

Einleitung: Hundert Jahre Diskussion

Entwicklung und Bedeutung der Mikronährstoffforschung

Im Kontext von Ernährung und Gesundheit wird über wenige Dinge so kontrovers diskutiert wie über die optimale Zufuhr von Vitaminen und Mineralstoffen. Diese Diskussion ist so alt wie die Vitaminforschung selbst. Die aktuellen Argumente um den Sinn und Unsinn von Mikronährstoff-Supplementen finden sich bereits in den wissenschaftlichen Hypothesen der 1930er Jahre wieder.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts gelangte die medizinische Forschung zu der Erkenntnis, dass das Fehlen bestimmter Nahrungsbestandteile (seit 1912 als „Vitamine“ bezeichnet) zu schweren Erkrankungen führen kann [1]. Es begann eine intensive Suche nach diesen Substanzen, in deren Folge zunächst die Strukturen der Vitamine D (Windaus 1926), B1 (Jansen und Donath 1926) und A (Karrer 1931) aufgeklärt wurden. Neben dieser Strukturaufklärung war es erklärtes Ziel der internationalen Vitaminforschung, den Einfluss von Lebensmittelproduktion und -verarbeitung auf den Vitamingehalt zu untersuchen und den physiologischen Tagesbedarf zu quantifizieren [2].

So wurden in den 1920er und 1930er Jahren nicht weniger als zehn Nobelpreise für Entdeckungen auf dem Gebiet der Vitaminforschung vergeben. Die erste umfassende Übersicht zum Vitamingehalt in deutschen Lebensmitteln stammt aus dem Jahr 1930 [3]. Bereits in den 1930er Jahren wurden Vitaminzusätze zu einem wichtigen Marketing-Argument für Lebensmittel; beispielsweise führte Nestlé mit Nestrovit® 1936 erstmals eine Vitamin-angereicherte Milchmischung ein.

In Deutschland kam es früh zur Verbindung zwischen Vitaminforschung und nationalsozialistischer Ideologie,

da die vitaminreiche Ernährung eine Verbesserung der „Volks Gesundheit“ versprach. 1941 wurde die Reichsanstalt für Vitaminprüfung und Vitaminforschung („Reichsvitaminanstalt“) gegründet. Zu den ersten Maßnahmen gehörten neben der Propagierung des Vollkornbrotverzehr zur Steigerung der Vitamin-B-Zufuhr (Gründung des Reichsvollkornbrotausschusses 1939) auch die Ausgabe von Vitamin-C-Supplementen (20 – 300 mg/Tag) an Fabrikarbeiter und Schulkinder („Vitaminaktionen“). Als erstes Land weltweit führte Dänemark 1937 die obligatorische Vitamin-Anreicherung von Margarine ein (Vitamine A und D), gefolgt von Großbritannien 1939 und Deutschland 1941.

Von Beginn an wurden diese Maßnahmen von kontroversen Diskussionen begleitet. So gab es in fast allen Ländern Bewegungen, die die Methoden der wissenschaftlichen Medizin als „Schulmedizin“ ablehnten und alternativmedizinische Theorien verfolgten. Beispielsweise wurde von den Vertretern der „Neuen Deutschen Heilkunde“ bestritten, dass synthetische Vitamine ebenso wirksam sein können wie „natürliche“ Vitamine aus Lebensmitteln.

Unabhängig von diesen ideologischen Verwerfungen führten die frühen Erkenntnisse der Vitaminforschung zu einem enormen medizinischen Fortschritt. So sind die noch vor hundert Jahren weit verbreiteten und teilweise tödlich verlaufenden Mikronährstoff-Mangelkrankheiten wie Skorbut, Rachitis (oft gemeinsam mit Tuberkulose), perniziöse Anämie, Iod-Mangel-„Kretinismus“ oder Vitamin-A-Mangelblindheit zumindest in unseren Breiten praktisch verschwunden.

Allerdings gibt es erstzunehmende wissenschaftliche Erkenntnisse, die darauf hindeuten, dass bereits ein subklinischer, asymptomatischer

Mikronährstoffmangel gesundheitliche Relevanz haben könnte („Hidden Hunger“). Entsprechend bewegt sich die Diskussion häufig zwischen zwei extremen Polen: Während einerseits postuliert wird, dass es in Deutschland bei durchschnittlichen Verzehrgewohnheiten keinerlei Vitaminmangel gebe, wird andererseits der Mythos verbreitet, moderne Obst- und Gemüsesorten enthielten grundsätzlich weniger Mikronährstoffe als früher und all unsere Zivilisationskrankheiten seien im Grunde Vitaminmangel-Krankheiten.

