

Vitamin A (Retinol)

Autor

Uwe Gröber

Schlüsselwörter

Vitamin A, Retinol, Retinal, Retinsäure, Mangel, Intoxikation, Carotinoide, Hirnentwicklung, T-Helferzellen, Immunsystem, Th17: Treg-Ratio, Autoimmunerkrankungen

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0920-2443>

OM – Zs. f. Orthomol. Med. 2019; 17: 44–49

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 1611-5562

ZUSAMMENFASSUNG

Vitamin A erfüllt in seinen 3 aktiven Formen Retinol, Retinal und Retinsäure zahlreiche physiologische Funktionen, u. a. bei Genexpression und Hirnentwicklung, im Immunsystem und beim Sehvorgang. Bei vielen Stoffwechselschritten wirkt es synergistisch mit Vitamin D. Es deutet sich an, dass mind. 25% der Bevölkerung in Deutschland die empfohlene Aufnahme von Vitamin A mit der Ernährung nicht erreichen. Die Bedarfsdeckung durch Carotinoide wurde lange überschätzt, da Absorption und Konversion interindividuell stark schwanken.



► **Abb. 1** Vitamin A bzw. seine Vorstufen sind u. a. in Gemüse wie Karotten oder Broccoli enthalten. Foto: chandlervid85/Adobe Stock

Biochemische und physiologische Grundlagen

Vitamin A ist unter biochemischen und ernährungsmedizinischen Aspekten der Oberbegriff für Vitamere, deren Grundgerüst einen β -Iononring mit isoprenoide

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 umgewandelt mit Hilfe der Isomerisierung von 11-cis-Retinal (Chromophor) zum all-trans-Retinal.

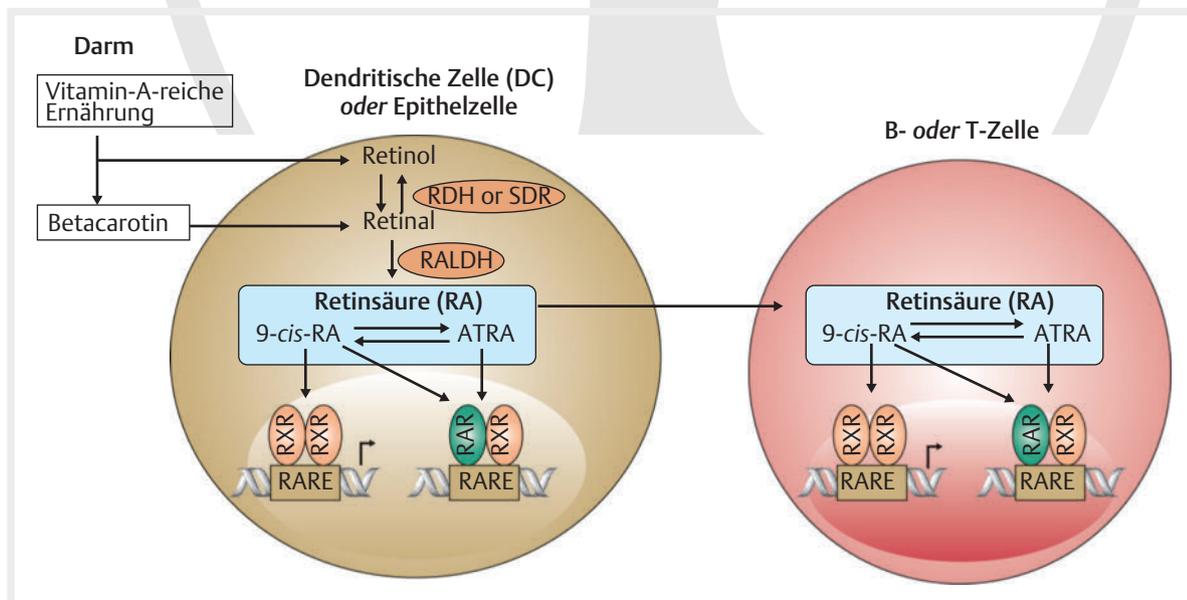
Analog zu 1,25(OH)₂D vermittelt auch Vitamin A via Retinsäure seine Effekte über intrazelluläre Rezeptoren. Die zu den Retinoiden zählende Retinsäure und ihre Derivate sind über ligandenaktivierte nukleäre Transkriptionsfaktoren an multiplen Differenzierungs-, Entwicklungs- und Wachstumsprozessen sowie an der Kontrolle der Genexpression beteiligt. Bisher sind 2 nukleäre Retinoidrezeptoren bekannt:

