

Auszug aus:

Eine Pilotstudie zur Beurteilung der Auswirkungen einer längeren Verabreichung hoher Tagesdosen von Vitamin D auf den klinischen Verlauf von Vitiligo und Psoriasis, Finamor, Coimbra et. al. 2013

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/derm.24808>

„Das Steroidhormon Calcitriol, bekannt als die aktive Form von Vitamin D (‘‘1,25-Dihydroxy-Vitamin D’’ oder ‘‘1,25(OH)2D’’), erzeugt eine Vielzahl von biologischen Reaktionen. Das menschliche Genom besitzt 2.776 Kopplungsstellen für [den Vitamin-D-Rezeptor] VDR; etwa 10% der menschlichen Gene reagieren daher direkt und/oder indirekt auf Vitamin D. Ebenso exprimieren verschiedene menschliche Zellen (einschließlich Knochen, Dickdarm, Brust, Prostata, Haut, Muskeln, Blutgefäße, Gehirn und Immunzellen) das Enzym 25-Hydroxyvitamin D-1 α -Hydroxylase (CYP27B1), was darauf hindeutet, dass die extrarenale intrakrine und parakrine 1,25(OH)2D3 [=Calcitriol]-Synthese die Aktivität vieler Gewebe und Organe entscheidend beeinflussen kann. Dementsprechend zeigen kumulative Daten eine Assoziation von niedrigem Vitamin-D-Status (gemessen an ‘‘25-Hydroxyvitamin D3’’ oder ‘‘25(OH)D3’’ [= Calcidiol] – der wichtigsten zirkulierenden Form von Vitamin D) nicht nur mit Rachitis und Osteoporose, sondern auch mit einer zunehmenden Zahl häufiger Gesundheitsstörungen wie Autoimmunerkrankungen, Infektions- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Bluthochdruck, Diabetes und tödlichen Krebsarten.

Trotz der pathophysiologischen Bedeutung von 1,25(OH)2D3 ist der Vitamin-D-Mangel ein weltweit unzureichend beachteter gesundheitlicher Missstand bei Kindern und Erwachsenen. Regelmäßige und moderate Sonneneinstrahlung (die einzig relevante natürliche Vitamin-D-Quelle für die meisten Menschen) ist in der heutigen Zeit aufgrund des Lebensstils in geschlossenen Räumen, Meidung der Sonne und undifferenzierter Verwendung von Sonnenschutzmitteln nicht mehr üblich. Obwohl es immer mehr Hinweise darauf gibt, dass die als physiologisch geltenden Dosen näher an denjenigen liegen sollten, die durch einige Minuten täglicher Sonneneinstrahlung auf die Haut erreicht werden, verbleibt die vom Institut für Medizin im Jahr 2008 aktualisierte empfohlene Tagesdosis (von 200 auf 600 IE pro Tag) im viel niedrigeren Bereich und unterschreitet die Tagesdosen, die zur Korrektur des Vitamin-D-Mangels bei den meisten Personen erforderlich ist.

Insbesondere höhere Tagesdosen könnten entscheidend für die Kontrolle der Aktivität von Autoimmunerkrankungen sein. Kumulative Daten der letzten 30 Jahre zeigen die regulatorischen Auswirkungen von Vitamin D auf die angeborene und adaptive Immunantwort auf, zudem stehen die Konzentrationen von zirkulierendem 25(OH)D3 in umgekehrter Relation zur Aktivität von Autoimmunerkrankungen. Intrakrine und parakrine Wirkungen des 1,25(OH)2D3, welches innerhalb von Immunzellen synthetisiert wurde, könnten eine überschießende Aktivierung von Interleukin-17-produzierenden Zellen unter Kontrolle bringen – diejenige abweichende Th17-Antwort, die eine pathogene Hauptrolle bei mehreren entzündlichen und autoimmun-bedingten Erkrankungen spielen dürfte. Anhäufende Evidenz zeigt auch, dass Vitamin D durch direkte und indirekte Mechanismen fördernd auf regulierende T-Zellen (Treg) wirkt, die eine Vielzahl von unerwünschten (angeborenen und adaptiven) Immunreaktionen hemmen, welche zugrunde liegend für Autoimmunerkrankungen sind.