Beide Extrempositionen sind in ihrer Pauschalität auch deshalb falsch, weil sie von epidemiologischen Dimensionen auf das Individuum schließen. Entscheidend bei der Beurteilung des Mikronährstoffstatus ist jedoch die konkrete Situation des Einzelnen. Auch die Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr beruhen lediglich auf epidemiologischen Daten.

Für wen gelten die Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr?

Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente werden unter dem Begriff „Mikronährstoffe“ zusammengefasst und so von den energieliefernden Makronährstoffen (Kohlenhydrate, Fette, Proteine) abgegrenzt. Grundlage häufiger Diskussionen um die wünschenswerte bzw. „ausreichende“ Mikronährstoffzufuhr sind die Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) [4]. Auch im vorliegenden Buch werden für die jeweiligen Mikronährstoffe die entsprechenden Referenzwerte genannt. Gerade für Berufsgruppen, die von ihrem Hintergrund her nicht ernährungswissenschaftlich, sondern medizinisch oder pharmazeutisch ausgebildet sind, führen diese Referenzwerte häufig zu Irritationen und

falschen Einschätzungen. Tatsächlich sind die Zufuhrempfehlungen der DGE trotz ihrer numerischen Ähnlichkeit allein aus methodischen Gründen nicht mit pharmakologischen Dosisangaben vergleichbar.

Die Realisierung der Zufuhrempfehlungen in der Praxis soll nährstoffbedingte Mangelsymptome verhindern und gleichzeitig das Risiko sowohl einer Unter- als auch einer Überversorgung minimieren. Besonders wichtig ist in diesem Kontext, dass sich die Referenzwerte der DGE ausschließlich auf die Mikronährstoffversorgung von *Gesunden* beziehen. Sie beziehen sich explizit *nicht* auf die Bedarfe von

- Kranken,
- Rekonvaleszenten,
- Menschen mit entleerten physiologischen Nährstoffspeichern,
- Menschen mit chronisch erhöhtem Genussmittelkonsum (z. B. Alkohol) und
- Menschen mit regelmäßiger Medikamenteneinnahme.

All diese Personengruppen, die gerade in Apotheken den Großteil aller Kunden ausmachen, bedürfen hinsichtlich ihres Mikronährstoffbedarfs einer individuellen Beratung und Betreuung. Vor diesem Hintergrund wird z. B. deutlich, dass die Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr beispielsweise nur auf sehr wenige Senioren Anwendung finden können, selbst wenn Referenzwerte für die Bevölkerungsgruppe > 65 Jahren angegeben sind. Andererseits sind es gerade Kranke, Rekonvaleszente und Menschen unter Pharmakotherapie, die in der Apotheke um Rat bzgl. der Sinnhaftigkeit und der Risiken von Mikronährstoff-Präparaten fragen. Umso wichtiger ist es, Mikronährstoff-Wissen mitzubringen, das gerade auf diese Bevölkerungsgruppen zugeschnitten ist.

MERKE: Die Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr der Deutschen Gesellschaft für Ernährung beziehen sich nicht auf die Bedarfe von Kranken oder von Menschen mit regelmäßiger Arzneimittelleinnahme.

Wie ist die Versorgungslage mit Mikronährstoffen in Deutschland?

Abb. 1 zeigt das prozentuale Verhältnis von Mikronährstoffzufuhr (Nationale Verzehrsstudie II [5]) und D-A-CH-Referenzwerten für die Nährstoffzufuhr [4]. Dabei wird anschaulich, dass in Deutschland kein flächendeckender Mikronährstoffmangel herrscht. Abgesehen vom Vitamin D können alle Defizite leicht durch eine abwechslungsreiche und vollwertige Ernährung behoben werden. Durch die Umstellung auf eine pflanzenbasierte Ernährung (grüne Blattsalate, Kohlgemüse, Hülsenfrüchte) lassen sich sowohl Folat- als auch Kalium-Defizite ausgleichen. Die Eisenaufnahme kann durch die Kombination von Vollkorngetreide, Hülsenfrüchten und grünem Gemüse mit Vitamin-C-haltigen Lebensmitteln (Obst, Zitronendressing) erhöht werden. Auch die Iodversorgung würde bei konsequenter Verwendung von Iodsalz deutlich verbessert. Diese geht in Industrie und Handwerk in den letzten Jahren unter anderem aus Kostengründen zurück und wird auf deutlich unter 30% geschätzt, was als einer der Gründe für den zu beobachtenden Trend einer sich verschlechternden Iodversorgung bei Kindern gesehen wird [6]. Eine Supplementierung ist daher nur im konkreten Einzelfall erforderlich, wenn ein bestehendes Defizit nicht über die normale Ernährung ausgeglichen werden kann.

