMD^[74]. Allerdings muss dies noch in weiteren prospektiven Studien bestätigt werden.

Tabelle 9: Zusammenhang zwischen Vitamin D und früher AMD nach Alter

	QUINTIL DER 25(OH)D SERUMDISTRIBUTION (NG/ML)					P für Trend*
	Quintil 1	Quintil 2	Quintil 3	Quintil 4	Quintil 5	
Mittlerer Bereich	12,2 (2,8-15,2)	17,6 (15,3-20)	22,4 (20,4-24,4)	26,8 (24,8-30)	34 (30-66)	
Frauen ≥ 75 Jahre (N=319)						
OR	1	1,10	1,52	1,55	1,76	0,05
[95% CI]	-	[0,48; 2,57]	[0,66; 3,60]	[0,69; 3,58]	[0,77; 4,13]	
Frauen < 75 Jahre (N=968)						
OR	1	0,50	0,66	0,58	0,52	0,02
[95% CI]	-	[0,28; 0,87]	[0,38; 1,12]	[0,33; 1,01]	[0,29; 0,91]	

Multivariates Modell, bereinigt um folgende Faktoren: Rauchen, Irispigmentierung, Familienanamnese, kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes und Einnahme von Hormonen. Modifiziert nach: Millen et al. 2011^[68]

*Der AP-Wert für den linearen Trend wurde durch Ersatz des kategorialen Prädiktors mit der kontinuierlichen Variable (Serum-Vitamin D) erreicht.

Vitamin D könnte eine Schlüsselrolle bei der Hemmung der Entwicklung der späten AMD spielen.

In einer koreanischen Studie (KNHANES) von Kim et al. zeigte sich bei Männern ein inverser Zusammenhang zwischen einem hohen 25(OH)D-Blutspiegel und später AMD^[75]. Es handelte sich hierbei um eine nationale Querschnittsstudie, die an 17.045 Teilnehmern im Alter von 40 Jahren und älter (Durchschnittsalter: 47,9 Jahre; 62 % der Teilnehmer waren Männer) durchgeführt wurde. Die Netzhautuntersuchung erfolgte unter physiologischer Mydriasis; AMD wurde nach dem internationalen Klassifikationssystem eingestuft. Insgesamt zeigte sich bei 1.163 Teilnehmern frühe AMD und 115 Teilnehmer hatten späte AMD (feuchte oder trockene AMD). Patienten mit AMD waren eher älter oder Raucher, hatten eher Bluthochdruck und hielten sich länger im Sonnenlicht auf als Probanden ohne AMD. Mit zunehmenden 25(OH)D-Blutwerten waren die Teilnehmer eher männlich und berichteten von längerer Sonnenlichtexposition. Nach Bereinigung um potenzielle Störfaktoren wie Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Bluthochdruck, Herzprobleme, Schlaganfall und Sonnenlichtexpositionszeit sank bei Männern die Odds-Ratio für späte AMD im höchsten Vitamin D-Blutstatusquintil (25(OH)D > 24,3 ng/ml) im Vergleich zum niedrigsten Quintil (< 13,1 ng/ml) signifikant (OR: 0,32; 95% CI: 0,12-0,81; P für Trend = 0,018). Bei Frauen zeigte sich eine solche Veränderung nicht (Tabelle 10). In dieser Studie wurde kein Zusammenhang zwischen früher AMD und 25(OH)D-Spiegel beobachtet. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Vitamin D eine Schlüsselrolle bei der Hemmung der späten AMD-Entwicklung spielen kann. Allerdings ist es unklar, warum der Zusammenhang zwischen Vitamin D-Status und später AMD nur bei Männern auftritt, nicht aber bei Frauen. Es sind daher weitere Studien nötig, um die geschlechtsspezifischen Mechanismen zu untersuchen.

Tabelle 10: Zusammenhang zwischen Vitamin D-Status und später AMD nach Geschlecht

	QUINTIL DER 25(OH)D SERUMDISTRIBUTION (NG/ML)					P für Trend*
	Quintil 1	Quintil 2	Quintil 3	Quintil 4	Quintil 5	
Bereich	< 13,1	13,1 – 16,4	16,4 – 19,7	19,7 – 24,3	> 24,3	
Männer (N=7367)						
OR	1	0,46	0,44	0,40	0,32	0,018
[95% CI]	-	[0,16; 1,28]	[0,18; 1,06]	[0,16; 1,01]	[0,12; 0,81]	
Frauen (N=9678)						
OR	1	0,91	0,72	2,60	1,90	0,059
[95% CI]	-	[0,29; 2,87]	[0,23; 2,23]	[0,86; 7,85]	[0,66; 5,44]	

*Multivariates Modell mit Bereinigung um Alter, Rauchen, Bluthochdruck, Herzproblem, Schlaganfall und Sonnenexposition. Modifiziert nach: Kim et al. 2014^[75]

Vitamin D-Mangel wurde mit der Entwicklung neovaskulärer AMD assoziiert.

Eine aktuelle retrospektive Studie verglich den Vitamin D-Status von Patienten mit neovaskulärer AMD (NV AMD), nicht-neovaskulärer AMD (NNV AMD) und Kontrollpatienten^[76]. Insgesamt wurden 216 Patienten mit NNV AMD, 146 Patienten mit NV AMD und 100 Kontrollpatienten ohne AMD in die Studie inkludiert. Die 25(OH)D-Spiegel (Mittelwert \pm SD) waren bei NV AMD Patienten signifikant niedriger ($26,1 \pm 14,4$ ng/ml) als bei NNV AMD Patienten ($31,5 \pm 18,2$ ng/ml, $p = 0,003$) und Kontrollpatienten ($29,4 \pm 10,1$ ng/ml, $p = 0,049$). Die Prävalenz von Vitamin D-Insuffizienz (25(OH)D < 30 ng/ml), Mangel (< 20 ng/ml) und schwerem Mangel (< 10 ng/ml) war in der NV AMD-Gruppe am höchsten (Abbildung 8). Das höchste 25(OH)D-Quintil wurde mit einer 65 % niedrigeren Wahrscheinlichkeit (OR = 0,35, 95 % CI: 0,18-0,68) für NV AMD assoziiert. Die Autoren folgern daraus, dass es biologisch plausibel ist, dass aktives Vitamin D aufgrund seiner anti-neovaskulären Eigenschaften die Entwicklung von NV AMD mehr beeinflussen könnte als die Entwicklung von NNV AMD.

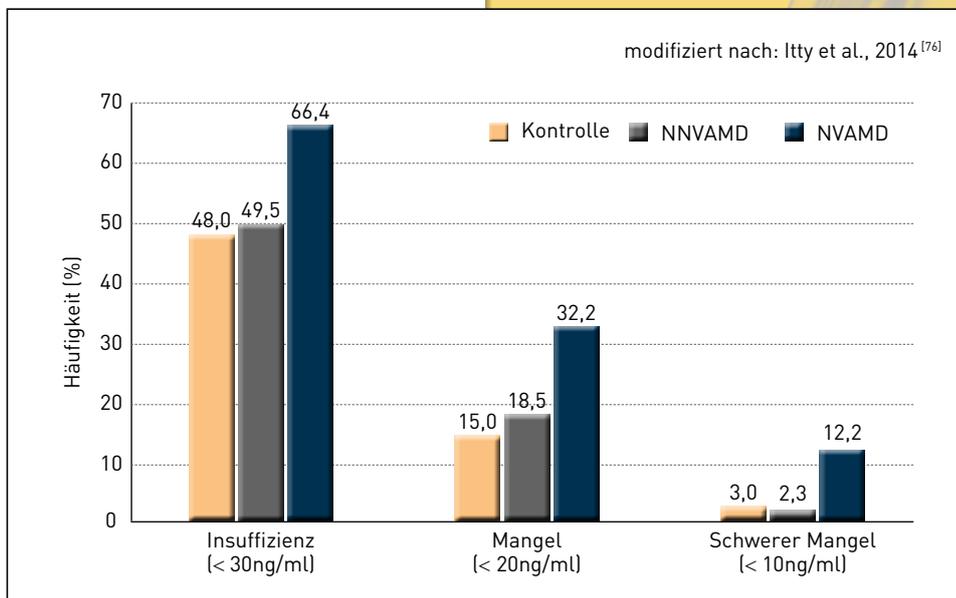


Abbildung 8: Vitamin D-Status bei Patienten mit neovaskulärer und nicht-neovaskulärer AMD

Vitamin D-Insuffizienz, -Mangel und schwerer Mangel fanden sich bei neovaskulärer AMD (NV AMD) häufiger als bei nicht-neovaskulärer AMD (NNV AMD) und Kontrollpatienten

Hoher Vitamin D-Verzehr wurde mit geringerem AMD-Schweregrad und kleinerer Drusengröße bei homozygoten Zwillingen assoziiert.

Weil monozygote Zwillinge genetisch ident sind, eignen sie sich für die Untersuchung von Umweltfaktoren und deren Rolle bei komplexen Krankheiten/Phänotypen besonders gut. Seddon et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Aufnahme und AMD bei kaukasischen männlichen monozygotischen Zwillingspaaren mit diskordantem AMD-Phänotyp^[77]. Zwillingspaare wurden aus den folgenden phänotypischen Kategorien ausgewählt: AMD-Stadium ($n = 28$), Drusenfläche ($n = 60$), Drusengröße ($n = 40$) und höher pigmentiertes Areal ($n = 56$). Der Vitamin D-Verzehr wurde unter Verwendung eines Nahrungsmittelfrequenz-Fragebogens und anhand okulärer Charakteristika basierend auf Fundusfotografien (Wisconsin-Grading-System und 5-Grad-CARMS) bestimmt. Die Studie zeigte, dass jeweils der Zwilling mit höherem Vitamin D-Verzehr einen vergleichsweise geringen AMD-Schweregrad ($p = 0,01$) und eine kleinere Drusengröße ($p = 0,05$) aufwies (nach Bereinigung um die Variablen Rauchen und Alter). In Bezug auf die AMD-Ätiologie könnten dem zufolge (neben der genetischen Komponente) auch ernährungsspezifische Faktoren (wie Vitamin D-Verzehr) eine Rolle spielen.

Ein erhöhter Vitamin D-Konsum könnte bei älteren Patienten das Risiko einer neovaskulären AMD reduzieren.

Eine rezente japanische Fall-Kontroll-Studie untersuchte Unterschiede zwischen Patienten mit neovaskulärer AMD (n = 161; > 50 Jahre) und Kontrollprobanden (n = 369; ≥ 65 Jahre), die nach dem Zufallsprinzip aus der Bevölkerung gewählt wurden. Es wurde mit einem Kurzfragebogen in Bezug auf Ernährungsgewohnheiten gearbeitet, der von den Teilnehmern ausgefüllt werden sollte. Der Fragebogen inkludierte insgesamt 58 Nahrungsmittel- und Getränkeartikel. Die logistische Regressionsanalyse (bereinigt um Rauchen, Alter, Geschlecht, chronische Erkrankung, Nahrungsergänzungsmittel und Alkoholkonsum) ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen neovaskulärer AMD und niedrigem Vitamin D-Verzehr (p = 0,002) zusammen mit anderen Nährstoffen (Omega-3-Fettsäuren, Alpha-Tocopherol, Zink, Vitamin C und Beta-Carotin) (Tabelle 11)^[82].

Tabelle 11: Zusammenhang zwischen Vitamin D-Aufnahme und neovaskulärer AMD

	QUINTIL DER 25(OH)D SERUMDISTRIBUTION (NG/ML)					P für Trend*
	Quintil 1	Quintil 2	Quintil 3	Quintil 4	Quintil 5	
Bereich	≤ 12,2	12,3 – 15,9	15,9 – 20,4	20,4 - 27,3	> 27,3	
N der Fälle/ Kontrolle	46/59	33/72	29/77	24/81	25/80	0,002
OR	1	0,6	0,5	0,40	0,4	
[95% CI]	-	[0,3; 1,1]	[0,3; 0,9]	[0,2; 0,7]	[0,2; 0,8]	

*Multivariates Modell nach Bereinigung um Rauchergewohnheiten, Alter, Geschlecht, chronische Krankheiten, Nahrungsergänzungsmittel und Alkoholkonsum. Modifiziert nach: Aoki et al. 2016^[82]

Es besteht ein umgekehrter Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und reduzierter Makuladicke.

