

Vitamin A (Retinol): Stiefkind der Ernährungsmedizin

Autor: Uwe Gröber

ZUSAMMENFASSUNG

Wer kennt es nicht, das Bild der Karotte – symbolisch für die wichtige Vitamin-A-Zufuhr. Vitamin A spielt vor allem bei der Entwicklung des Gehirns und der Sehfähigkeit eine zentrale Rolle. Leider existiert auch in der heutigen Zeit immer noch das Problem, dass die Empfehlungen für eine bedarfsgerechte Vitamin-A-Zufuhr über die Ernährung nicht erreicht werden – mindestens 25 % der Bevölkerung leiden unter Vitamin-A-Mangel. Zu den Risikogruppen gehören insbesondere Kleinkinder, Schwangere und Stillende. Der Mangel kann zu erheblichen Beeinträchtigungen und Erkrankungen führen. Mittlerweile zeigen aktuelle Daten, dass die Bildung von Vitamin A aus Carotinoiden jedoch überschätzt wurde, d. h. die Fachgesellschaften sollten ihre Empfehlungen anpassen. Des Weiteren geht der Beitrag auf Vitamin A als Behandlungsoption bei COVID-19 ein.

Schlüsselwörter

Vitamin A, Retinol, Retinsäure, COVID-19, Hirnentwicklung, Carotinoide

ABSTRACT

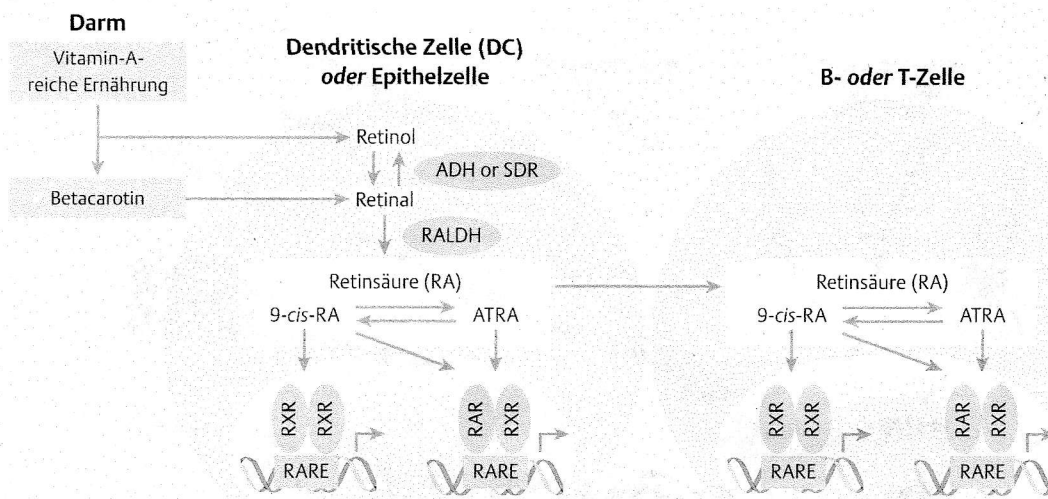
Vitamin A (retinol) is the most important vitamin for the mucosal immunity of the respiratory tract, the gastrointestinal tract, and the urogenital tract. National Surveys on vitamin A (retinol) intake for Germany indicate that at least 25 % of the population do not achieve the recommended daily requirement in their diet. The percentage may even be higher, as the previous nutritional surveys (e. g. NVS) used a conversion factor of 6:1 (6 mg beta carotene = 1 mg retinol) to calculate the vitamin A activity from the beta carotene (provitamin A) intake. A more realistic conversion factor seems to be 36:1 (36 mg beta carotene = 1 mg retinol). In gene transcription, the receptors for vitamin D (VDR) and vitamin A (RXR) merge, so that the actual effect of 1,25(OH)₂D often occurs in combination with retinoic acid (RA) (e. g. adaptive immunity). Risk groups for an inadequate intake of vitamin A include elderly people, young children, pregnant women, breast-feeding mothers, and patients, as all these groups have increased requirements.