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

RAR und RXR sind Mitglieder einer Superfamilie, zu denen auch der Steroid-Thyroid-Hormon-Rezeptor (THR), der Vitamin-D-Rezeptor (VDR) und der Peroxisomen-Proliferator-aktivierte Rezeptor (PPAR) gehören. Nach Assoziation mit den Retinsäureliganden bilden beide Klassen von Rezeptoren (RAR, RXR) Dimere aus und binden an die Promotorregion (RARE) bestimmter Gene (► **Abb. 2**). Darüber hinaus sind Einflüsse von nukleären Fettsäurerezeptoren (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 bspw. 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(OH)₂D) regulieren als Liganden ihrer Kernrezeptoren i. d. R. gemeinsam die Bildung wichtiger Faktoren des Immunsystems.

Retinsäure (RA) wird aus Retinol in 2 aufeinander folgenden Schritten gebildet. Im ersten Schritt erfolgt dabei eine reversible Umwandlung von Retinol zu Retinaldehyd, besser bekannt als Retinal durch das mikrosomale Enzym Retinoldehydrogenase (RDH, SDR). Im zweiten Schritt wird Retinal irreversibel durch die Retinaldehyd-Dehydrogenase (RALDH), von der 3 Isoformen RALDH1, RALDH2 und RALDH3 bekannt sind, in Retinsäure (RA) umgewandelt. 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(OH)₂D stehen. Über die Kontrolle der Genexpression ist Vitamin A, wie auch Vitamin D, v. a. 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 Hippokampus in Verbindung stehen (z. B. Gedächtnis, Erinnerung). Vitamin A reguliert wie Vitamin D dabei die Ablesbarkeit von Genen durch Histonacetylierung.



► **Abb. 2** Vitamin A (Retinol): Aktivierung zu Retinsäure (RA).

Mangel und Intoxikation

Die für Deutschland vorliegenden Erhebungen zur Aufnahme von Vitamin A deuten darauf hin, dass mind. 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 β -Carotin 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 Diarrhoeate, reduzierten Impferfolgen und Fruchtschädigung in der Schwangerschaft (\rightarrow teratogene Wirkung) assoziiert. Laut WHO waren zwischen 1995 und 2005 weltweit 5 Mio. Vorschulkinder und 10 Mio. 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 diarrhoeassoziierten Mortalität um 28%. Die Supplementierung von Vitamin A senkte zudem die Inzidenz von Diarrhoe um 15%, Maserninfektionen um 50% und reduzierte zusätzlich die Prävalenz von Sehstörungen (z. B. Erblindung, Xerophthalmie) um etwa 70% (\rightarrow Masern erhöhen Ausscheidung von Retinol und RBP über die Nieren).

Symptome einer **chronischen Vitamin-A-Intoxikation** sind Hyperkalzämie, Muskelschwäche, Knochenschmerzen,