Wie kommen die Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr zustande?

Grundlage der Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr ist die Feststellung des Bedarfs, der sich experimentell nur sehr begrenzt ermitteln lässt. Je nach wissenschaftlicher Datenlage und physiologischer Bedeutung werden diese Referenzwerte als „empfohlene Zufuhr“, „Schätzwert“ oder „Richtwert“ bezeichnet. Eine dem durchschnittlichen Wert der Bevölkerungsgruppe entsprechende Mikronährstoffzufuhr

deckt bei normalverteilten interindividuellen Bedarfsschwankungen den Bedarf von lediglich 50% der untersuchten Personen. Erhöht man den Wert des durchschnittlichen Bedarfs um zwei Standardabweichungen, erhält man die Nährstoffmenge, die bei 97,5% der Population bedarfsdeckend ist. Bei nicht normalverteilten Bedarfen (wie dies bei Mikronährstoffen der Fall ist), wird üblicherweise ein Zuschlag von 20–30% zum durchschnittlichen Bedarf addiert.

Kann der Bedarf nicht mit der gewünschten Genauigkeit ermittelt werden, werden statt der empfohlenen Zufuhr *Schätzwerte* abgeleitet. Diese Schätzwerte basieren meist auf dem beobachteten Verzehr von Gesunden ohne Mangelsymptome. Für nicht-essenzielle Nährstoffe werden als grobe Orientierung *Richtwerte* festgesetzt. Hieraus ergibt sich, dass eine im Einzelfall festgestellte Unterschreitung der empfohlenen Zufuhr eines Nährstoffs keinen vorhandenen Mangel belegt, sondern lediglich die Wahrscheinlichkeit einer Unterversorgung erhöht. Da der individuelle Nährstoffbedarf grundsätzlich nicht exakt bekannt ist, können die Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr nur als Anhaltspunkt genommen werden. Keinesfalls dürfen sie daher analog zu pharmakologischen Dosisangaben als strikte Vorgaben aufgefasst werden. Als grobe Einordnung beispielsweise der Dosierung von Nahrungsergänzungsmitteln sind sie jedoch geeignet.

MERKE: Die Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr dienen der groben Orientierung und dürfen nicht als strikte Dosierungsangaben verstanden werden.

Wie können Überdosierungen durch Mikronährstoffe vermieden werden?

Eine gravierende Überschreitung der Referenzwerte ist bei üblicher Ernährung ausgeschlossen. Relevant wird ein entsprechendes Gesundheitsrisiko jedoch unter Umständen bei an-