Keywords

Vitamin A, retinol, retinoic acid, COVID-19, brain development, carotenoids



Die Bildung von Vitamin A aus Carotinoiden wird überschätzt, wie aktuelle Daten zeigen. Quelle: Kirsten Oborny/Thieme Gruppe



► **Abb. 1** Vitamin A (Retinol): Aktivierung zu Retinsäure (RA). Quelle: Uwe Gröber

Vitamin A ist unter biochemischen und ernährungsmedizinischen Aspekten der Oberbegriff für Vitamere, deren Grundgerüst einen β -Ionon-Ring mit isoprenoider Seitenkette beinhaltet und die alle biologischen Effekte von Retinol sowie seiner Ester (Retinylester) besitzen. Die 3 aktiven Formen von Vitamin A (Retinol, Retinal, Retinsäure) üben verschiedene physiologische Funktionen aus. **Retinol** gebunden an das zinkabhängige, retinolbindende Protein (RBP) stellt die Transportform von Vitamin A im Blut dar und ist zudem eine wichtige Quelle für Retinsäure (RA). **Retinal** ist ein integraler Bestandteil des lichtsensitiven Sehpigmentes Rhodopsin. Beim Sehvorgang werden Lichtreize in Sinnesreize mit Hilfe der Isomerisierung von 11-cis-Retinal (Chromophor) zum all-trans-Retinal umgewandelt.

Biochemische und physiologische Grundlagen von Vitamin A (Retinol)

Analog zu $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vermittelt auch Vitamin A via Retinsäure seine Effekte über intrazelluläre Rezeptoren, die eng mit denen der Steroidhormone verwandt sind. Die zu den Retinoiden zählende **Retinsäure (RA)** und ihre Derivate sind über ligandenaktivierte nukleäre Transkriptionsfaktoren an multiplen Differenzierungs-, Entwicklungs- und Wachstumsprozessen sowie an der Kontrolle der Genexpression beteiligt. Bisher sind vor allem folgende nukleäre Retinoid-Rezeptoren bekannt:

- Retinsäure-Rezeptoren RAR (Retinoic Acid Receptor, Aktivierung durch all-trans-Retinsäure, ATRA)
- Retinoid-X-Rezeptoren RXR (Retinoid X Receptor, Aktivierung durch 9-cis-Retinsäure, RA)

RAR und RXR sind Mitglieder einer Superfamilie, zu denen auch der Steroid-Thyroid-Hormon-Rezeptor (THR), der Vi-

tamin-D-Rezeptor (VDR) und der Peroxisomen-Proliferator-aktivierte Rezeptor (PPAR) gehören. Nach Assoziation mit den Retinsäure-Liganden bilden beide Klassen von Rezeptoren (RAR, RXR) Dimere aus und binden an die Promotorregion (RARE) bestimmter Gene (► **Abb. 1**). Darüber hinaus sind Einflüsse von nukleären Fettsäure-Rezeptoren (z. B. für Docosahexaensäure, DHA) sowie über RXR-Homo- (z. B. RXR-RXR) und verschiedene RXR-Heterodimere (z. B. RXR-VDR, VDR-RAR) beschrieben.

DHA kann z. B. als direkter oder indirekter Ligand von Vitamin-A-abhängigen Rezeptoren des Zellkerns Stoffwechselschritte induzieren, die entscheidend zur embryonalen und fetalen Entwicklung des ZNS beitragen (z. B. fetale, embryonale Morphogenese). Die Wirkung von DHA ist damit von einer adäquaten Verfügbarkeit von Vitamin A abhängig. Die hormonaktiven Metaboliten von Vitamin A (9-cis-Retinsäure, all-trans-Retinsäure) und Vitamin D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] regulieren als Liganden ihrer Kernrezeptoren in der Regel gemeinsam die Bildung wichtiger Faktoren des Immunsystems (z. B. erworbene Immunität). Dabei bindet $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ an den Vitamin-D-Rezeptor (VDR), und nach der Bildung eines Heterodimers mit dem Retinoid-Rezeptor (RXR) transloziert dieser in den Zellkern, wo er an das sog. „vitamin D responsive element“ (VDRE) in der DNA bindet und die Transkription zahlreicher Gene kontrolliert.