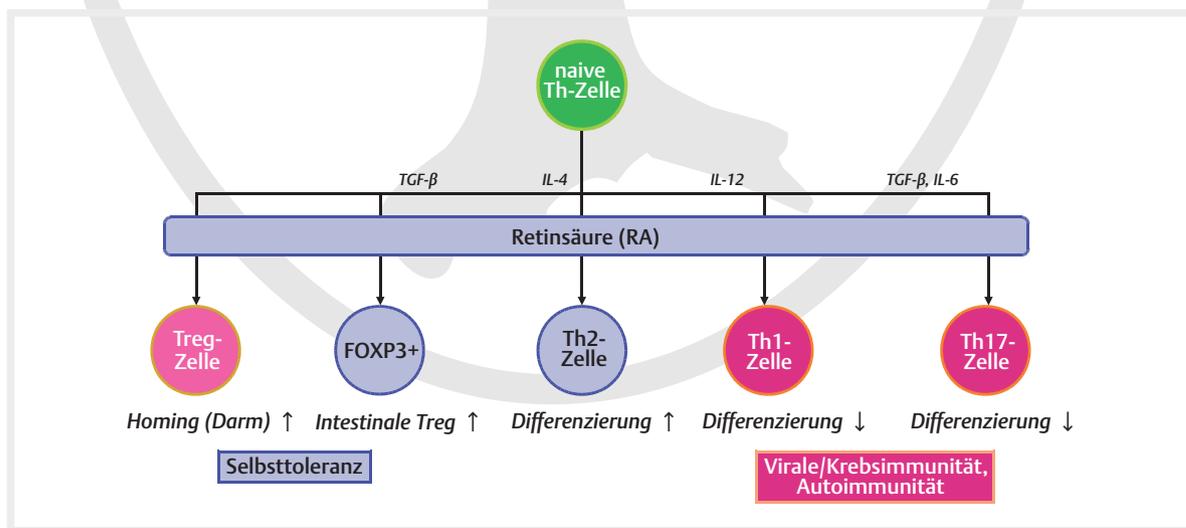
Kopfschmerzen durch erhöhten Intrakranialdruck, Appetitlosigkeit, Reizbarkeit, periphere Neuritis, Übelkeit, Schwindel und Erbrechen. Die zur Auslösung dieser Symptome notwendigen Vitamin-A-Dosierungen liegen beim Erwachsenen bei etwa 100 000–250 000 I. E. Retinol pro Tag und bei Kleinkindern bei etwa 12 000 I. E. Retinol pro Tag. Die in Bezug auf die Teratogenität abgeleitete tolerierbare Vitamin-A-Aufnahme (UL-Wert) liegt bei 10 000 I. E. Retinol pro Tag ($=3,0$ mg Retinoläquivalent; Umrechnung: 1 I. E. $=0,3 \mu\text{g}$ all-trans-Retinol). Zum Vergleich: Auch der UL-Wert für Vitamin D liegt bei 10 000 I. E. täglich.

Die DACH empfiehlt Männern die tägliche Aufnahme von 3 333 I. E. Retinol (= 1 mg Retinoläquivalent) und Frauen 2 666 I. E. Retinol (= 0,8 mg Retinoläquivalent). Aufgrund des erhöhten Vitamin-A-Bedarfs werden für Schwangere ab dem 4. Monat täglich 3 666 I. E. (= 1,1 mg Retinoläquivalent) und für Stillende 5 000 I. E. (= 1,5 mg Retinoläquivalent) pro Tag empfohlen.

Zum Vergleich empfahl die DGE bis zum Jahr 2012 Männern und Frauen die Aufnahme von 200 I. E. Vitamin D täglich, seit Januar 2012 empfiehlt sie eine tägliche Zufuhr von 800 I. E. Vitamin D.

Häufig übersehen: Polymorphismen der BCMO

Um den täglichen Bedarf an Vitamin A zu decken, wird gerne von den Fachgesellschaften der Verzehr von



► **Abb. 3** Retinsäure (RA) und T-Helfer-Zell (Th-Zell)-Differenzierung (vereinfachte Darstellung).

Carotinoiden mit Provitamin-A-Charakter (z. B. β -Carotin) empfohlen, da letztere als Vorstufen für die Bildung von 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 12:1 bis 24:1, d. h. es muss täglich eine große Menge an Carotinoiden verzehrt werden, um den Bedarf an Vitamin A zu decken. Die Absorption und Konversion von alimentärem β -Carotin in Retinal mit Hilfe des Enzyms β -Carotin-15,15'-Monooxygenase (BCMO) variiert zudem interindividuell sehr stark, mit einem hohen Anteil von Low-Respondern von bis zu 45%. Zudem sind seit über 10 Jahren Single-Nukleotid-Polymorphismen (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: \pm 20) um bis zu 50%). Diese genetische Variabilität müsste zukünftig bei den Zufuhrempfehlungen der DACH für Provitamin A berücksichtigt werden [1–13].