Ob Vitamin D zu AMD führt oder umgekehrt, ist immer noch eine Frage, die intensiver Forschung und Diskussion bedarf. Eine aktuelle Studie von Graffe et al. betont den Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel (25(OH)D < 50 nmol/l) und subklinischen Makulaveränderungen; sie bekräftigt damit die Hypothese eines inversen Effekts von Vitamin D-Insuffizienz auf die Netzhaut^[83]. Für diese Studie wurden 62 französische, verhältnismäßig gesunde, ältere Gemeinbewohner ohne offensichtliche Makuladysfunktion (Durchschnittsalter ± SD: 71,2 ± 5,0 Jahre; 45,2 % Frauen) rekrutiert; alle waren bereits Teilnehmer der Gait- and Alzheimer-Interaction Tracking (GAIT)-Study und wurden nach Messung des 25(OH)D-Spiegels in zwei Gruppen eingeteilt (d.h. unzureichend < 50 nmol/l oder ausreichend ≥ 50 nmol/l). Die Makuladicke wurde in der zentralen Makula (1000 µm) mittels optischer Kohärenztomografie (OCT) gemessen und nach normalen Werten für Makuladicke (d.h. 267,74 µm für Männer und 255,60 µm für Frauen) binarisiert. Alter, Geschlecht, Anzahl der Komorbiditäten, kognitive Störungen, BMI, mittlerer arterieller Druck, Sehschärfe, Augeninnendruck, Serumkalziumkonzentration und Testsaion wurden als potenzielle Störfaktoren berücksichtigt. Es ergab sich eine mittlere 25(OH)D-Serumkonzentration

von $61,2 \pm 26,3$ nmol/l ($24,5 \pm 10,5$ ng/ml). Patienten mit Vitamin D-Insuffizienz zeigten im Vergleich zu jenen ohne eine reduzierte Makuladicke ($232,9 \pm 40,4$ μm vs. $253,3 \pm 32,1$ μm , $p = 0,042$) (Abbildung 9). Nach Bereinigung um potenzielle Störfaktoren konnte ein Zusammenhang zwischen Vitamin D-Insuffizienz und verminderter Makuladicke festgestellt werden (Regressionskoeffizient $\beta = -59,4$ μm , $p = 0,001$). Verglichen mit Teilnehmern mit ausreichendem 25(OH)D-Spiegel ($p = 0,042$) zeigte sich bei Patienten mit Insuffizienz ein 3,7-fach höheres Risiko einer reduzierten Makuladicke. Die inverse Beziehung von Vitamin D-Insuffizienz und reduzierter Makuladicke bei älteren Patienten ohne offensichtliche Makuladysfunktion impliziert, dass Vitamin D-Insuffizienz bei der Ausdünnung der Makula eine Rolle spielen könnte.

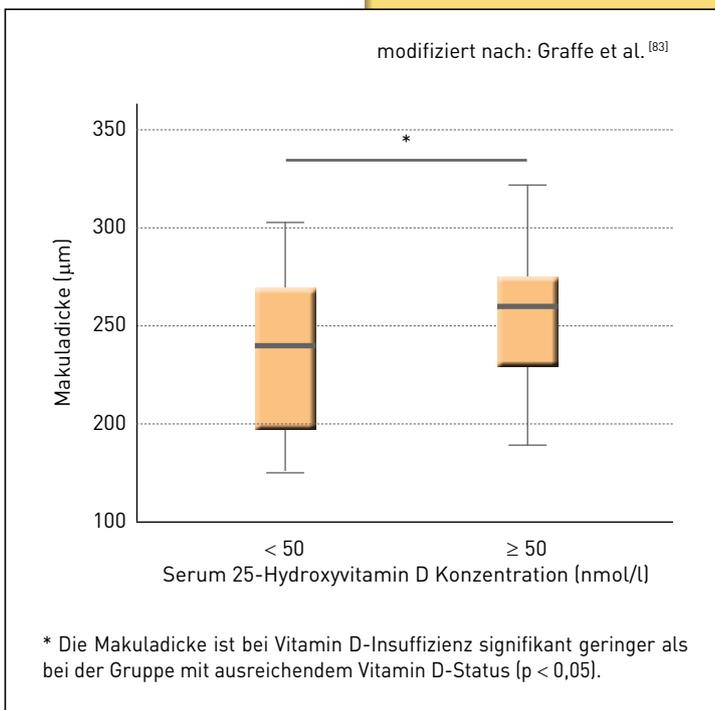


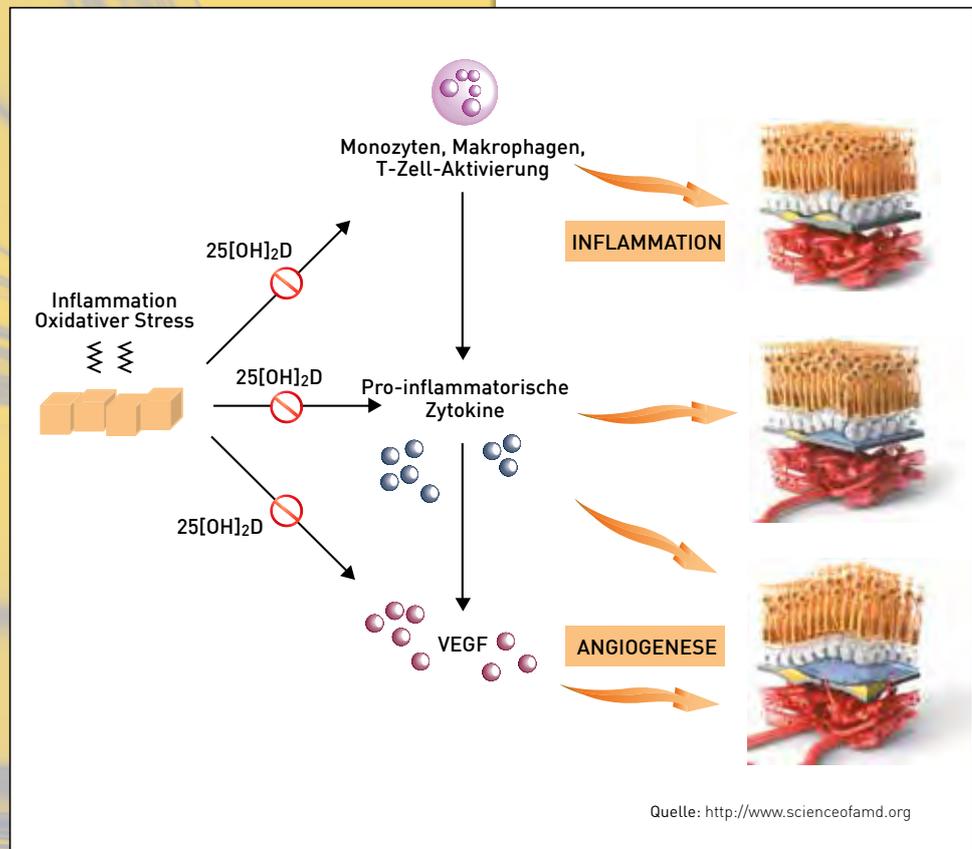
Abbildung 9: Makuladicke bei gesunden älteren Patienten nach Serum-25(OH)D-Konzentration

VITAMIN D UND AMD-PATHOGENESE

Akkumulierte Daten experimenteller Studien deuten darauf hin, dass Vitamin D die AMD-Entwicklung durch die Hemmung zweier Pathogenese-Signalwege unterbinden könnte: Entzündung und Angiogenese (siehe Abbildung 10).

Abbildung 10:
Hypothetischer Vitamin
D-Mechanismus in der
AMD-Pathogenese

Oxidativer Stress wird durch den Alterungsprozess und andere AMD-Risikofaktoren (wie Rauchen, erhöhter BMI, Phototoxizität) verursacht und führt zu Entzündungsreaktionen (Produktion von Molekülen, die am Entzündungsgeschehen beteiligt sind, Makrophagenrekrutierung, Komplementaktivierung, Aktivierung von Mikroglia). Freie Radikale können Angiogenese auslösen; sie spielen bei schwerwiegenderen AMD-Komplikationen (d.h. bei der choroidalen Neovaskularisation) eine entscheidende Rolle^[84]. Vitamin D (25(OH)₂D) könnte die Entwicklung von AMD durch Hemmung der Entzündungsprogression und Angiogenese verhindern.



In der menschlichen Retina und Aderhaut werden Vitamin D-Rezeptoren und Enzyme, die für den Vitamin D-Metabolismus verantwortlich sind, exprimiert.

Die mögliche Rolle, die Vitamin D hinsichtlich Augenfunktion spielen dürfte, wird vor allem dadurch bestätigt, dass der Vitamin D-Rezeptor (VDR) und die Enzyme, die am Vitamin D-Stoffwechsel beteiligt sind (CYP27B1, CYP27A1 und CYP24A1), in der Retina und der Aderhaut exprimiert werden (Tabelle 12). Das Vorkommen der Rezeptoren (VDR) wurden zunächst mittels immunhistochemischer Färbung im inneren und äußeren Segment der retinalen Photorezeptoren, der Ganglienzellschicht, der inneren Kernschicht und dem retinalen Pigmentepithel gezeigt^[85]. Im Rahmen molekularbiologischer Untersuchungen wurde das VDR-Gen in ruhenden retinalen und choroidalen Endothelzellen verstorbener Spender nachgewiesen^[24]. Kürzlich fand man in einer adulten retinalen Pigmentepithel-Zell-Linie (ARPE19) Vitamin D-Hydroxylasen (CYP27B1, CYP27A1, CYP2R1 und CYP24A1). Dies deutet darauf hin, dass diese Zellen die Eigenschaft haben, Vitamin D, 25(OH)D und 25(OH)₂D umzuwandeln^[86]. Morrison et al. unternahm eine vollständige Transkriptom-Analyse von 126 RPE-Aderhaut-Proben und 118 Netzhautlöchern, die sie aus makulären und extramakulären Augenarealen von 66 menschlichen Spendern erhielten. Man untersuchte jene Gene, die mit dem Vitamin D-Signalweg assoziiert werden^[87] und konnte dabei die Expression von VDR und CYP27A1 in den RPE-Aderhaut-Proben nachweisen; CYP27A1 und CYP27B1 fanden sich in der Retina. CYP27A1 war wenig bis mäßig exprimiert, wobei es signifikante Unterschiede zwischen extramakulären und makulären Bereichen gab (sowohl für Nicht-AMD- als auch für AMD-RPE-Aderhaut-Proben). Ähnliche Expressionsunterschiede zwischen maku-

lärem und extramakulärem Bereich wurden für CYP27A1 und CYP27B1 in der Netzhaut beobachtet. Dies deutet darauf hin, dass das Gen für den VDR und für CYP27B1 im makulären und extramakulären Bereich unterschiedlich funktioniert, unabhängig davon, ob es sich um krankes Gewebe handelt oder nicht. Die Forscher berichteten, dass die VDR-Expression in vielen RPE-Choroidgeweben auf oder unter der Nachweisgrenze lag. Allerdings wurden bei mehreren Spendern signifikant höhere Spiegel beobachtet, welche mit einer erhöhten Expression von Genen einhergingen, die an lokalen Entzündungsreaktionen beteiligt waren. Im makulären Bereich zeigte sich ein Trend zu geringfügig höherer VDR-Expression, sowohl in normalen als auch kranken RPE-Aderhaut-Proben (1,3- bzw. 1,5-fach); statistische Signifikanz ergab sich hierbei für die RPE-Aderhaut-Proben ($p = 0,02$), nicht aber für die Netzhaut.

Tabelle 12: Expression von Vitamin D-assoziierten Genen in der Aderhaut und Netzhaut

- | |
|--|
| • Expression des VDR in der Retina und Aderhaut; belegt durch Immunchemie ^[85] |
| • Expression des VDR-Gens in ruhenden retinalen Endothelzellen und choroidalen Endothelzellen; bestätigt durch die Molekularbiologie ^[24] |
| • Expression von Vitamin D-Hydroxylasen mRNA und Protein in retinalen Pigmentepithel-Zell-Linien ^[86] |
| • Nachweis von Vitamin D-assoziierten Genen in der menschlichen RPE-Aderhaut und Netzhaut ^[87] |

Vitamin D kann die schädigende Entzündungskaskade, die auf Ebene der retinalen Pigmentepithel-Aderhaut-Schnittstelle bei früher AMD auftritt, unterdrücken ^[68].

Obwohl AMD allgemein nicht als klassische Entzündungserkrankung gilt, finden sich in den von AMD betroffenen chorioretinalen Geweben immunkompetente Zellen (Makrophagen und Lymphozyten) ^[84]. Man weiß mittlerweile, dass Entzündungsabläufe (wie Komplementaktivierung, Immunzellenrekrutierung und Freisetzung entzündungsfördernder Zytokine) bei der Entwicklung von AMD eine Rolle spielen ^[48]. Immunkomponenten (wie beispielsweise Immunglobuline, Komplementfaktoren und Fibrinogen) wurden in Drusen gefunden ^[74]. Aufgrund seiner anti-inflammatorischen und immunmodulierenden Eigenschaften kann Vitamin D die Kaskade destruktiver Entzündungen unterdrücken, die im Bereich der RPE-Aderhaut-Schnittstelle im frühen AMD-Stadium auftreten. Es ist bekannt, dass der VDR von Zellen des menschlichen Immunsystems (Monozyten/Makrophagen, T-Lymphozyten und dendritische Zellen) exprimiert wird ^[29]. Weiters konnte gezeigt werden, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ *in vitro* entzündungsfördernde Zytokine unterdrückt, und zwar durch Veränderung der T-Zell-Funktion in Richtung Th2-Response (entzündungshemmend) anstatt Richtung Th1-Response (entzündungsfördernd) ^[25]. Vitamin D wirkt anti-inflammatorisch, weil es die Proliferation von Lymphozyten sowie die Bildung und Aktivierung natürlicher Killerzellen und entzündungsfördernder Zytokine unterbindet ^[74]. Vitamin D hemmt laut Studien die Proliferation von T-Helferzellen, T-zytotoxischen Zellen und natürlichen Killerzellen und fördert die Aktivität der T-Suppressorzellen. Vitamin D verringert auch die Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen (IL-2, IL-6, IL-8, IL-12) ^[74].