Die Einschätzung des täglichen Bedarfs an Vitamin D3 von Patienten mit Autoimmunerkrankungen sollte unter Berücksichtigung der funktionellen Bedeutung genetischer Polymorphismen in Bezug auf den Vitamin-D-Stoffwechsel erfolgen.

So führen beispielsweise die mit Autoimmunität assoziierten, polymorphen Veränderungen am Enzym CYP27B1 vorhersagbar zu einer relativen Resistenz gegen Vitamin D, d.h. zu einem höheren Anteil an zirkulierendem 25(OH)D3 [=Calcidiol], der erforderlich ist, um normale 1,25(OH)2D3[=Calcitriol]-Konzentrationen innerhalb der Immunzellen zu erreichen. Während [die

Michaelis-Konstante] K_m beim intakten Enzym in vivo den physiologischen Bereich der 25(OH)D₃-Konzentration überschreitet, kann eine polymorphe Variante eine höhere K_m (geringere Affinität zum Substrat) und/oder eine niedrigere V_{max} [=maximale Umsatzgeschwindigkeit] aufweisen, was höhere Substratkonzentrationen erfordert, um eine physiologische Rate der Produktbildung zu erreichen.

Häufige genetische Polymorphismen und breite (zehn bis hundertfache) Variabilität in der Expression der Cytochrom P450 Enzym-Überfamilie (CYPs) sind weit verbreitet und können die Enzymaktivität erheblich verändern, was zu einer großen interindividuellen Variabilität in der Rate der Produktbildung führt. Daher kann der Träger eines CYP27B1-Polymorphismus anfällig für die Entwicklung von Autoimmunität sein, da die Aufrechterhaltung der Konzentrationen von 1,25(OH)₂D₃ innerhalb seiner Immunzellen unzureichend für die vollständige intrakrine und parakrine toleranzfördernde Wirkung dieses starken Steroidmoleküls ist. Hohe Dosen von Vitamin D₃, die zu zirkulierendem 25(OH)D₃ im supra-physiologischen Bereich führen, könnten diesen genetisch bedingten relativen Vitamin D-Mangel kompensieren und somit eine Toleranz gegenüber Autoantigenen herstellen.“

Bei der Schätzung des täglichen Bedarfs an Vitamin D₃ für Patienten mit Autoimmunerkrankungen sollten die funktionellen Folgen genetischer Polymorphismen im Zusammenhang mit dem Vitamin-D-Stoffwechsel berücksichtigt werden. So führen beispielsweise die polymorphen Veränderungen des mit der Autoimmunität verbundenen Enzyms CYP27B1^{28,29} vorhersagbar zu einer relativen Resistenz gegen Vitamin D, d.h. zu einem höheren Anteil an zirkulierendem 25(OH)D₃, der erforderlich ist, um normale 1,25(OH)₂D₃-Konzentrationen innerhalb der Immunzellen zu erreichen. Während der in vivo K_m des normalen Enzyms den physiologischen Bereich von 25(OH)D₃-Konzentrationen überschreitet, kann eine polymorphe Variante einen höheren K_m (geringere Affinität zum Substrat) und/oder einen niedrigeren V_{max} aufweisen, was höhere Substratkonzentrationen erfordert, um eine physiologische Rate der Produktbildung zu erreichen.

Häufige genetische Polymorphismen und breite (zehn bis hundertfache) Variabilität in der Enzymexpression der Cytochrom P450-Überfamilie der Enzyme (CYPs) sind weit verbreitet und können die Enzymaktivität erheblich verändern, was zu einer großen interindividuellen Variabilität in der Rate der Produktbildung führt. Daher kann ein Subjekt, das einen CYP27B1-Polymorphismus trägt, anfällig für die Entwicklung einer Autoimmunität sein, um Konzentrationen von 1,25(OH)₂D₃ in den Immunzellen aufrechtzuerhalten, die für die vollständige intrakrine und parakrine tolerante Wirkung dieses starken Steroidmoleküls nicht ausreichen. Hohe Dosen von Vitamin D₃, die zu einem supraphysiologischen Bereich von 25(OH)D₃ im Kreislauf führen, können diesen genetisch bedingten Status des relativen Vitamin D-Mangels kompensieren und damit die Toleranz gegenüber Autoantigenen herstellen.“