Hirnentwicklung

Vitamin A spielt in seiner hormonaktiven Form Retinsäure (RA) analog zu $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ bei der Entwicklung des Gehirns eine zentrale Rolle. Hier reguliert es die Neurogenese, die Bildung von Axonen sowie die neuronalen Vernetzung. Die axonale Regeneration und die Plastizität des Hippokampus werden durch RA gefördert. Der Hippokampus 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 Hippokampus 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 [14–17].

Aktivierung und Differenzierung von T-Helferzellen

Für die intestinale Integrität epithelialer Barrieren und das darmassoziierte Immunsystem ist Vitamin A mit seinen Derivaten analog zu $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 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-Plaques und der mesenterialen Lymphknoten als drainierende Lymphknoten des Darmgewebes beteiligt. Insb. bei den Prozessen einer protektiven Immunantwort als auch bei der Ausbildung einer oralen Toleranz sind dendritische Zellen (DC) wichtig. So können in der Darmmukosa lokalisierte dendritische Zellen bspw.

die Umwandlung von Vitamin A in Retinsäure fördern, indem sie die Expression des Enzyms RALDH hochregulieren. DC interagieren nach ihrer Antigenaufnahme mit T- und B-Zellen der Peyer-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-, Th1-Zellen regulieren sowie von IgA+ B-Zellen anregen. Retinsäure induziert dabei die Expression des Chemokinrezeptors CCR9 und des Integrins $\alpha 4\beta 7$ auf Lymphozyten. Integrin $\alpha 4\beta 7$ ist für die spätere Einwanderung der im Blut zirkulierenden Lymphozyten durch die Wände der Blutgefäße in andere Gewebe wie den Darm wichtig (\rightarrow Homing) [18–25].

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. Eine Vielzahl von Studien zeigt, dass RA in pharmakologischen Dosierungen die Th17-Zell-Antwort hemmt und die Bildung von regulatorischen T-Zellen (Treg) fördert (**►Abb. 3**). Zudem beeinträchtigt RA zusätzlich die Differenzierung von humanen Th17-Zellen in Th1-Zellen. Dabei ist bemerkenswert, dass RA in einer dosisabhängigen Wirkung die Th-17-Zell-Differenzierung

zu hemmen scheint. In niedrigen oder physiologischen Konzentrationen hemmt Retinsäure die Differenzierung von Th-17-Zellen nicht. Die Differenzierung von Th1- und Th17-Zellen wird durch RA gehemmt, indem es die Bildung und Proliferation von regulatorische T-Zellen (Treg) steigert und dadurch das Ungleichgewicht in der Th17:Treg-Ratio ausbalanciert.

Th17-Zellen produzieren das proinflammatorische Zytokin Interleukin-17. Regulatorische T-Zellen (Treg) dagegen bilden antiinflammatorische Zytokine wie Transforming Growth Factor β (TGF β) 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 TGF β und IL-10 spielt bei der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose, Morbus Crohn oder Hashimoto Thyreoiditis eine zentrale Rolle. Bisher existiert zwar noch keine klare Indikation für Vitamin A bei Multiple Sklerose. Aufgrund der physiologischen und biochemischen Effekte des Vitamins bei der Neurogenese im ZNS und der Differenzierung der T-Helferzellen könnte die Supplementierung von Vitamin A 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 zu Gunsten eines der beiden verschoben werden [26–30].