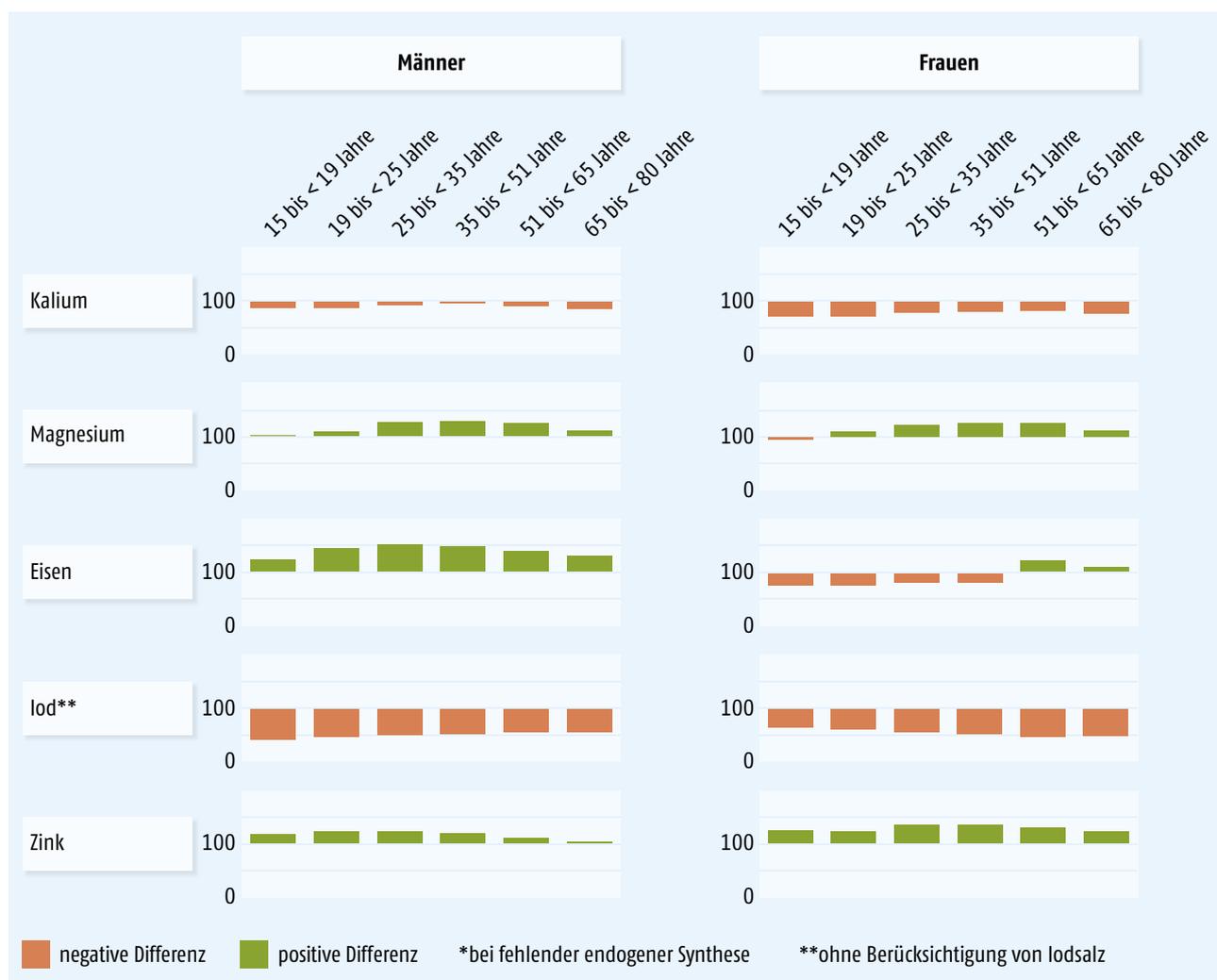


Abb. 1: **Versorgungslage ausgewählter Mikronährstoffe in Deutschland.** Dargestellt ist das prozentuale Verhältnis von Mikronährstoffzufuhr (Nationale Verzehrsstudie II; nach [5]) und D-A-CH-Referenzwerten für die Nährstoffzufuhr in der jeweiligen Alterskohorte (nach [4]).

Eine geringfügige Ungenauigkeit ergibt sich daraus, dass die D-A-CH-Referenzwerte bei Jugendlichen eine andere Altersgruppeneinteilung aufweisen als die Erhebungen der Nationalen Verzehrsstudie II. In der Grafik wird aus Gründen der Lesbarkeit die mediane Mikronährstoff-Aufnahme von Jugendlichen im Alter von 14 bis 18 Jahren ins Verhältnis gesetzt zu den D-A-CH-Referenzwerten für Jugendliche von 15 bis 18 Jahren.

In der Darstellung sind für Iod nur die Referenzwerte für Deutschland und Österreich berücksichtigt; für die Schweiz gelten niedrigere Referenzwerte.

Einige im Buch monographierte Mikronährstoffe sind in der Grafik nicht aufgeführt, was methodische Gründe hat. So wurde die Selen-Zufuhr in der Nationalen Verzehrsstudie II nicht erhoben, bei Vitamin K ist die Analytik zur Bestimmung des Gehalts in Lebensmitteln problematisch, und für Betacarotin existieren keine Referenzwerte für die Zufuhr.

gereicherten Lebensmitteln und bei freiverkäuflichen Nahrungsergänzungsmitteln. Bislang gibt es weder in Deutschland noch EU-weit rechtlich verbindliche Höchstmengen für Mikronährstoffe in Nahrungsergänzungsmitteln. Von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (*European Food Safety Authority*, EFSA) werden in

einem standardisierten Verfahren jedoch Angaben für eine tolerierbare Gesamtaufnahmemenge (*tolerable upper intake level*, UL) abgeleitet. Hierbei handelt es sich um die höchste chronische Zufuhrmenge eines Nährstoffs (summiert aus üblicher Nahrung, angereicherten Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln), die wahrschein-

lich kein Risiko für die Gesundheit darstellt [7].