Retinsäure (RA) wird aus Retinol in 2 aufeinanderfolgenden Schritten gebildet. Im 1. Schritt erfolgt dabei eine reversible Oxidation von Retinol zu Retinaldehyd, besser bekannt als Retinal, durch das mikrosomale Enzym Retinol-Dehydrogenase (RDH, SDR). Im 2. Schritt wird Retinal irreversibel oxidiert zur Retinsäure, durch die Retinal-Aldehyd-Dehydrogenase (RALDH), von der 3 Isoformen

RALDH1, RALDH2 und RALDH3 bekannt sind. Aktuell sind über 500 Gene der rund 23 000 Gene des Menschen bekannt, die unter Kontrolle der Retinoide stehen. Zum Vergleich werden derzeit an die 2000 Gene diskutiert, die unter direkter oder indirekter Kontrolle von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ stehen. Über die Kontrolle der Genexpression ist Vitamin A, wie auch Vitamin D, vor allem an der Proliferation und Differenzierung von Epithelien und Zellen (z. B. Immunzellen) beteiligt. Hier seien nur einige aufgezählt, wie die Regeneration der Schleimhäute (z. B. Darm, Atemwege), die Spermatogenese, die Oogenese, die Hämatopoese und die Embryogenese. Vitamin A übt wie Vitamin D eine Vielzahl von epigenetischen Effekten aus, die mit der Funktionsfähigkeit des Hippocampus in Verbindung stehen (z. B. Gedächtnis, Erinnerung). Vitamin A reguliert wie Vitamin D dabei die Ablesbarkeit von Genen durch Histonacetylierung.

Vitamin-A-Mangel und -Intoxikation

In den Niederlanden und in Großbritannien erreichen bis zu 50–75 % nicht die täglichen Empfehlungen für eine bedarfsgerechte diätetische Vitamin-A-Zufuhr. Die für Deutschland vorliegenden Erhebungen zur Aufnahme von Vitamin A deuten darauf hin, dass mindestens 25 % der Bevölkerung die Empfehlungen für eine bedarfsgerechte Zufuhr über die Ernährung nicht erreichen. Tatsächlich dürfte der Anteil sogar höher liegen, da in den bisherigen Erhebungen (z. B. NVS) ein zu niedriger Konversionsfaktor für die Berechnung der Vitamin-A-Aktivität durch aufgenommenes Betacarotin verwendet wurde. Risikogruppen für eine unzureichende Vitamin-A- und Vitamin-D-Versorgung sind insbesondere Kleinkinder, Schwangere und Stillende, da diese Gruppen einen erhöhten Bedarf aufweisen.

Ein **Mangel an Vitamin A** ist mit Störungen der Sehfunktion (z. B. Nachtblindheit, Hell-Dunkel-Adaption), Eisenmangelanämie, Wachstumsretardierung, Hyperkeratinisierung von Epithelien, erhöhter Infektanfälligkeit, erhöhter Diarrhö-Rate, reduzierten Impferfolgen und Fruchtschädigung in der Schwangerschaft (teratogene Wirkung) assoziiert.