Autor



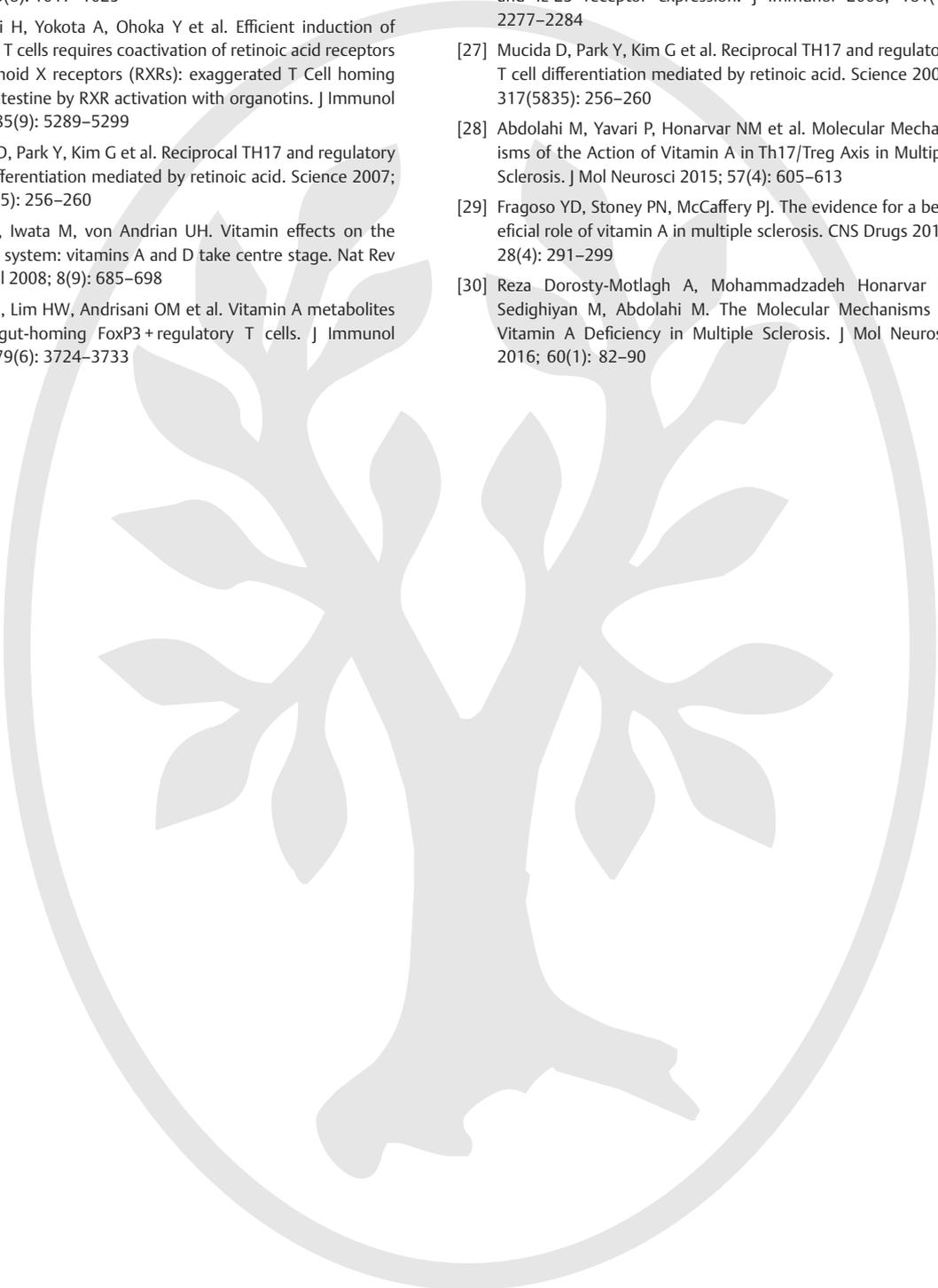
Uwe Gröber ist Apotheker und Leiter der Akademie für Mikronährstoffmedizin in Essen und Autor zahlreichen Publikationen, Fachbücher und Buchbeiträge. Zu seinen Spezialgebieten zählen die Pharmakologie, Mikronährstoffmedizin, Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Mikronährstoffen, Metabolic Tuning, 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
Akademie und Zentrum für Mikronährstoffmedizin
Zweigertstr. 55
45130 Essen
E-Mail: uwegroeber@gmx.net
www.vitaminspur.de