Lee et al. zeigten in einer Studie an alternden Mäusen, dass eine subkutane Vitamin D-Behandlung Anzeichen einer Netzhautentzündung signifikant reduzierte. Die nur 6 Wochen lang behandelten Mäuse hatten weniger Makrophagen im subretinalen Raum, weniger Komplement (C3b)-Ablagerung an der Bruch'schen Membran und eine Abnahme von Amyloid-Beta in der Retina^[88]. Da Amyloid-Beta-Ablagerungen und Entzündung das AMD-Risiko fördern, deutet diese Studie darauf hin, dass Vitamin D retinale Entzündungen in der AMD-Pathogenese reduzieren kann.

Tabelle 13: Potenzielle anti-inflammatorische Effekte von Vitamin D in der Retina

• Hemmung der Makrophagenaktivierung
• Unterdrückung der T-Zell-Aktivierung
• Hemmung entzündungsfördernder Zytokine ^[57, 74]

Vitamin D hemmt die Angiogenese und Fibrose, welche die kritischen Merkmale später AMD sind^[75].

In vitro-Studien von Mantel et al. zeigten, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ abhängig von der Dosierung spezifische Stadien des angiogenetischen Prozesses inhibiert^[89]. Die direkten Effekte von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ auf die Endothelzellproliferation und die Morphogenese, die man bei diesen *in vitro*-Modellsystemen beobachtete, entsprechen den anti-angiogenetischen Effekten, die *in vivo* gezeigt wurden. Außerdem deutet die Induktion der Apoptose spezifisch innerhalb der aktivierten, angiogenetischen, endothelialen Zellpopulation darauf hin, dass dies der Mechanismus ist, der den anti-angiogenetischen Effekten von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ zu Grunde liegt^[89].

Vitamin D könnte die Angiogenese und damit die Progression von früher zu neovaskulärer AMD auch durch Verringerung der Expression von VEGF und PDGF (platelet-derived growth factor) und durch die Reduktion der Endothelzell-Proliferation hemmen. Letzteres wurde bei kultivierten Endothelzellen und bei Tiermodellen mit Retinoblastom und sauerstoffinduzierter ischämischer Retinopathie gezeigt^[59, 61, 68, 89].

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ oder Analoga dieses Hormons zur Vorbeugung von Erkrankungen mit pathologischer Angiogenese eingesetzt werden können. Weiters könnte Vitamin D auch bei der Behandlung von Erkrankungen, die durch anormale Angiogenese charakterisiert sind, eingesetzt werden^[89].

Zusätzlich zu seinen anti-angiogenetischen Effekten ist Vitamin D auch ein potenter Fibrose-Inhibitor^[90, 92]. Singh et al. zeigten bei Patienten mit feuchter AMD, dass das Vorhandensein von subretinaler Fibrose mit einer signifikant geringeren $25(\text{OH})\text{D}$ -Konzentration assoziiert war. Dieser Zusammenhang beruht wahrscheinlich darauf, dass Vitamin D in der Lage ist, Angiogenese, Fibrose, Entzündungen und Oxidation zu hemmen^[93]. Insgesamt wurden 178 Patienten mit AMD in diese Single-Center Querschnittsstudie aufgenommen. Sie wurden gemäß Clinical Age-Related Maculopathy Staging (CARMS) und abhängig von Vorliegen/Absenz einer subretinalen Fibrose eingestuft. Bei den CARMS-Gruppen 1-5 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich $25(\text{OH})\text{D}$ -Serumspiegel. Bei Patienten mit CARMS 5 war das Vorhandensein einer subretinalen Fibrose mit signifikant niedrigeren

25(OH)D-Konzentrationen (47,2 versus 75,6 nmol/l, $p < 0,001$) assoziiert. CARMS 5-Patienten (am weitesten fortgeschrittenes Stadium) mit subretinaler Fibrose hatten im Vergleich zu Patienten ohne subretinale Fibrose eher unzureichende 25(OH)D-Konzentrationen ($p = 0,006$). Dieser Zusammenhang zeigte sich auch nach Bereinigung um Störfaktoren wie Alter, Rauchen, Vitamin D-Supplementierung, Geschlecht, körperliche Bewegung und vier Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs), die bekanntermaßen die systemischen Vitamin D-Konzentrationen beeinflussen.

Wie man auch von anderen fibrotischen Erkrankungen weiß, dürfte die anti-fibrotische Aktivität von Vitamin D direkt mit der Inhibierung der TGF β -Aktivität in Zusammenhang stehen. TGF β ist ein Zytokin, das in fibrotischen Geweben überexprimiert ist. Es ist ein wichtiger Regulator für Zellwachstum, Differenzierung, Entzündung, Apoptose und Gewebeumbau; diese können ihrerseits zu Gewebsfibrose führen^[90-92]. Bei Patienten mit Knochenmarkfibrose zeigte sich in multivariater Analyse ein inverser Zusammenhang zwischen TGF β -Serumspiegel und Vitamin D-Status^[91].

Weiters konnte gezeigt werden, dass Vitamin D die Matrix-Metalloproteinase-9 (MMP-9) hemmt. Metalloproteinasen sind Endopeptidasen, die alle Klassen von extrazellulären Matrixproteinen abbauen können. Sie beteiligen sich am Gewebeumbau^[94] und spielen bei der choroidalen Neovaskularisation eine Rolle^[95]. In einer Querschnittsstudie mit gesunden indischen Probanden wurde ein Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und abnormer Zunahme von zirkulierender MMP-9 festgestellt^[62]. Anhand einer Keratinozyten-Zell-Linie wurde gezeigt, dass Calcitriol die durch TNF α induzierte Produktion von MMP-9 herabreguliert^[95].

Tabelle 14: Mögliche Mechanismen anti-angiogener Wirkungen von Vitamin D in der Retina

• Vitamin D hemmt die Angiogenese <i>in vitro</i> und <i>in vivo</i> ^[89]
• Vitamin D reduziert die Expression von VEGF und PDGF und die Endothelzellproliferation ^[59]
• Vitamin D hemmt MMP-9, die bei der choroidalen Neovaskularisation eine Schlüsselrolle spielt ^[75]
• Vitamin D induziert spezifisch die Apoptose von Endothelzellen <i>in vitro</i> ^[89]
• Vitamin D ist ein potenter Inhibitor von TGF β und Fibrose ^[91, 93]

VITAMIN D UND GENPOLYMORPHISMUS BEI DER AMD

Zwischen AMD-Risiko und Vitamin D-Metabolismus besteht eine genetische Verbindung^[87].

Genetische Faktoren sind starke Determinanten für die Entwicklung und Progression von AMD^[77]. Einige Genpolymorphismen sind stark mit der AMD-Anfälligkeit assoziiert; zu ihnen zählen genetische Variationen an zwei wichtigen Loci auf Chromosom 1 und Chromosom 10. Polymorphismen im Komplementfaktor H (CFH) in der 1q32-Region wurden mit einem erhöhten Risiko für alle AMD-Formen assoziiert. Dies deutet darauf hin, dass der Komplement-Signalweg und die Mechanismen, die mit Immunität/Entzündung in Verbindung stehen, wichtige Faktoren in der AMD-Pathogenese darstellen. Auf ähnliche Weise wurden auch Variationen der HTRA1- und ARMS2-Gene auf 10q26 mit einem erhöhten AMD-Risiko assoziiert, was die Rolle der extrazellulären Matrixregulation und des oxidativen Stresses bei dieser Krankheit bestätigt^[70, 71].

Mehrere rezente Studien bestätigen den Zusammenhang zwischen Genpolymorphismus und Vitamin D-Metabolismus (Tabelle 15).

Tabelle 15: Vitamin D und erhöhtes AMD-Risiko

- Assoziation von genetischem Polymorphismus (VDR- und CYP24A1-Gene) und AMD-Risiko^[87]
- Die signifikante Interaktion zwischen Vitamin D-Status und Polymorphismus Y402H (CFH-Gen) wurde nachgewiesen^[96]
- Ein HTRA1-Promotor-Gen-Polymorphismus, der mit einem erhöhten AMD-Risiko einhergeht, verändert die Wirkung von Vitamin D und nimmt damit Einfluss auf die extrazelluläre Matrixbildung und Angiogenese^[48]

Genetische Polymorphismen jener Gene, die den Vitamin D-Signalweg regulieren, wurden mit einem erhöhten Risiko neovaskulärer AMD assoziiert.

In einer rezenten Studie untersuchte man, ob eine genetische Veränderung der Vitamin D-Metabolismogene mit neovaskulärer AMD assoziiert sein könnte^[87]. Bei der Genotypisierung wurden die SNP (Einzelnukleotid-Polymorphismen) der Vitamin D-Metabolismogene (CYP27B1, CYP27A1, CYP24A1 und VDR) markiert, um signifikant assoziierte AMD-Risikovarianten und Haplotypen innerhalb einer Kohorte mit extrem diskordanten Geschwisterpaaren zu finden (d.h. Paare, bei denen beispielsweise ein Geschwister an der neovaskulären AMD-Form erkrankt war, das andere Geschwister aber keinerlei Anzeichen von AMD zeigte und älter als 65 Jahre war). Die Kohorte bestand aus 135 Teilnehmern. Erste Ergebnisse wurden später validiert und in drei zusätzlichen Populationen repliziert. Es zeigte sich, dass mehrere SNP-Variationen der CYP24A1-Gene signifikant mit neovaskulärer AMD assoziiert sind. Single-Point-Varianten auf CYP24A1 (jenes Gen, welches das katabole Enzym des Vitamin D-Pathways codiert) beeinflussten das AMD-Risiko, und zwar nach Berücksichtigung von Rauchgewohnheiten, Geschlecht und Alter. Dies war der erste Report, der einen genetischen Zusammenhang zwischen Vitamin D-Stoffwechsel und AMD-Risiko zeigte.

Bei postmenopausalen Frauen mit dem Y402H-Polymorphismus auf beiden Allelen des CFH-Gens dämpft Vitamin D die erhöhte AMD-Wahrscheinlichkeit.

Mehrere Studien haben bestätigt, dass das Risiko, eine AMD zu entwickeln, mit einem Allel des Komplementfaktors H (CFH) assoziiert ist, bei dem an der Aminosäureposition 402 (Y402H-Polymorphismus) anstelle eines Tyrosinrestes ein Histidinrest codiert ist. Bei heterozygoten Trägern ist das Risiko 2- bis 4-fach, bei homozygoten Trägern ist es 3- bis 7-fach erhöht^[71].

Vor kurzem wurde in der Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study (CAREDS, eine Zusatzstudie der Women's Health Initiative) der Zusammenhang zwischen Vitamin D-Status und AMD (gemäß CFH Y402H-Polymorphismus) untersucht^[96]. Bei Frauen mit unzureichendem oder adäquatem Vitamin

D-Status (25(OH)D < 12 ng/ml und > 30 ng/ml) und zwei Risiko-Allelen zeigte sich im Vergleich zu Nicht-Trägern mit einem Vitamin D-Spiegel > 30 ng/ml eine erhöhte AMD-Wahrscheinlichkeit (Tabelle 16). Das AMD-Risiko war somit bei Patienten mit Vitamin D-Mangel und zwei Risiko-Allelen für CFH am höchsten, was auf einen synergetischen Effekt zwischen Vitamin D-Status und der Komplementkaskaden-Proteinfunktion hindeutet.

Tabelle 16: AMD-Risiko bei Patienten mit Y402H-Polymorphismus in zwei Allelen des CFH-Gens je nach Vitamin D-Status

	25(OH)D SERUMSPIEGEL			
	<12 ng/ml	12 - 20 ng/ml	20 - 30 ng/ml	P für Trend
OR	6,7	4,4	2,1	0,02
[95% CI]	[1,6; 28,2]	[1,3; 14,1]	[0,6; 7,0]	

Odds Ratio (OR) wurde relativ zur AMD-Prävalenz unter Nicht-Trägern und einem Vitamin D-Spiegel ≥ 30 ng/ml berechnet. OR wurde um Alter, Rauchen, Irispigmentierung, kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes-Erkrankungen und Verwendung von Hormonen bereinigt. Modifiziert nach: Millen et al. 2015^[96].

Vitamin D moduliert einen Promotorgen-Polymorphismus, der mit einem erhöhten Risiko neovaskulärer AMD assoziiert wird.