Laut WHO waren zwischen 1995 und 2005 weltweit 5 Millionen Vorschulkinder und 10 Millionen Schwangere von Nachtblindheit betroffen. In einer Metaanalyse von 43 randomisierten Studien mit über 215 000 Kleinkindern (Alter < 5 Jahre) führte die Supplementierung von Vitamin A zu einer signifikanten Reduktion der allgemeinen Mortalität (z. B. durch Masern) um 24 % (95 % CI: 0,76 (0,69–0,83; $p = 0,002$) sowie der diarrhöassoziierten Mortalität um 28 %. Die Supplementierung von Vitamin A reduzierte zudem die Inzidenz von Diarrhö um 15 %, Maserninfektionen um 50 % und reduzierte zusätzlich die Prävalenz von Sehstörungen (z. B. Erblindung, Xerophthalmie) um etwa 70 % (Masern erhöhen Ausscheidung von Retinol und RBP über die Nieren).

Symptome einer **chronischen Vitamin-A-Intoxikation** sind Hyperkalzämie, Muskelschwäche, Knochenschmerzen, Kopfschmerzen durch erhöhten Intrakranialdruck, Appetitlosigkeit, Reizbarkeit, periphere Neuritis, Übelkeit, Schwindel und Erbrechen. Die zur Auslösung dieser Symptome notwendigen Vitamin-A-Dosen liegen beim Erwachsenen bei etwa 100 000–250 000 IE Retinol pro Tag und bei Kleinkindern bei etwa 12 000 IE Retinol pro Tag. Die in Bezug auf die Teratogenität abgeleitete tolerierbare Vitamin-A-Aufnahme (UL-Wert) liegt bei 10 000 IE Retinol pro Tag (= 3,0 mg Retinol-Äquivalent [Umrechnung: 1 IE = 0,3 µg all-trans-Retinol]). Zum Vergleich liegt auch der UL-Wert für Vitamin D bei 10 000 IE täglich.

Die DACH empfiehlt Männern die tägliche Aufnahme von 3333 IE Retinol (= 1 mg Retinol-Äquivalent) und Frauen 2666 IE Retinol (= 0,8 mg Retinol-Äquivalent). Für Schwangere (ab dem 4. Monat) und Stillende werden aufgrund des erhöhten Vitamin-A-Bedarfs täglich 3666 IE (= 1,1 mg Retinol-Äquivalent) bzw. 5000 IE (= 1,5 mg Retinol-Äquivalent) empfohlen.

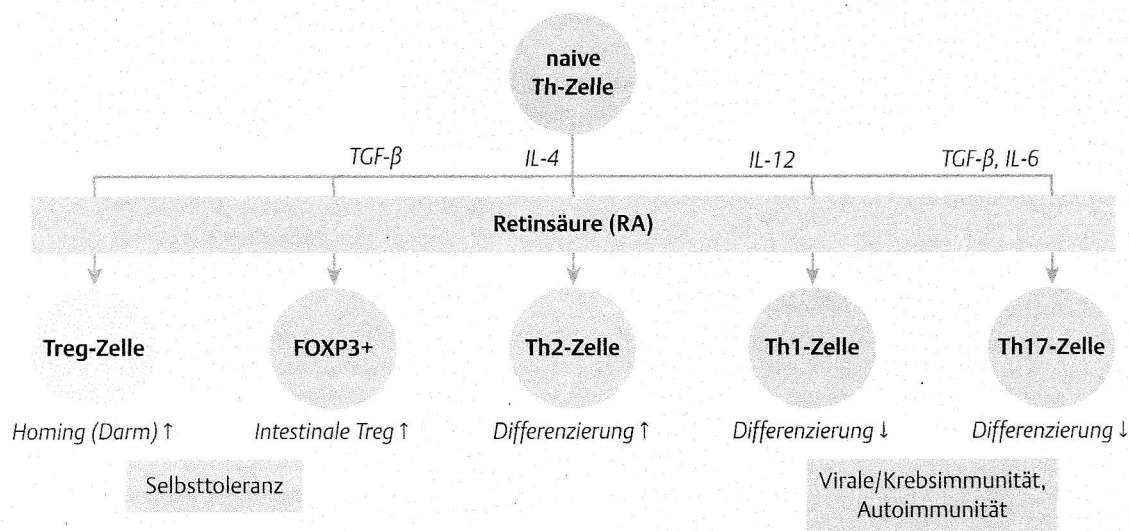
Zum Vergleich: Bis zum Jahre 2012 empfahl die DGE Männern und Frauen die tägliche Aufnahme von 200 IE Vitamin D und ab Januar 2012 die tägliche Aufnahme von 800 IE Vitamin D.