Literatur

- [1] Guo Y, Brown C, Ortiz C, Noelle RJ. 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, β 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. doi: 10.1136/bmj.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. aktual. Ausg. 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
- [10] Lengqvist J, Mata De Urquiza A, Bergman AC et al. Polyunsaturated fatty acids including docosahexaenoic and arachidonic acid bind to the retinoid X receptor alpha ligand-binding domain. *Mol Cell Proteomics* 2004; 3(7): 692–703
- [11] Gröber U. Mikronährstoffe: Metabolic Tuning – Prävention – Therapie. 3. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2011
- [12] Lietz G, Oxley A, Leung W, Hesketh J. Single nucleotide polymorphisms upstream from the β -carotene 15,15'-monooxygenase gene influence provitamin A conversion efficiency in female volunteers. *J Nutr* 2012; 142(1): 161S–165S
- [13] Tang G. Bioconversion of dietary provitamin A carotenoids to vitamin A in humans. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(5): 1468S–1473S
- [14] Maden M. Retinoic acid in the development, regeneration and maintenance of the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8(10): 755–765
- [15] Fragoso YD, Shearer KD, Sementilli A et al. High expression of retinoic acid receptors and synthetic enzymes in the human hippocampus. *Brain Struct Funct* 2012; 217(2): 473–483
- [16] Bonhomme D, Pallet V, Dominguez G et al. Retinoic acid modulates intrahippocampal levels of corticosterone in middle-aged mice: consequences on hippocampal plasticity and contextual memory. *Front Aging Neurosci* 2014; 6: 6
- [17] Touyarot K, Bonhomme D, Roux P et al. A mid-life vitamin A supplementation prevents age-related spatial memory deficits and hippocampal neurogenesis alterations through CRABP-I. *PLoS One* 2013; 8(8): e72101
- [18] Velhoen M, Brucklacher-Waldert V. Dietary influences on intestinal immunity. *Nature Reviews Immunology* 2012; 12(10): 696–708

- 
- [19] Iwata M, Hirakiyama A, Eshima Y et al. Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T cells. *Immunity* 2004; 21(4): 527–538
- [20] Iwata M, Eshima Y, Kagechika H. Retinoic acids exert direct effects on T cells to suppress Th1 development and enhance Th2 development via retinoic acid receptors. *Int Immunol* 2003; 15(8): 1017–1025
- [21] Takeuchi H, Yokota A, Ohoka Y et al. Efficient induction of CCR9 on T cells requires coactivation of retinoic acid receptors and retinoid X receptors (RXRs): exaggerated T Cell homing to the intestine by RXR activation with organotins. *J Immunol* 2010; 185(9): 5289–5299
- [22] Mucida D, Park Y, Kim G et al. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science* 2007; 317(5835): 256–260
- [23] Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(9): 685–698
- [24] Kang SG, Lim HW, Andrisani OM et al. Vitamin A metabolites induce gut-homing FoxP3+ regulatory T cells. *J Immunol* 2007; 179(6): 3724–3733
- [25] Rampal R, Awasthi A, Ahuja V. Retinoic acid-primed human dendritic cells inhibit Th9 cells and induce Th1/Th17 cell differentiation. *J Leukoc Biol* 2016; 100(1): 111–120
- [26] Xiao S, Jin H, Korn T et al. Retinoic acid increases Foxp3+ regulatory T cells and inhibits development of Th17 cells by enhancing TGF- β -driven Smad3 signaling and inhibiting IL-6 and IL-23 receptor expression. *J Immunol* 2008; 181(4): 2277–2284
- [27] Mucida D, Park Y, Kim G et al. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science* 2007; 317(5835): 256–260
- [28] Abdolahi M, Yavari P, Honarvar NM et al. Molecular Mechanisms of the Action of Vitamin A in Th17/Treg Axis in Multiple Sclerosis. *J Mol Neurosci* 2015; 57(4): 605–613
- [29] Fragoso YD, Stoney PN, McCaffery PJ. The evidence for a beneficial role of vitamin A in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2014; 28(4): 291–299
- [30] Reza Dorosty-Motlagh A, Mohammadzadeh Honarvar N, Sedighyan M, Abdolahi M. The Molecular Mechanisms of Vitamin A Deficiency in Multiple Sclerosis. *J Mol Neurosci* 2016; 60(1): 82–90