Ein Einzelnukleotid-Polymorphismus im Promotor des HTRA1 (High-temperature requirement factor A1)-Gens wurde mit einem Risiko von 49,3 % und einem 10-mal größeren Risiko, eine Aderhautneovaskularisation zu entwickeln, assoziiert^[97, 98]. HTRA1 ist eine Serinprotease und ein Schlüsselmodulator für den Proteoglykan-Abbau in der extrazellulären Matrix. Durch die proteolytische Aktivität von HTRA1 können andere degradierende Enzyme, wie Kollagenasen und Matrixmetalloproteinasen, auf ihre jeweiligen Substrate zugreifen. Ähnlich wie die Komplementfaktoren wird auch HTRA1 in Drusen von AMD-Patienten exprimiert. Eine übermäßige Anhäufung von HTRA1 in Drusen könnte die Integrität der Bruch'schen Membran beeinträchtigen und damit die Ausdehnung der Aderhautkapillaren und die Entstehung neovaskulärer AMD ermöglichen. HTRA1 hemmt TGF- β , welcher an der extrazellulären Matrixbildung und Angiogenese beteiligt ist und damit AMD potenziell fördern kann. Alternativ könnte die HTRA1-medierte Destabilisierung der Bruch'schen Membran zu einer RPE-Atrophie und geographischen Atrophie beitragen^[71]. Bei Rhesusaffen enthält die HTRA1-Promotorregion neun VDR-Bindungsstellen^[48]. *In vitro*-Studien zeigten, dass die Stimulation mit Vitamin D die Aktivität des HTRA1-WILDTYPE in einer humanen retinalen Pigmentepithel-Zell-Linie (ARPE-19) reduzierte^[48].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Daten aus zahlreichen Beobachtungsstudien bei Personen mit Vitamin D-Mangel auf ein erhöhtes Risiko früher oder fortgeschrittener AMD hinweisen. Weiters gibt es experimentelle Belege dafür, dass Vitamin D entzündliche Reaktionen und angiogenetische Prozesse, die an der Entwicklung von AMD beteiligt sind, hemmt. Um aber die Auswirkungen der Vitamin D-Supplementierung in Bezug auf AMD-Entwicklung/Progression beurteilen zu können, bedarf es vor allem randomisierter kontrollierter klinischer Studien.

VITAMIN D-INSUFFIZIENZ UND SUPPLEMENTIERUNG

Im Laufe der letzten 15 Jahre hat Vitamin D die Aufmerksamkeit der wissenschaftlichen/medizinischen Gesellschaften, Zulassungsbehörden, Lebensmittelindustrie und auch die der Öffentlichkeit auf sich gelenkt. Belegt wird dies durch die wahre Explosion wissenschaftlicher Literatur zum Thema Vitamin D, durch die drastische Zunahme von Tests, die in einigen Ländern von Ärzten zur Ermittlung des Vitamin D-Status der Patienten gefordert werden, und durch die Re-Evaluierung von Ernährungsempfehlungen durch Behörden. Außerdem steigen Produktion und Absatz von Vitamin D-angereicherten Nahrungsmitteln und Vitamin D-Nahrungsergänzungsmitteln^[1].

5.1 VITAMIN D-MANGEL, -INSUFFIZIENZ UND ADÄQUANZ

Schon seit Längerem wird darüber diskutiert, welcher Vitamin D-Status ideal für die Gesundheit ist, und wie man ihn erreichen kann.

Was die Minimalzielwerte der Vitamin D-Konzentration betrifft, gibt es aktuell 2 wesentliche Meinungsgruppen^[10]. Die US-Endocrine Society veröffentlichte im Juli 2011 Empfehlungen zur Vitamin D-Insuffizienz, die sich in einigen Punkten von denen des Institute of Medicine (IOM) unterscheiden: für gesundheitliche Vorteile empfiehlt man höhere Mengen (≥ 75 nmol/l, d.h. 30 ng/ml); Personen unter 50 nmol/l (20 ng/ml) leiden laut ihnen an Vitamin D-Mangel^[10]. Bei Verwendung dieser Cutoffs wären nur 2,7 % der amerikanischen Patienten ausreichend mit 25(OH)D und 13,9 % unzureichend versorgt und 83,4 % litten demnach an 25(OH)D-Mangel. Parallel dazu ist das IOM der Auffassung, dass die empfohlene Tagesdosis für Vitamin D zu einer Blutkonzentration von mindestens 50 nmol/l führen sollte und dass Personen mit geringeren Konzentrationen Vitamin D-Supplementierung erhalten sollten (Tabelle 17). Gemäß IOM ist eine 25(OH)D-Serumkonzentration von mehr als 75 nmol/l nicht unbedingt für die

Tabelle 17: 25(OH)D-Serumkonzentration und Gesundheit gemäß IOM 2011

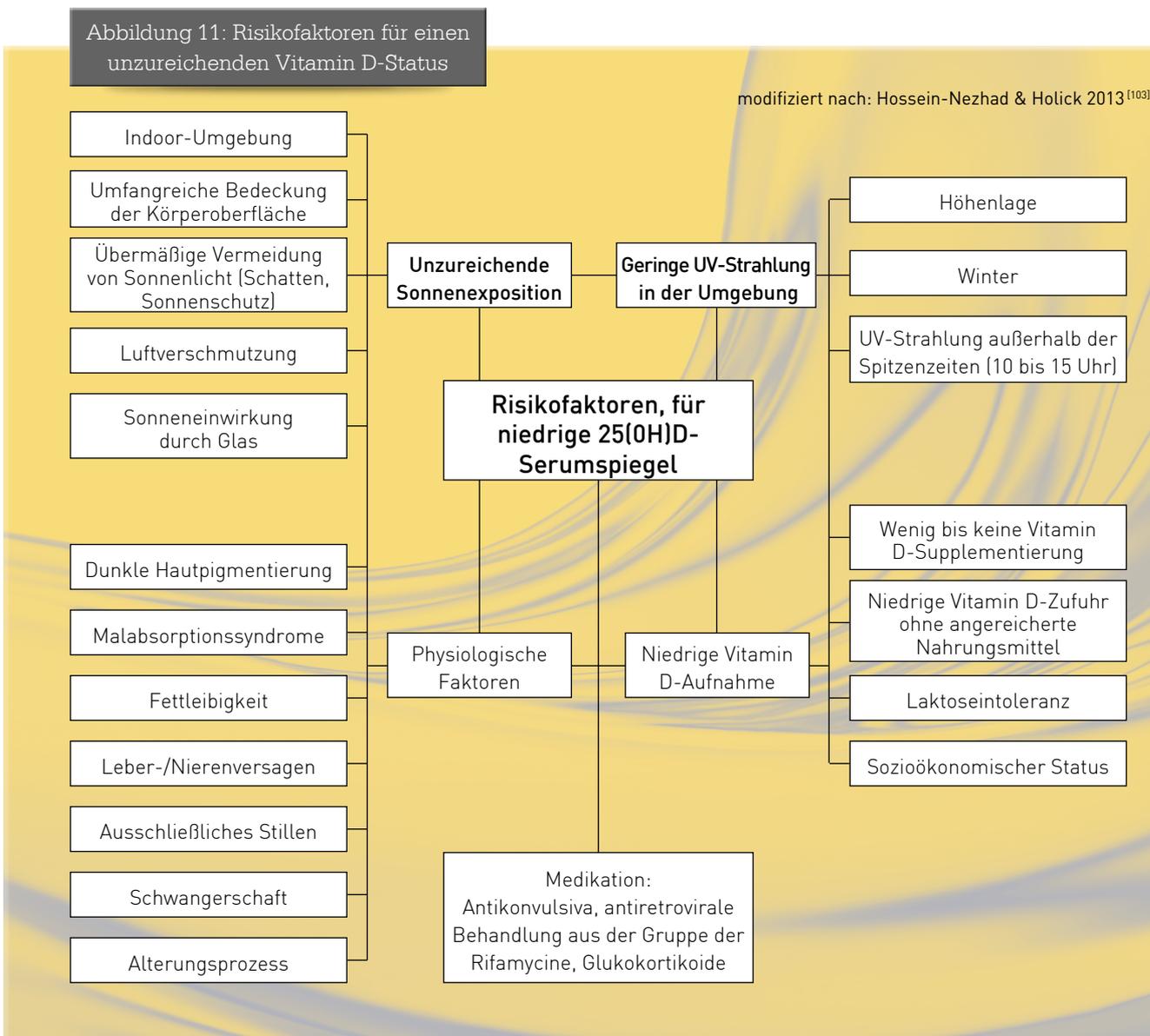
nmol/l	ng/ml*	Gesundheitlicher Zustand	Vitamin D Status
< 30	< 12	Assoziiert mit Vitamin D-Mangel, der bei Säuglingen und Kindern zu Rachitis und bei Erwachsenen zu Osteomalazie führt	Mangel
30–50	12–20	Generell als unzureichend für Knochengesundheit/allgemeine Gesundheit gesunder Individuen eingestuft	Insuffizienz
≥ 50	≥ 20	Generell als ausreichend für Knochengesundheit/allgemeine Gesundheit gesunder Individuen eingestuft	Adäquanz
> 125	> 50	Nachweis potenzieller Nebenwirkungen hoher Konzentrationen, speziell > 150 nmol/l (> 60 ng/ml)	Toxizität

*1 nmol/l = 0,4 ng/ml – Daten des National Institute of Health^[10]

Knochengesundheit von Vorteil. Das IOM ist außerdem der Meinung, dass der Cutoff von 50 nmol/l zur Definierung einer Defizienz in der allgemeinen Bevölkerung nicht mit den Daten übereinstimmt und die Zahl der Vitamin D-defizienten Menschen übertrieben ist. Diese Empfehlungen entsprechen denen der IOF (International Osteoporosis Foundation) und anderer Gesellschaften (z.B. Standing Committee of European Doctors; Eidgenössische Ernährungskommission (EEK), Schweiz) ^[10, 99, 100].

5.2 RISIKOFAKTOREN FÜR VITAMIN D-MANGEL

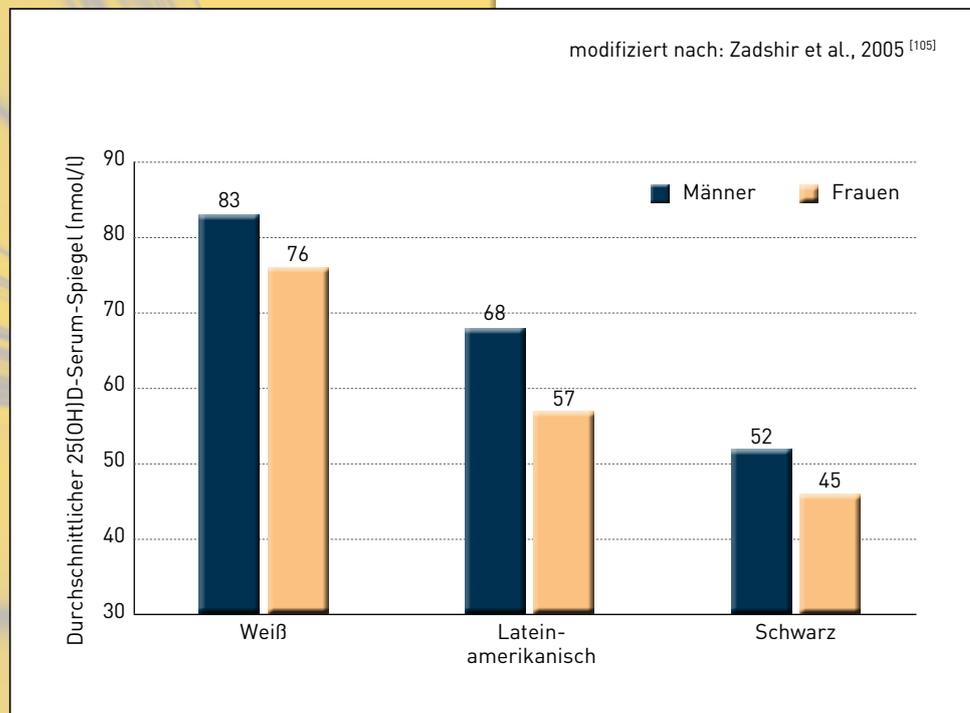
In der allgemeinen Bevölkerung stellen zunehmendes Alter, weibliches Geschlecht, Zugehörigkeit zu einer nicht-weißen Rasse, Diabetes, Raucherstatus und ein hoher BMI Faktoren dar, die unabhängig voneinander jeder für sich die Wahrscheinlichkeit für Vitamin D-Mangel erhöhen ^[102]. Zu den anderen Risikofaktoren gehören mangelnde Sonnenlichtexposition, unzureichende/r Vitamin D-Verzehr/ Supplementierung, Medikamenteneinnahme und Anwendung von Sonnenschutzmitteln, Bedeckung der gesamten Körperoberfläche mit Kleidung und die Hautpigmentierung ^[6] (Abbildung 11).