Häufig übersehen: Polymorphismen der BCMO

Um den täglichen Bedarf an Vitamin A zu decken, wird gerne von den Fachgesellschaften der Verzehr von Carotinoiden mit Provitamin-A-Charakter (z. B. Betacarotin) empfohlen, da Letztere als Vorstufen für die Bildung an Retinol dienen. Aktuelle Daten zeigen jedoch, dass die Bildung von Vitamin A aus Carotinoiden lange Zeit überschätzt wurde. Die Umwandlungsrate von Provitamin A zu Vitamin A liegt nur im Bereich von 28–36:1, d. h. es muss täglich eine große Menge an Carotinoiden verzehrt werden, um den Bedarf an Vitamin A zu decken. Denn die Absorption und Konversion von alimentärem Betacarotin in Retinol mithilfe des Enzyms Beta-carotin-15,15'-Monooxygenase (BCMO) variiert interindividuell sehr stark, mit einem hohen Anteil von Low-Respondern von bis zu 45 %. Seit über 10 Jahren sind Einzelnukleotidpolymorphismen (SNP; Allel A: rs6420424, Allel G: rs11645428, und Allel G: rs6564851) bekannt, welche die Enzymaktivität des BCMO stark reduzieren (z. B. bei jungen Frauen [Alter: ± 20] um bis zu 50 %). Diese genetische Variabilität müsste zukünftig bei den Zufuhrempfehlungen der DACH für Provitamin A berücksichtigt werden [1][2][3][4][5][6][7][8][9][10][11][12][13]!

Hirnentwicklung

Vitamin A spielt in seiner hormonaktiven Form Retinsäure (RA) analog zu $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ bei der Entwicklung des Ge-



► **Abb. 2** Retinsäure (RA) und T-Helfer-Zell-Differenzierung (Th-Zell), vereinfachte Darstellung. Quelle: Uwe Gröber

hirns eine zentrale Rolle. Hier reguliert es die Neurogenese, die Bildung von Axonen sowie die neuronale Vernetzung. Die axonale Regeneration und die Plastizität des Hippocampus werden durch Retinsäure gefördert. Der Hippocampus ist das Hirnareal mit der höchsten Dichte an Vitamin-A-Kernrezeptoren. Ein Vitamin-A-Mangel ist dementsprechend mit Einschränkungen der Neurogenese und der kognitiven Leistungsfähigkeit (z. B. Gedächtnis) assoziiert. Die Bildung von retinsäureabhängigen Signalproteinen, welche die Neurogenese und die Plastizität im Hippocampus regulieren, wird beeinträchtigt. Bemerkenswert ist, dass die durch einen Vitamin-A-Mangel induzierten Einschränkungen der Gedächtnisleistung durch die Gabe des Vitamins zu einer Verbesserung der Plastizität und der kognitiven Leistung führen können [14][15][16][17].

Aktivierung und Differenzierung von T-Helferzellen

Für die intestinale Integrität epithelialer Barrieren und das darmassoziierte Immunsystem sind Vitamin A und seine Derivate analog zu 1,25(OH)₂D von elementarer Bedeutung. Das Vitamin ist nahezu an allen Stoffwechselschritten von der Antigenaufnahme bis hin zur sIgA-Sekretion im Darmlumen beteiligt. An der Produktion von immunkompetenten Zellen im Darm sind bekanntlich Lymphozyten der Peyer'schen Plaques und der mesenterialen Lymphknoten als drainierende Lymphknoten des Darmgewebes beteiligt. Insbesondere bei den Prozessen einer protektiven Immunantwort wie auch bei der Ausbildung einer oralen Toleranz sind dendritische Zellen (DC) wichtig. So können in der Darmmukosa lokalisierte dendritische Zellen beispielsweise die Umwandlung von Vitamin A in Retinsäure fördern, indem sie die Expression des Enzyms RALDH hochregulieren. Dendritische Zellen (DC) in-