Mehr als 50 % der Weltbevölkerung sind von Vitamin D-Mangel bedroht ^[104].

Im Jahr 2005 evaluierte man nochmals die Daten von 15.390 Erwachsenen im Alter von ≥ 18 Jahren, die im Rahmen des Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) gesammelt worden waren. Bei weiblichen Teilnehmern war der mittlere 25(OH)D-Serum-Spiegel im Vergleich zu männlichen Teilnehmern (71,1 vs. 78,7 nmol/l, $p = 0,003$) niedriger; geringere Werte ergaben sich auch bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre vs. 40 - 59 Jahre und 18 - 39 Jahre) im Vergleich zu jungen Teilnehmern. Weiße Männer und Frauen hatten höhere Vitamin D-Durchschnittswerte (83,0 ng/ml bzw. 76,0 nmol/l) als lateinamerikanische Männer und Frauen (68,3 und 56,7 nmol/l, $p < 0,0001$) und schwarze Männer und Frauen (52,2 nmol/l und 45,3 nmol/l, $p < 0,0001$). Die Häufigkeit von leichtem/moderatem und schwerem Vitamin D-Mangel war bei Frauen ($p < 0,0001$) und Minderheiten ($p < 0,0001$) höher. Allerdings hatten auch 34 % der weißen Männer (US-Erwachsene) einen relativ niedrigen Vitamin D-Spiegel (Abbildung 12) ^[105].

Abbildung 12:
Vitamin D-Status von
US-Bewohnern nach
Geschlecht



Das Problem des Vitamin D-Mangels tritt nicht nur bei älteren Menschen auf, sondern betrifft ganz generell Frauen sowie dunkelhäutige und fettleibige Menschen.

Bei älteren Menschen spielen in Bezug auf Vitamin D-Mangel vor allem Vitamin D-arme Kost, eingeschränkte Mobilität und Sonnenlichtexposition (aufgrund der reduzierten Aktivität im Freien) sowie eine abnehmende Nierenfunktion eine Rolle ^[106]. Auch die Fähigkeit der Haut, Vitamin D zu produzieren, nimmt bei älteren Patienten ab, da mit dem Alterungsprozess die Menge an kutanem 7-Dehydrocholesterol sinkt, und mit etwa 70 Jahren ist die Vitamin D₃-Synthese um etwa 75 % reduziert ^[3]. Bei der POLA-Studie (Pathologies Oculaires Liées à l'Age; französische Studie im mediterranen Raum) zeigte sich darüber hinaus, dass ältere Menschen Vitamin D in unzureichenden Mengen verzehren. Das Risiko, einen klini-

schen Mangel zu entwickeln, war für Vitamin D am höchsten; nur 1 % der Probanden war nicht gefährdet (d.h. bei 99% der Patienten über 70 Jahren lag die tägliche Vitamin D-Aufnahme unter 5 µg)^[107].

In der ALIENOR-Studie zeigten 27 % der älteren Patienten einen Vitamin D-Mangel (< 25nmol/l) und 56 % eine Insuffizienz (25 - 49 nmol/l)^[80]. Ältere Probanden (≥ 65 Jahre) der allgemeinen spanischen Bevölkerung hatten zu 35 % einen schweren Mangel (< 15 ng/ml) zu 86 % eine Insuffizienz (< 30 ng/ml)^[108].

Frauen neigen generell zu niedrigeren 25(OH)D-Konzentrationen als Männer (möglicherweise aufgrund der positiven Korrelation von 25(OH)D- und Testosteronspiegel). Bei mehr als 50 % der postmenopausalen Frauen liegt der 25(OH)D-Spiegel unter 30 ng/ml^[106].

Übergewichtige Menschen benötigen zur Therapie und Vorbeugung von Vitamin D-Mangel die zwei- bis fünffache Dosis, da Fett Vitamin D binden kann^[109]. Im Vergleich zu schlanken Personen könnten diese Unterschiede auch auf Bewegungsmangel und geringere Sonneneinstrahlung zurückzuführen sein^[15].

5.3 VITAMIN D-STATUS IN EUROPA

Das Wissen um die Distributionen von 25(OH)D-Serumkonzentrationen in repräsentativen Populationen (unter Berücksichtigung von Geschlecht, Lebensphase, Ethnizität und Jahreszeit) ist für die Quantifizierung des Vitamin D-Mangels sowie für die Entwicklung effektiver Präventionsstrategien entscheidend^[1]. Ein rezenter systematischer Review des Vitamin D-Status in Populationen weltweit zeigte, dass die durchschnittlichen 25(OH)D-Serumkonzentrationen in den europäischen Ländern (und sogar innerhalb desselben Landes) sehr variabel waren. Die Variabilität lag in den verschiedenen Studien zwischen 10 % und 300 %^[1, 110]. Die Internationale Osteoporose-Stiftung und DSM Nutritional Products (DSM) haben kürzlich eine Landkarte erstellt, die einen weltweiten Überblick über den Vitamin D-Status ermöglicht. Die Karte wurde anhand systematischer Analyse wissenschaftlicher Literatur, die zwischen 1990 und 2011 veröffentlicht wurde, angefertigt. Der Review bestätigt ein Nord-Süd-Gefälle in Europa, wobei sich in skandinavischen Ländern in der Regel höhere Werte für zirkulierendes 25(OH)D zeigen als in Südeuropa (Tabelle 18). Das etwas unerwartete Nord-Süd-Gefälle mit positiver Korrelation zwischen Vitamin D-Status und Breitengrad könnte auf den unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten beruhen. In den skandinavischen Ländern werden nämlich mehr Lebertran, ölreicher Fisch und Vitamin D-Nahrungsergänzungsmittel konsumiert; darüber hinaus bestehen auch Bevölkerungsunterschiede in Bezug auf Hautpigmentierung^[110].

Tabelle 18: Vitamin D-Status von Erwachsenen in europäischen Ländern

Land	Stichproben- größe	Alter (Jahre)	Geschlecht	Vitamin D-Status 25(OH)D (nmol/l)
Österreich	1.048	21-76	M, W	52,2 (Winter)
Belgien	542	≥ 20	M,W	71,4 (M), 73,4 (W)
Tschechische Republik	47	62,3	W	58,2
Dänemark	125	35-65	M, W	25,5
Finnland	4.097	40-69	M, W	43,6
Frankreich	1.569	35-65	M, W	61,0
Deutschland	4.030	18-79	M	45,2 (M), 44,7 (W)
Italien	697	69-80	W	37,9 (Winter)
Niederlande	1.319	65-88	M, W	53,2
Polen	274	60-90	W	33,5 (Winter)
Spanien	237	65-93	M, W	42,9 (Winter)
Schweden	986	75	W	95,0
Schweiz	3.276	25-74	M, W	50,0
Großbritannien	924	≥ 65	M, W	49,7

M: Männer, W: Frauen; modifiziert nach: Spiro & Buttries, 2014^[11]

40 % der Erwachsenen in der Europäischen Union weisen einen unzureichenden Vitamin D-Status und 13 % einen Vitamin D-Mangel auf^[1].

Die Prävalenz des Vitamin D-Mangels (Serum 25(OH)D < 30 nmol/l) basierend auf standardisierten Daten wurde kürzlich neu bewertet; herangezogen wurde dazu eine Metaanalyse von 18 Ernährungs- und Gesundheitserhebungen mit insgesamt 55.844 Teilnehmern in verschiedenen Ländern der Europäischen Union^[1]. Insgesamt zeigte sich (unabhängig von Altersgruppe, ethnischer Zugehörigkeit und geographischem Breitengrad der Studienpopulation) bei 13,0 % der europäischen Individuen eine jährliche 25(OH)D-Durchschnittskonzentration von weniger als 30 nmol/l. Dabei wurden 17,7 % bzw. 8,3 % der Teilnehmer entweder in den erweiterten Wintermonaten (Oktober-März) bzw. Sommermonaten (April-November) untersucht. Nach einer alternativen Definition von Vitamin D-Mangel (< 50 nmol/l) betrug die Prävalenz 40,4 %. Dunkelhäutige ethnische Untergruppen zeigten im Vergleich zu weißen Populationen wesentlich häufiger (3- bis 71-fach) 25(OH)D-Serumkonzentrationen unter 30 nmol/l.

5.4 BEDEUTUNG DER VITAMIN D-SUPPLEMENTIERUNG

Der Vitamin D-Mangel wird als Pandemie beschrieben; die direkten und indirekten Kosten belaufen sich für Europa alleine geschätztmaßen auf Hunderte Milliarden Euro^[1]. Im Rahmen der NHANES III zeigte sich bei Erwachsenen ≥ 20 Jahren, dass der Vitamin D-Mangel mit einem 26 % höheren Risiko der Gesamtmortalität in Verbindung steht, unabhängig von Demographie, traditionellen und nicht-traditionellen CVD-Risikofaktoren und Maßnahmen zu einer gesunden Lebensführung^[102]. Da ein Großteil der Gesamtbevölkerung einen geringeren Vitamin D-Spiegel aufweist, als tatsächlich empfohlen, stellt die Vitamin D-Supplementierung ein großes Anliegen der allgemeinen öffentlichen Gesundheit dar.

Vitamin D-Mangel ist zum Teil auf die unzureichende Nahrungsmittelfortifizierung mit Vitamin D und den Irrglauben, gesunde Ernährung enthalte ausreichend Vitamin D, zurückzuführen^[104].

SONNENLICHTEXPOSITION

Mäßige Sonnenlichtexposition ist ein einfacher Weg, um zu Vitamin D zu gelangen^[112]. In manchen geographischen Regionen kann eine 5- bis 30-minütige Exposition von Armen und Beinen zweimal pro Woche (zwischen 10 und 15 Uhr) ausreichend sein, um einen Vitamin D-Mangel zu verhindern^[3]. Studien, die an gesunden Probanden durchgeführt wurden, zeigten, dass die Exposition des ganzen Körpers für 3 Wochen einer täglichen Aufnahme von 10.000 IE (250 µg) über den gleichen Zeitraum entspricht; es handelte sich hierbei um eine Menge, die ausreicht, um den Vitamin D-Bedarf für fast 6 Monate zu decken. Zu bedenken ist hierbei, dass in den meisten europäischen Ländern (über 35° nördlicher Breite) die kutane Vitamin D₃-Synthese während der Wintermonate nicht stattfindet^[113]. Die Ganzkörperbestrahlung mit effektivem UV-Licht führt zu einem 25(OH)D-Plasmaspiegel, der mit dem von oralem Vitamin D (250 µg; täglich verabreicht) vergleichbar ist^[12]. Solarien bieten allerdings UVA- und UVB-Strahlen variabler Stärke und stellen damit keine zuverlässige Vitamin D-Quelle dar^[33]. Darüber hinaus weiß man heute, dass übermäßige Sonneneinstrahlung (vor allem aber die Anzahl der Sonnenbrände) das Risiko von Plattenepithel- und Basalzellkarzinomen erhöht^[6].

ANREICHERUNG VON LEBENSMITTELN MIT VITAMIN D

Die Vitamin D-Zufuhr ist bei den meisten Populationen niedriger als empfohlen^[114]. Der Fischverbrauch erhöht bei gesunden Erwachsenen zwar die Vitamin D-Konzentration, aber erfüllt nicht jüngste Empfehlungen der täglichen ernährungsbezogenen Vitamin D-Menge, wie in einer aktuellen Metaanalyse von randomisierten kontrollierten Studien gezeigt wurde^[115]. Die Anreicherung von Nahrungsmitteln mit Vitamin D hilft nicht nur, den Vitamin D-Bedarf des Körpers zu decken, sondern stellt auch für das Wohl der gesamten Bevölkerung eine vernünftige präventive Maßnahme dar. In mehreren Ländern werden nun verschiedene Lebensmittel (Milch und Margarine, aber auch Orangensaft, Cerealien und öliger Fisch) mit Vitamin D angereichert^[112, 114]. Diese Maßnahmen scheinen jedoch nicht optimal, um den Vitamin D-Status der allgemeinen Bevölkerung zu verbessern^[114].

VITAMIN D-NAHRUNGSERGÄNZUNGSMITTEL

Vitamin D-Nahrungsergänzungsmittel sind relativ preiswert und einer breiten Öffentlichkeit zugänglich^[6]. Zur Supplementierung eignet sich entweder ein Multivitaminpräparat mit 400 IE Vitamin D oder ein Vitamin D-Präparat mit 400 IE oder 1.000 IE Vitamin D^[112].

Vitamin D2 und Vitamin D3 dürften bei täglicher Supplementierung gleichsam die 25(OH)D-Konzentration erhöhen; allerdings scheint Vitamin D3 stärkeren Einfluss auf die 25(OH)D-Konzentrationen zu haben als D2, wenn einzelne oder unregelmäßige Bolusdosen verabreicht werden^[113].

Wegen des langsamen Umsatzes im Körper (Halbwertszeit von etwa zwei Monaten) wird Vitamin D nicht täglich, sondern eher wöchentlich in äquivalenten Dosen verabreicht. Je nach Dosis und Dauer der Supplementierung kann bei wöchentlicher Verabreichung die 25(OH)D-Konzentration vergleichbar mit dem der täglichen Supplementierung oder etwas geringer sein^[113].

ZULÄSSIGE HÖCHSTDOSIS

Auf Anfrage der Europäischen Kommission wurde im Jahr 2012 die zulässige Vitamin D-Höchstdosis (Tolerable Upper Intake Level, UL) von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) überarbeitet^[113]. Als Indikator für die Toxizität wurde Hyperkalzämie ausgewählt; sie wird mit verschiedenen Symptomen assoziiert (Tabelle 19). Die primären Konsequenzen einer anhaltenden Hyperkalzämie sind Nephrolithiasis (Nierensteine), Nephrokalzinose und eine Abnahme der Nierenfunktion.

Man weiß nun, dass bei Einnahmen sehr hoher Vitamin D-Dosen die Konzentration von 25(OH)D im Serum ansteigt, dass jedoch die Konzentration des aktiven Metaboliten 1,25(OH)₂D unverändert bleibt oder sogar sinkt. Sehr hohe 25(OH)D-Serum-Konzentrationen können zu einer Hyperkalzämie führen; sie gilt als bedenkliche Konsequenz übermäßiger Vitamin D-Aufnahme und steht oft mit Hyperkalziurie im Zusammenhang (allerdings kann diese auch ohne Hyperkalzämie auftreten).

Als zulässige Vitamin D-Höchstdosis ist jene Menge definiert, die bei allen relevanten Bevölkerungsgruppen wahrscheinlich kein Gesundheitsrisiko darstellt. Die folgenden zulässigen Höchstdosen wurden festgelegt: für Erwachsene, schwangere und stillende Frauen: 100 µg/Tag; für Jugendliche von 11 bis 17 Jahren: 100 µg/Tag; für Kinder von 1 bis 10 Jahren: 50 µg/Tag; für Säuglinge bis zum Alter von einem Jahr: 25 µg/Tag (Tabelle 20).

<p>Tabelle 19: Klinische Symptome bei Hyperkalzämie^[113]</p>	
• Abgeschlagenheit	• Tachykarde
• Muskelschwäche	Herzrhythmusstörungen
• Anorexie	• Weichteilverkalkung
• Übelkeit	• Gedeihstörungen
• Erbrechen	• Gewichtsverlust
• Verstopfung	• Hyperkalziurie

Tabelle 20: Zulässige Höchstdosis von Vitamin D gemäß EFSA ^[113]

Alter (Jahre)	Zulässige Höchstdosis von Vitamin D	
	µg/Tag	IE/Tag
0-1	25	1.000
1-10	50	2.000
11-17	100	4.000
Erwachsene (≥ 18)*	100	4.000

* Inklusive schwangerer und stillender Frauen

5.5 WELTWEITE AKTUELLE KLINISCHE EMPFEHLUNGEN

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM)

Im Jahr 2011 veröffentlichte das IOM neue Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr (Dietary Reference Intakes, DRI), die in den USA und Kanada als Ernährungsleitfaden und als Grundlage für die Entwicklung von Nährstoffrichtlinien dienen sollen. Das Komitee ging bei der Festsetzung der DRI für Vitamin D von einer minimalen Sonnenlichtexposition aus. Das Institute Of Medicine legte dabei die empfohlene Tagesdosis (RDA) für 1 - 70-Jährige (einschließlich schwangerer und stillender Frauen) mit 600 IE/Tag fest. Für Personen im Alter von 71 Jahren und darüber liegt der empfohlene Tagesbedarf bei 800 IE/Tag (dies entspricht einem 25(OH)D-Serumspiegel von mindestens 20 ng/ml (50 nmol/l); diese Werte decken den Tagesbedarf von mindestens 97,5 % der Bevölkerung ^[116].

Das IOM äußerte Besorgnis in Bezug auf mögliche Nebenwirkungen von Übersupplementierung. Folglich legte man im Rahmen des DRI-Prozesses die zulässige Höchstdosis (Upper Level, UL; höchste, tägliche Nährstoffdosis, die wahrscheinlich kein Risiko darstellt) fest (siehe Tabelle 21). Die Indikatoren, die bei der Bestimmung der zulässigen Höchstdosis in Betracht gezogen wurden, waren die vermehrten Anzeichen eines U-förmigen Zusammenhangs von Gesamtmortalität, kardiovaskulären Erkrankungen, bestimmten Krebsarten, Stürzen und Frakturen ^[116].

Tabelle 21: Empfohlene Höchstdosis (RDA) von Vitamin D gemäß IOM

Alter	RDA (IE/Tag)	Serum 25(OH)D	UL
0–6 Monate	400 IE* (10 µg)	50 nmol/l (20 ng/ml)	1.000 IE/Tag
6–12 Monate	400 IE* (10 µg)	50 nmol/l (20 ng/ml)	1.500 IE/Tag
1–70 Jahre	600 IE (15 µg)	50 nmol/l (20 ng/ml)	2.500 - 4.000 IE/Tag
> 70 Jahre	800 IE (20 µg)	50 nmol/l (20 ng/ml)	4.000 IE/Tag

* RDA: durchschnittliche Aufnahme pro Tag, um den Nährstoffbedarf fast aller (97 % - 98 %) gesunden Menschen zu decken; UL (Tolerable Upper Intake Level): zulässige Höchstdosis, bei deren Überschreitung das Risiko von Nebenwirkungen besteht. Modifiziert nach: Ross et al., 2011^[116].
Entspricht dem AI-Referenzwert anstelle von RDA. RDA wurden nicht für Säuglinge festgelegt.

ENDOCRINE SOCIETY

Seit dem Jahr 2010 unterstützt die Endocrine Society (US) Ärzte mit Leitlinien in Bezug auf Evaluierung, Behandlung und Prävention von Vitamin D-Mangel. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf der Betreuung von Patienten mit einem Mangelrisiko (25(OH)D < 20 ng/ml; 50 nmol/l)^[99].

Laut Endocrine Society benötigen Erwachsene (19 - 50 Jahre) für die Maximierung von Knochengesundheit und Muskelfunktion mindestens 600 IE/Tag Vitamin D. Man weiß bis heute nicht, ob 600 IE/Tag tatsächlich ausreichen, um alle potenziellen, nicht-skelettalen Gesundheitsvorteile dieses Nährstoffes auszuschöpfen. Um jedoch den Blutspiegel von 25(OH)D konsistent über 30 ng/ml zu erhöhen, dürften mindestens 1.500 - 2.000 IE/Tag Vitamin D erforderlich sein.

Für Erwachsene im Alter von 50 - 70 und > 70 Jahren empfiehlt die Endocrine Society mindestens 600 bzw. 800 IE/Tag. Ob tatsächlich 600 oder 800 IE/Tag Vitamin D für ausreichen, um alle potenziellen, nicht-skelettalen Gesundheitsvorteile von Vitamin D zu bieten, ist derzeit nicht bekannt.

Tabelle 22: Empfehlungen der US-Endocrine Society^[99]

Alter	Tagesbedarf	UL
1–12 Monate	400-1.000 IE (10 -25 µg)	2.000 IE/Tag
1–18 Jahre	600-1.000 IE (15-25 µg)	4.000 IE/Tag
> 18 Jahre	1.500-2.000 IE (32.5-50 µg)	10.000 IE/Tag

UL: zulässige Höchstdosis; Menge, über welcher ein Risiko von Nebenwirkungen besteht

US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE (USPSTF)

Im Jahr 2013 veröffentlichte die US Preventive Services Task Force (USPSTF) Empfehlungen, die auf der Prämisse basierten, Vitamin D-Mangel käme in allen Altersgruppen vor. Diese Gesellschaft bevorzugt 30 ng/ml 25(OH)D als Zielspiegel für maximalen Nutzen. Demnach sind nahezu alle amerikanischen, kanadischen und europäischen Erwachsenen von Vitamin D-Mangel betroffen und benötigen eine tägliche Supplementierung mit 1.500 bis 2.000 IE. Für Erwachsene mit nachgewiesenem Mangel empfiehlt die Gesellschaft 50.000 IE Vitamin D einmal wöchentlich oder 6.000 IE täglich für acht aufeinanderfolgende Wochen; später erfolgen zwecks Aufrechterhaltung des Vitaminspiegels Gaben von 1.500 bis 2.000 IE^[118].

DIE EMPFEHLUNGEN DES NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE)

NICE legte im Jahr 2014 die RNIs (Reference Nutrient Intakes; Menge, die den Bedarf von 97,5 % der Bevölkerung deckt) für Vitamin D folgendermaßen fest: 8,5 µg/Tag (340 IE/Tag) für Säuglinge bis zu 6 Monaten; 7 µg/Tag (280 IE/Tag) für Kinder zwischen 6 Monaten und 3 Jahren; 10 µg/Tag (400 IE/Tag) für Frauen während der Schwangerschaft/Stillzeit und für Erwachsene über 65 Jahren. Derzeit gibt es keine Empfehlung für Personen zwischen 4 und 65 Jahren. Man geht davon aus, dass die Einwirkung von Sonnenlicht auf die Haut ausreichend Vitamin D bietet; Ausnahmen sind hierbei spezifische Risikogruppen, wie Frauen, deren Kleidung Sonnenlicht vollständig abschirmt oder Menschen, die sich ausschließlich in geschlossenen Räumen aufhalten. Für Risikogruppen wird aus diesem Grund derzeit eine Supplementierung empfohlen, welche den Reference Nutrient Intakes (RNIs) zu 100% entspricht; d.h. 10 µg/Tag (400 IE/Tag)^[117].

VITAMIN D & DIE RETINA

PROF. DR. **ALFREDO GARCIA-LAYANA**
FACHARZT FÜR OPHTHALMOLOGIE UND MEDIZINISCHER
BERATER DER UNIVERSITÄT VON NAVARRA (PAMPLONA, SPANIEN)

 **Théa**
let's open our eyes

SCHLUSSEFOLGERUNG

- **Es ist gut bekannt, dass Vitamin D für die Knochengesundheit und gegen verschiedene Erkrankungen von Vorteil ist.**
- **Aktuelle Daten zeigen, dass Vitamin D einen Einfluss auf die Netzhaut, altersbedingte Makuladegeneration und diabetische Retinopathie hat.**
- **Vitamin D hemmt Entzündungen und Angiogenese und kann damit den AMD-Verlauf beeinflussen.**
- **Nachdem Vitamin D-Mangel vor allem bei älteren Menschen sehr verbreitet ist, ist Supplementierung wichtig.**

Vitamin D spielt eine wesentliche Rolle in Bezug auf Knochengesundheit und andere Krankheiten, wie Krankheiten des Immunsystems/entzündliche Erkrankungen, Krebs, Diabetes und Erkrankungen des Gehirns. Die aktive Form von Vitamin D bindet in verschiedenen Geweben an einen spezifischen Rezeptor und steuert die Aktivierung oder Repression der Gentranskription. Insgesamt ist Vitamin D daher ein potenzieller Modulator von Zellproliferation, Differenzierung und Apoptose.

Anhand von Beobachtungsstudien konnte man eine inverse Beziehung zwischen Vitamin D-Status und Netzhauterkrankungen (einschließlich diabetischer Retinopathie und altersbedingter Makuladegeneration) nachweisen. Ein hoher Vitamin D-Status kann vor einer frühen und fortgeschrittenen AMD (inklusive neovaskulärer AMD) schützen. Dies wurde vor kurzem anhand genetischer Untersuchungen und Ernährungsstudien bestätigt: hohe Vitamin D-Aufnahme führte bei homozygoten Zwillingen zu einer AMD mit geringerem Schweregrad. Ein signifikanter Zusammenhang besteht ebenfalls zwischen niedriger Vitamin D-Aufnahme und neovaskulärer AMD. Insgesamt zeigen Beobachtungsstudien durchgehend einen kausalen Zusammenhang zwischen Vitamin D-Status und AMD. Für die kausale Rolle von Vitamin D in der AMD-Pathophysiologie sprechen auch die Ergebnisse experimenteller Studien; sie zeigen, dass Vitamin D sowohl die Netzhautentzündung als auch die Angiogenese stark hemmt.

Die Behandlungsrichtlinien empfehlen im Falle von Vitamin D-Insuffizienz und -Mangel die Supplementierung mit Vitamin D. Obwohl der optimale Vitamin D-Status immer noch in Diskussion ist, haben etwa 40 % der allgemeinen Bevölkerung Europas einen unzureichenden Vitamin D-Spiegel; die Cut-offs hierfür wurden von wissenschaftlichen Gesellschaften definiert. In Anbetracht dessen bedarf es vor allem in Bezug auf Netzhauterkrankungen noch interventioneller klinischer Studien, die den Level der Vitamin D-Adäquanz ermitteln. Auch in Bezug auf den Nutzen von Vitamin D-Supplementierung bei diabetischer Retinopathie/AMD bedarf es noch weiterer randomisierter klinischer Studien. Feststeht allerdings, dass Nahrungsergänzungsmittel mit Vitamin D relativ preiswert und im Allgemeinen gut verträglich sind. Im Falle der Retinopathie fehlt es zurzeit an präventiven Behandlungsmöglichkeiten. Die Supplementierung mit Vitamin D könnte daher eine interessante Vorsorgeoption darstellen.