teragieren nach ihrer Antigenaufnahme mit T- und B-Zellen der Peyer'schen Plaques und der mesenterialen Lymphknoten, wo sie die Bildung von FOXP3+ (forkhead box P3), regulatorischen T-Zellen (Treg), T-Helferzellen vom Typ 2 (Th2-Zellen) sowie Th17- und Th1-Zellen regulieren sowie von IgA + B-Zellen anregen. Retinsäure induziert dabei die Expression des Chemokinrezeptors CCR9 und des Integrins α4β7 auf Lymphozyten. Integrin α4β7 ist für die spätere Einwanderung der im Blut zirkulierenden Lymphozyten durch die Wände der Blutgefäße in andere Gewebe wie dem Darm wichtig (Homing) [18][19][20][21][22][23][24][25].

Wie bereits erwähnt trägt Retinsäure (RA) im ZNS zur Regeneration und Plastizität der Nervenzellen bei und spielt darüber hinaus eine Schlüsselrolle bei der Steigerung der Immuntoleranz und Reduktion der Entzündungsantwort durch die Regulation von T-Zellen, B-Zellen und dendritischen Zellen (DC). Eine Vielzahl von Studien zeigt, dass Retinsäure (RA) in pharmakologischen Dosierungen die Th17-Zell-Antwort hemmt und die Bildung von regulatorischen T-Zellen (Treg) fördert (► **Abb. 2**). Zudem beeinträchtigt RA zusätzlich die Differenzierung von humanen Th17-Zellen in Th1-Zellen. Dabei ist bemerkenswert, dass RA in einer dosisabhängigen Wirkung die Th17-Zelldifferenzierung zu hemmen scheint. In niedrigen oder physiologischen Konzentrationen hemmt RA die Differenzierung von Th17-Zellen nicht. Die Differenzierung von Th1- und Th17-Zellen wird dabei durch RA gehemmt, indem es Bildung und Proliferation von regulatorischen T-Zellen (Treg) steigert und dadurch das Ungleichgewicht zwischen Th17:Treg-Ratio ausbalanciert.

Th17-Zellen produzieren das proinflammatorische Zytokin Interleukin-17. Regulatorische T-Zellen (Treg), da-

gegen antiinflammatorische Zytokine, wie Transforming Growth Factor beta (TGFB) und Interleukin-10, die in der Lage sind, Th17-Zellen zu inhibieren. Eine Verschiebung der Th17:Treg-Ratio in Richtung einer proinflammatorischen Th17-Antwort mit Etablierung eines proinflammatorischen Zytokinmilieus mit erhöhter Sekretion von IL-6 und IL-17 sowie eine Reduktion antiinflammatorischer Zytokine wie TGFB und IL-10 spielt bei der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen wie Multipler Sklerose, Morbus Crohn oder Hashimoto-Thyreoiditis eine zentrale Rolle. Bisher existiert zwar noch keine klare Indikation für Vitamin A bei Multipler Sklerose, aufgrund der physiologischen und biochemischen Effekte von Vitamin A bei der Neurogenese im ZNS und der Differenzierung der T-Helferzellen könnte die Supplementierung des Vitamins zukünftig eine Rolle in der MS-Therapie spielen, was klinische Studien in den nächsten Jahren zeigen müssen. Tatsächlich wirkt Vitamin A bei vielen Stoffwechselschritten synergistisch mit Vitamin D. Zur Aufrechterhaltung der immunologischen Homöostase sollte das Gleichgewicht zwischen beiden nicht zugunsten eines der beiden verschoben werden [26][27][28][29][30][31].