LITERATUR

1. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016; *Am J Clin Nutr* 2016;103(4):1033-44.
2. Norman AW. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1108-10.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
4. 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;67:373-8.
5. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319-29.
6. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81(3):353-73.
7. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64(6):1165-8.
8. Bikle D. Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanisms of Action. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth [MA]: MDText.com, Inc.; 2000-. 2014.
9. Schöttker B et al. Consortium on Health and Ageing: Network of Cohorts in Europe and the United States. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ* 2014;348:g3656.
10. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, Kaufman JM, Ringe JD, Weryha G, Reginster JY. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin* 2013;29(4):305-13.
11. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh JC, Jurutka PW. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int* 2013;92(2):77-98.
12. Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest* 1993;91(6):2552-5.
13. Powe CE, Evans MK, Wenger J, Zonderman AB, Berg AH, Nalls M, Tamez H, Zhang D, Bhan I, Karumanchi SA, Powe NR, Thadhani R. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *N Engl J Med* 2013;369(21):1991-2000.
14. Bhan I. Vitamin D binding protein and bone health. *Int J Endocrinol* 2014;2014:561214.
15. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011;364(3):248-54.
16. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1,25(OH)₂ vitamin D : genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(4):543-59.
17. Campbell FC, Xu H, El-Tanani M, Crowe P, Bingham V. The yin and yang of vitamin D receptor (VDR) signaling in neoplastic progression: operational networks and tissue-specific growth control. *Biochem Pharmacol* 2010;79(1):1-9.
18. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients* 2015;7(6):4240-70.
19. Bikle DD. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(1):26-34.
20. Bikle DD. Agents that affect bone mineral homeostasis. In *Basic and clinical Pharmacology* 12th edition. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. McGraw Hill eds. New York 2012. Pages 769-787.
21. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(7):1257-72.
22. Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(4):585-91.
23. Takahashi N, Udagawa N, Suda T. Vitamin D endocrine system and osteoclasts. *Bonekey Rep* 2014;3:495. Erratum in: *Bonekey Rep* 2014;3:522.
24. Choi D, Appukuttan B, Binek SJ, Planck SR, Stout JT, Rosenbaum JT, Smith JR. Prediction of Cis-Regulatory Elements Controlling Genes Differentially Expressed by Retinal and Choroidal Vascular Endothelial Cells. *J Ocul Biol Dis Infor* 2008;1(1):37-45.
25. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(2):365-79.
26. Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. *J Inflamm Res* 2014;7:69-87.
27. Wöbke TK, Sorg BL, Steinhilber D. Vitamin D in inflammatory diseases. *Front Physiol* 2014;5:244.
28. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, Devogelaer JP, Gielen E, Goemaere S, Kaufman JM, Rozenberg S, Reginster JY. Extraskelletal benefits and risks of calcium, vitamin D and anti-osteoporosis medications. *Osteoporos Int* 2012;23 Suppl 1:S1-23.
29. Laird E, McNulty H, Ward M, Hoey L, McSorley E, Wallace JM, Carson E, Molloy AM, Healy M, Casey MC, Cunningham C, Strain JJ. Vitamin D deficiency is associated with inflammation in older Irish adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(5):1807-15.
30. Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(3):185-97.
31. Watkins RR, Lemonovich TL, Salata RA. An update on the association of vitamin D deficiency with common infectious diseases. *Can J Physiol Pharmacol* 2015;93(5):363-8.
32. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin D and normal function of the immune system and inflammatory response (ID 154, 159), maintenance of normal muscle function (ID 155) and maintenance of normal cardiovascular function (ID 159) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J* 2010;8(2):1468.
33. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schragger S. Vitamin D: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med* 2009;22(6):698-706. Erratum in: *J Am Board Fam Med* 2010;23(1):138.
34. Hegyi Z, Zwicker S, Bureik D, Peric M, Koglin S, Batycka-Baran A, Prinz JC, Ruzicka T, Schaubert J, Wolf R. Vitamin D analog calcipotriol suppresses the Th17 cytokine-induced proinflammatory S100 «alarmins» psoriasin (S100A7) and koebnerisin (S100A15) in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2012;132(5):1416-24.
35. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30(2):113-125.
36. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354(7):684-696.
37. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011;86(1):50-60.
38. Lee JH, Gadi R, Spertus JA, Tang F, O'Keefe JH. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011;107(11):1636-8.
39. Kassi E, Adamopoulos C, Basdra EK, Papavassiliou AG. Role of vitamin D in atherosclerosis. *Circulation* 2013;128(23):2517-31.
40. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* 2008;52(24):1949-56

41. Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB, Nordestgaard BG. 25-hydroxyvitamin D levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32(11):2794-802.
42. Ustulogullari CA, Balkan F, Caner S, Ucler R, Kaya C, Ersoy R, Cakir B. The relationship between microvascular complications and vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord* 2015;15:33.
43. Alcubierre N, Valls J, Rubinat E, Cao G, Esquerda A, Traveset A, Granada-Casas M, Jurjo C, Mauricio D. Vitamin D Deficiency Is Associated with the Presence and Severity of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res* 2015;2015:374178.
44. Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PH, Fried L, Kestenbaum BR, Kuller LH, Langa KM, Lopez OL, Kos K, Soni M, Llewellyn DJ. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology* 2014;83(10):920-8.
45. Gezen-Ak D, Yilmazer S, Dursun E. Why vitamin D in Alzheimer's disease? the hypothesis. *J Alzheimers Dis* 2014;40:257-269.
46. Dursun E, Gezen-Ak D, Yilmazer S. A novel perspective for Alzheimer's disease: vitamin D receptor suppression by amyloid- β and preventing the amyloid- β induced alterations by vitamin D in cortical neurons. *J Alzheimers Dis* 2011;23:207-19.
47. Bertone-Johnson ER, Powers SI, Spangler L, Larson J, Michael YL, Millen AE, Bueche MN, Salmoirago-Blotcher E, Wassertheil-Smolter S, Brunner RL, Ockene I, Ockene JK, Liu S, Manson JE. Vitamin D supplementation and depression in the women's health initiative calcium and vitamin D trial. *Am J Epidemiol* 2012;176(1):1-13.
48. Reins RY, McDermott AM. Vitamin D: Implications for ocular disease and therapeutic potential. *Exp Eye Res* 2015;134:101-10.
49. Verstaappen A, Parmentier M, Chirnoaga M, Lawson DE, Pasteels JL, Pochet R. Vitamin D-dependent calcium binding protein immunoreactivity in human retina. *Ophthalmic Res* 1986;18(4):209-14.
50. Taverna MJ, Selam JL, Slama G. Association between a protein polymorphism in the start codon of the vitamin D receptor gene and severe diabetic retinopathy in C-peptide-negative type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(8):4803-8.
51. Bourne RR, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H, Jonas JB, Keeffe J, Leasher J, Naidoo K, Pesudovs K, Resnikoff S, Taylor HR; Vision Loss Expert Group. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2013;1(6):e339-49.
52. Bourne RR, Jonas JB, Flaxman SR, Keeffe J, Leasher J, Naidoo K, Parodi MB, Pesudovs K, Price H, White RA, Wong TY, Resnikoff S, Taylor HR; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990-2010. *Br J Ophthalmol* 2014;98(5):629-38.
53. Jee D, Han Kd, Kim EC. Inverse association between high blood 25-hydroxyvitamin D levels and diabetic retinopathy in a representative Korean population. *PLoS One* 2014;9(12):e115199.
54. Kaur H, et al. Vitamin D deficiency is associated with retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(6):1400-2.
55. Zoppini G, Galletti A, Targher G, Brangani C, Pichiri I, Trombetta M, Negri C, De Santi F, Stoico V, Cacciatori V, Bonora E. Lower levels of 25-hydroxyvitamin D3 are associated with a higher prevalence of microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2015; 3(1):e000058.
56. Aksoy H, Akçay F, Kurtul N, Baykal O, Avci B. Serum 1,25 dihydroxy vitamin D (1,25(OH)2D3), 25 hydroxy vitamin D (25(OH)D) and parathormone levels in diabetic retinopathy. *Clin Biochem* 2000;33(1):47-51.
57. Payne JF, Ray R, Watson DG, Delille C, Rimler E, Cleveland J, Lynn MJ, Tangpricha V, Srivastava SK. Vitamin D insufficiency in diabetic retinopathy. *Endocr Pract* 2012;18(2):185-93.
58. Jablonski KL, Chonchol M, Pierce GL, Walker AE, Seals DR. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension* 2011;57(1):63-9.
59. Albert DM, Scheef EA, Wang S, Mehraein F, Darjatmoko SR, Sorenson CM, Sheibani N. Calcitriol is a potent inhibitor of retinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(5):2327-34.
60. Ben-Shoshan M, Amir S, Dang DT, Dang LH, Weisman Y, Mabeesh NJ. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 [Calcitriol] inhibits hypoxia-inducible factor-1/vascular endothelial growth factor pathway in human cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2007;6(4):1433-9.
61. Chung I, Han G, Seshadri M, Gillard BM, Yu WD, Foster BA, Trump DL, Johnson CS. Role of vitamin D receptor in the antiproliferative effects of calcitriol in tumor-derived endothelial cells and tumor angiogenesis *in vivo*. *Cancer Res* 2009;69(3):967-75.
62. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, Noonan K, Mills PG, Syndercombe-Court D, Aganna E, Price CP, Boucher BJ. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM* 2002;95(12):787-96.
63. Gungor A, Ates O, Bilen H, Kocer I. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Early-Stage Diabetic Retinopathy With Vitamin D Deficiency. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(11):6433-7.
64. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, Curhan GC. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007;49(5):1063-9.
- 64b. Bhutto I, Lutty G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med* 2012;33(4):295-317.
65. Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, Sadda SR; Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120(4):844-51.
66. Nidhi B, Mamatha BS, Padmaprabhu CA, Pallavi P, Vallikannan B. Dietary and lifestyle risk factors associated with age-related macular degeneration: a hospital based study. *Indian J Ophthalmol* 2013;61(12):722-7.
67. Bressler NM. Early detection and treatment of neovascular age-related macular degeneration. *J Am Board Fam Pract* 2002;15(2):142-52.
68. Millen AE, Voland R, Sondel SA, Parekh N, Horst RL, Wallace RB, Hageman GS, Chappell R, Blodi BA, Klein ML, Gehrs KM, Sarto GE, Mares JA; CAREDS Study Group. Vitamin D status and early age-related macular degeneration in postmenopausal women. *Arch Ophthalmol* 2011;129(4):481-9.
69. Jager RD, Mieler WF, Miller, JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2008;358:2606-17.
70. Yonekawa Y, Miller JW, Kim IK. Age-Related Macular Degeneration: Advances in Management and Diagnosis. *J Clin Med* 2015;4(2):343-59.
71. Chen Y, Bedell M, Zhang K. Age-related macular degeneration: genetic and environmental factors of disease. *Mol Interv* 2010;10(5):271-81.
72. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119(10):1417-36.
73. Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group, Chew EY, Clemons TE, Sangiovanni JP, Danis RP, Ferris FL 3rd, Elman MJ, Antoszyk AN, Ruby AJ, Orth D, Bressler SB, Fish GE, Hubbard GB, Klein ML, Chandra SR, Blodi BA, Domalpally A, Friberg T, Wong WT, Rosenfeld PJ, Agrón E, Toth CA, Bernstein PS, Sperduto RD. Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report No. 3. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(2):142-9.
74. Parekh N, Chappell RJ, Millen AE, Albert DM, Mares JA. Association between vitamin D and age-related macular degeneration in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 through 1994. *Arch Ophthalmol* 2007;125(5):661-9.
75. Kim EC, Han K, Jee D. Inverse relationship between high blood 25-hydroxyvitamin D and late stage of age-related macular degeneration in a representative Korean population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(8):4823-31.
76. Itty S, Day S, Lyles KW, Stinnett SS, Vajzovic LM, Mruthyunjaya P. Vitamin D deficiency in neovascular versus nonneovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2014;34(9):1779-86.
77. Seddon JM, Reynolds R, Shah HR, Rosner B. Smoking, dietary betaine, methionine, and vitamin D in monozygotic twins with discordant macular degeneration: epigenetic implications. *Ophthalmology* 2011;118(7):1386-94.
78. Cougnard-Grégoire A, Delyfer MN, Korobelnik JF, Rougier MB, Le Goff M, Dartigues JF, Barberger-Gateau P, Delcourt C. Elevated high-density lipoprotein cholesterol and age-related macular degeneration: the Alienor study. *PLoS One*. 2014 Mar 7;9(3):e90973.

79. Golan S, Shalev V, Treister G, Chodick G, Loewenstein A. Reconsidering the connection between vitamin D levels and age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2011;25(9):1122-9.
- 79b. Annweiler C, Drouot M, Duval GT, Paré PY, Leruez S, Dinomais M, Milea D. Circulating vitamin D concentration and age-related macular degeneration: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2016;88:101-12.
- 79c. Wu W, Weng Y, Guo X, Feng L, Xia H, Jiang Z, Lou J. The Association Between Serum Vitamin D Levels and Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Meta-Analytic Review. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016 Apr 1;57(4):2168-77.
80. Cougnard-Grégoire A, Merle BM, Korobelnik JF, Rougier MB, Delyfer MN, Féart C, Le Goff M, Dartigues JF, Barberger-Gateau P, Delcourt C. Vitamin D Deficiency in Community-Dwelling Elderly Is Not Associated with Age-Related Macular Degeneration. *J Nutr* 2015;145(8):1865-72.
81. Ezzati TM, Massey JT, Waksberg J, Chu A, Maurer KR. Sample design: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Vital Health Stat* 2 1992;(113):1-35.
82. Aoki A, Inoue M, Nguyen E, Obata R, Kadonosono K, Shinkai S, Hashimoto H, Sasaki S, Yanagi Y. Dietary n-3 Fatty Acid, α -Tocopherol, Zinc, vitamin D, vitamin C, and β -carotene are Associated with Age-Related Macular Degeneration in Japan. *Sci Rep* 2016;6:20723.
83. Graffe A, Beauchet O, Fantino B, Milea D, Annweiler C. Vitamin D and macular thickness in the elderly: an optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(8):5298-303.
84. Parmeggiani F, Romano MR, Costagliola C, Semeraro F, Incorvaia C, D'Angelo S, Perri P, De Palma P, De Nadai K, Sebastiani A. Mechanism of inflammation in age-related macular degeneration. *Mediators Inflamm* 2012;2012:546786.
85. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Campbell RJ, Kumar R. Immuno-localization of the calcitriol receptor, calbindin-D28k and the plasma membrane calcium pump in the human eye. *Curr Eye Res* 1995;14(2):101-8.
86. Alsalem JA, Patel D, Susarla R, Coca-Prados M, Bland R, Walker EA, Rauz S, Wallace GR. Characterization of vitamin D production by human ocular barrier cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(4):2140-7.
87. Morrison MA, Silveira AC, Huynh N, Jun G, Smith SE, Zacharaki F, Sato H, Loomis S, Andreoli MT, Adams SM, Radeke MJ, Jelcick AS, Yuan Y, Tsiloulis AN, Chatzoulis DZ, Silvestri G, Kotoula MG, Tsironi EE, Hollis BW, Chen R, Haider NB, Miller JW, Farrer LA, Hageman GS, Kim IK, Schaumberg DA, DeAngelis MM. Systems biology-based analysis implicates a novel role for vitamin D metabolism in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Hum Genomics* 2011;5(6):538-68.
88. Lee V, Rekhie E, Hoh Kam J, Jeffery G. Vitamin D rejuvenates aging eyes by reducing inflammation, clearing amyloid beta and improving visual function. *Neurobiol Aging* 2012;33(10):2382-9.
89. Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ, Mawer EB, Canfield AE. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) inhibits angiogenesis *in vitro* and *in vivo*. *Circ Res* 2000;87(3):214-20.
90. Halder SK, Goodwin JS, Al-Hendy A. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reduces TGF- β 3-induced fibrosis-related gene expression in human uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(4):E754-62.
91. Isik S, Ozuguz U, Tutuncu YA, Erden G, Berker D, Acar K, Aydin Y, Akbaba G, Helvacı N, Guler S. Serum transforming growth factor- β levels in patients with vitamin D deficiency. *Eur J Intern Med* 2012;23(1):93-7.
92. Ramirez AM, Wongtrakool C, Welch T, Steinmeyer A, Zügel U, Roman J. Vitamin D inhibition of pro-fibrotic effects of transforming growth factor beta1 in lung fibroblasts and epithelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;118(3):142-50.
93. Singh A, Falk MK, Subhi Y, Sørensen TL. The association between plasma 25-hydroxyvitamin D and subgroups in age-related macular degeneration: a cross-sectional study. *PLoS One* 2013;8(7):e70948.
94. Murphy G, Nagase H. Progress in matrix metalloproteinase research. *Mol Aspects Med* 2008;29(5):290-308.
95. Bahar-Shany K, Ravid A, Koren R. Upregulation of MMP-9 production by TNF α in keratinocytes and its attenuation by vitamin D. *J Cell Physiol* 2010;222(3):729-37.
96. Millen AE, Meyers KJ, Liu Z, Engelman CD, Wallace RB, LeBlanc ES, Tinker LF, Iyengar SK, Robinson JG, Sarto GE, Mares JA. Association between vitamin D status and age-related macular degeneration by genetic risk. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(10):1171-9.
97. Dewan A, Liu M, Hartman S, Zhang SS, Liu DT, Zhao C, Tam PO, Chan WM, Lam DS, Snyder M, Barnstable C, Pang CP, Hoh J. HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. *Science* 2006;314(5801):989-92.
98. Yang Z, Camp NJ, Sun H, Tong Z, Gibbs D, Cameron DJ, Chen H, Zhao Y, Pearson E, Li X, Chien J, Dewan A, Harmon J, Bernstein PS, Shridhar V, Zabriskie NA, Hoh J, Howes K, Zhang K. A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science* 2006;314(5801):992-3.
99. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30.
100. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arviso 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;97(4):1146-52.
101. National Institute of Health. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>
102. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008;168(15):1629-37.
103. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013;88(7):720-55.
104. Holick MF. Sunlight, ultraviolet radiation, vitamin D and skin cancer: how much sunlight do we need? *Adv Exp Med Biol* 2014;810:1-16.
105. Zadshir A, Tareen N, Pan D, Norris K, Martins D. The prevalence of hypovitaminosis D among US adults: data from the NHANES III. *Ethn Dis* 2005;15(4 Suppl 5):S5-97-101.
106. Noguchi Y, Kawate H, Nomura M, Takayanagi R. Eldecalcitol for the treatment of osteoporosis. *Clin Interv Aging.* 2013;8:1313-21.
107. Carrière I, Delcourt C, Lacroux A, Gerber M; POLANUT Study Group. Nutrient intake in an elderly population in southern France (POLANUT): deficiency in some vitamins, minerals and omega-3 PUFA. *Int J Vitam Nutr Res* 2007;77(1):57-65.
108. Mateo-Pascual C, Julián-Viñals R, Alarcón-Alarcón T, Castell-Alcalá MV, Iturzaeta-Sánchez JM, Otero-Piñe A. [Vitamin D deficiency in a cohort over 65 years: prevalence and association with sociodemographic and health factors]. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2014;49(5):210-6.
109. Holick MF. Vitamin D: a delightful solution for health. *J Investig Med* 2011b;59(6):872-80.
110. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, Pierroz DD, Weber P, Hoffmann K. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr* 2014;111(1):23-45.
111. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull* 2014;39(4):322-350.
112. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004;79(3):362-71.
113. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA J* 2012;10(7):2813.
114. Madsen KH, Rasmussen LB, Andersen R, Mølgaard C, Jakobsen J, Bjerrum PJ, Andersen EW, Mejborn H, Tetens I. Randomized controlled trial of the effects of vitamin D-fortified milk and bread on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in families in Denmark during winter: the VitmaD study. *Am J Clin Nutr* 2013;98(2):374-82.
115. Lehmann U, Gjessing HR, Hirche F, Mueller-Belecke A, Gudbrandsen OA, Ueland PM, Mellgren G, Lauritzen L, Lindqvist H, Hansen AL, Erkkila AT, Pot GK, Stangl G, Dierkes J. Efficacy of fish intake on vitamin D status: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2015;102(4):837-47.
116. Ross AC, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(1):53-8.
117. National Institute for Health and Care Excellence. Vitamin D: increasing supplement use in at-risk groups. *Public Health Guidelines.* 26 November 2014.
118. Nestle M, Nesheim MC. To supplement or not to supplement: the U.S. Preventive Services Task Force recommendations on calcium and vitamin D. *Ann Intern Med* 2013;158(9):701-2.

5.4 BEDEUTUNG DER VITAMIN D-SUPPLEMENTIERUNG

Der Vitamin D-Mangel wird als Pandemie beschrieben; die direkten und indirekten Kosten belaufen sich für Europa alleine geschätztmaßen auf Hunderte Milliarden Euro^[1]. Im Rahmen der NHANES III zeigte sich bei Erwachsenen ≥ 20 Jahren, dass der Vitamin D-Mangel mit einem 26 % höheren Risiko der Gesamtmortalität in Verbindung steht, unabhängig von Demographie, traditionellen und nicht-traditionellen CVD-Risikofaktoren und Maßnahmen zu einer gesunden Lebensführung^[102]. Da ein Großteil der Gesamtbevölkerung einen geringeren Vitamin D-Spiegel aufweist, als tatsächlich empfohlen, stellt die Vitamin D-Supplementierung ein großes Anliegen der allgemeinen öffentlichen Gesundheit dar.

Vitamin D-Mangel ist zum Teil auf die unzureichende Nahrungsmittelfortifizierung mit Vitamin D und den Irrglauben, gesunde Ernährung enthalte ausreichend Vitamin D, zurückzuführen^[104].

SONNENLICHTEXPOSITION

Mäßige Sonnenlichtexposition ist ein einfacher Weg, um zu Vitamin D zu gelangen^[112]. In manchen geographischen Regionen kann eine 5- bis 30-minütige Exposition von Armen und Beinen zweimal pro Woche (zwischen 10 und 15 Uhr) ausreichend sein, um einen Vitamin D-Mangel zu verhindern^[3]. Studien, die an gesunden Probanden durchgeführt wurden, zeigten, dass die Exposition des ganzen Körpers für 3 Wochen einer täglichen Aufnahme von 10.000 IE (250 µg) über den gleichen Zeitraum entspricht; es handelte sich hierbei um eine Menge, die ausreicht, um den Vitamin D-Bedarf für fast 6 Monate zu decken. Zu bedenken ist hierbei, dass in den meisten europäischen Ländern (über 35° nördlicher Breite) die kutane Vitamin D₃-Synthese während der Wintermonate nicht stattfindet^[113]. Die Ganzkörperbestrahlung mit effektivem UV-Licht führt zu einem 25(OH)D-Plasmaspiegel, der mit dem von oralem Vitamin D (250 µg; täglich verabreicht) vergleichbar ist^[12]. Solarien bieten allerdings UVA- und UVB-Strahlen variabler Stärke und stellen damit keine zuverlässige Vitamin D-Quelle dar^[33]. Darüber hinaus weiß man heute, dass übermäßige Sonneneinstrahlung (vor allem aber die Anzahl der Sonnenbrände) das Risiko von Plattenepithel- und Basalzellkarzinomen erhöht^[6].

ANREICHERUNG VON LEBENSMITTELN MIT VITAMIN D

Die Vitamin D-Zufuhr ist bei den meisten Populationen niedriger als empfohlen^[114]. Der Fischverbrauch erhöht bei gesunden Erwachsenen zwar die Vitamin D-Konzentration, aber erfüllt nicht jüngste Empfehlungen der täglichen ernährungsbezogenen Vitamin D-Menge, wie in einer aktuellen Metaanalyse von randomisierten kontrollierten Studien gezeigt wurde^[115]. Die Anreicherung von Nahrungsmitteln mit Vitamin D hilft nicht nur, den Vitamin D-Bedarf des Körpers zu decken, sondern stellt auch für das Wohl der gesamten Bevölkerung eine vernünftige präventive Maßnahme dar. In mehreren Ländern werden nun verschiedene Lebensmittel (Milch und Margarine, aber auch Orangensaft, Cerealien und öliger Fisch) mit Vitamin D angereichert^[112, 114]. Diese Maßnahmen scheinen jedoch nicht optimal, um den Vitamin D-Status der allgemeinen Bevölkerung zu verbessern^[114].

VITAMIN D-NAHRUNGSERGÄNZUNGSMITTEL

Vitamin D-Nahrungsergänzungsmittel sind relativ preiswert und einer breiten Öffentlichkeit zugänglich^[6]. Zur Supplementierung eignet sich entweder ein Multivitaminpräparat mit 400 IE Vitamin D oder ein Vitamin D-Präparat mit 400 IE oder 1.000 IE Vitamin D^[112].



LABORATOIRES THÉA
12, RUE LOUIS BLERIOT - ZI DU BRÉZET
63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2
FRANCE
TEL.: +33 4 73 98 14 36 - FAX: +33 4 73 98 14 38
www.laboratoires-thea.com

VITAMIN D & RETINA

Théa Medical Bookshop Collection