Anti-SARS-CoV-2-Eigenschaften von Vitamin A

Im Rahmen einer aktuellen bioinformatischen Analyse auf methodischer Grundlage der Netzwerk-Pharmakologie wurden in China komplementärmedizinische Ansatzpunkte für Vitamin A gegen COVID-19 erforscht. Die Netzwerk-Pharmakologie zählt zur medizinischen Systemforschung, die zunehmend Zusammenhänge von Wirkstoffen und ihren Angriffspunkten im Körper aufklärt. Mit ihrer Hilfe werden z. B. spezifische Zielstrukturen und -moleküle („drug targets“) ausgemacht, die beim Ausbruch einer bestimmten Krankheit beteiligt sind. Zu den Angriffspunkten von Vitamin A gegen SARS-CoV-2 zählen die Erweiterung der Immunreaktion, die Hemmung von Entzündungsreaktionen sowie biologische Prozesse, die mit einer Bildung von freien Radikalen assoziiert sind. Darüber hinaus wurden 7 Kernziele für Vitamin A gegen COVID-19 identifiziert: MAPK1, IL10, EGFR, ICAM1, MAPK14, CAT und PRKCB, welche eine Rolle spielen bei der Infektiosität und Vermehrung von SARS-CoV-2. Diese Anti-SARS-CoV-2-Eigenschaften machen Vitamin A zu einer begleitenden Behandlungsoption bei COVID-19 [31].

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autor



Uwe Gröber

ist Apotheker, Leiter der AMM (Akademie für Mikronährstoffmedizin) in Essen und Autor zahlreicher Publikationen, Fachbücher und Buchbeiträge. Zu seinen Spezialgebieten zählen die Mikronährstoffmedizin, Vitamin D, Interaktionen zwischen Arzneimitteln und Mikronährstoffen, Metabolic Tuning, Ernährungs-, Sport- und Präventivmedizin sowie komplementäre Verfahren in der Diabetologie und Onkologie (z. B. Tumoranämie). Er ist aktives Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (PRIO) der deutschen Krebsgesellschaft (DKG).

Korrespondenzadresse

Uwe Gröber

AMM – Akademie für Mikronährstoffmedizin
Zweigertstr. 55
45130 Essen
Deutschland
E-Mail: uwegroeber@gmx.net
www.vitaminspur.de

Literatur

- [1] Guo Y, Brown C, Ortiz C et al. Leukocyte homing, fate, and function are controlled by retinoic acid. *Physiol Rev* 2015; 95 (1): 125–148
- [2] Sandell LL, Sanderson BW, Moiseyev G et al. RDH10 is essential for synthesis of embryonic retinoic acid and is required for limb, craniofacial, and organ development. *Genes Dev* 2007; 21 (9): 1113–1124
- [3] Dollé P, Ruberte E, Kastner P et al. Differential expression of genes encoding alpha, beta and gamma retinoic acid receptors and CRABP in the developing limbs of the mouse. *Nature* 1989; 342 (6250): 702–705
- [4] WHO. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995–2005. WHO Global Database on Vitamin A Deficiency. Genf; 2009
- [5] Mayo-Wilson E, Imdad A, Herzer K et al. Vitamin A supplements for preventing mortality, illness, and blindness in children aged under 5: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 343: d5094
- [6] Hou N, Ren L, Gong M et al. Vitamin A deficiency impairs spatial learning and memory: The mechanism of abnormal CBP-dependent histone acetylation regulated by retinoic acid receptor alpha. *Mol Neurobiol* 2015; 51 (2): 633–647
- [7] Rothman KJ, Moore LL, Singer MR et al. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Eng J Med* 1995; 333 (21): 1369–1373
- [8] DGE, ÖGE, SGE, SVE, Hrsg. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 2. Aufl., 4. akt. Ausgabe. Neustadt: Neuer Umschau Buchverlag; 2018
- [9] De Urquiza AM, Liu S, Sjöberg M et al. Docosahexaenoic acid, a ligand for the retinoid X receptor in mouse brain. *Science* 2000; 290 (5499): 2140–2144