Um in der Beratungspraxis die Dosierungen von Mikronährstoffen in Nahrungsergänzungsmitteln zu beurteilen, kann auf aktuelle Publikationen des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) und der EFSA zugegriffen werden:

- „Höchstmengen für Vitamine und Mineralstoffe in Nahrungsergänzungsmitteln“ [8]: Vorschläge für Vitamin- und Mineralstoffhöchst-mengen in NEM auf Basis des derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstandes, die für Personen ab 15 Jahren als sicher gelten können
- „Overview on Tolerable Upper Intake Levels as derived by the Scientific Committee on Food (SCF) and the EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)“ [9]: Überblick über die tolerierbaren Gesamtzufuhrmengen (UL) für Vitamine, Mineralstoffe und Omega-3-Fettsäuren

Was können Mikronährstoffe leisten?

Mikronährstoffe sind – von Ausnahmen abgesehen – für die normale physiologische Funktion des menschlichen Körpers essenziell. Eine Unterversorgung mit einzelnen Mikronährstoffen kann dabei teilweise über lange Zeit asymptomatisch bleiben. Häufig wird von erstaunlichen klinischen Wirkungen einer Mikronährstoff-Supplementation berichtet; typisches Beispiel hierfür sind antidepressive, analgetische und antiinfektive Effekte von Vitamin D. Hierbei handelt es sich jedoch um Wirkungen, die allein durch Behebung eines bestehenden, symptomatischen Defizits zustande kommen. So kann ein Vitamin-D-Mangel zu Depressionen, Muskelschmerzen und vermehrten Atemwegsinfekten führen, und eine gezielte Supplementation bewirkt ein Verschwinden dieser Mangelsymp-

tomatik. Aus entsprechenden Fallbeschreibungen kann selbstverständlich nicht abgeleitet werden, dass eine Vitamin-D-Supplementation bei Menschen *ohne* manifesten Vitamin-D-Mangel vergleichbare Wirkungen hätte.

MERKE: Scheinbar pharmakologische Wirkungen von Mikronährstoffen beruhen meist auf der Kompensation eines zuvor bestehenden Defizits, das durch die Mikronährstoff-Gabe behoben wird. Bei Menschen ohne Mikronährstoff-Mangel treten diese Effekte nicht auf. Hierin liegt ein grundlegender Unterschied zwischen physiologisch essenziellen Mikronährstoffen und pharmakologisch aktiven Substanzen.

Wie wichtig ist Mikronährstoff-Wissen in der Apotheke?

Apothekerinnen, Apotheker und PTA werden täglich mit Fragen zu Mikronährstoffpräparaten konfrontiert. Diese Fragestellungen unterscheiden sich deutlich von jenen, die beispielsweise an Ernährungswissenschaftler oder Ärzte gerichtet werden. So geht es nicht nur darum, für wen eine Supplementation wirklich sinnvoll ist oder welche Präparate evidenzbasiert empfohlen werden können. Von großer praktischer Relevanz ist auch die Frage nach Mikronährstoff-Interaktionen mit Arzneimitteln.

In den einzelnen Monographien des vorliegenden Buches wird explizit auf diese apothekentypischen Aspekte eingegangen. Um den Ansprüchen einer evidenzbasierten Beratung ge-

recht zu werden, liegt der Fokus dabei nicht auf theoretisch-biochemischen Überlegungen, sondern konsequent auf klinischen Untersuchungen an Menschen. Damit wird sichergestellt, dass sich die Empfehlung zur Anwendung von Mikronährstoffen nicht in hypothetischen Spekulationen verliert, sondern auf wissenschaftlicher Basis zur Optimierung von Primärprävention und Arzneimitteltherapie beiträgt.

Literatur

- [1] Funk C. The etiology of the deficiency diseases. Beri-beri, polyneuritis in birds, epidemic deopsy, scurvy, experimental scurvy in animals, infantile scurvy, ship beri-beri, pellagra. *Journal of State Medicine* 1912; 20:341-368
- [2] Joost HG (2014) Vitaminforschung und Supplementierung im nationalsozialistischen Deutschland: eine Einordnung im internationalen Vergleich. *Ernährungs Umschau* 61: M147-M153
- [3] Scheunert CA. *Der Vitamingehalt der deutschen Nahrungsmittel*. Julius Springer Verlag, Berlin, 1930
- [4] Deutsche Gesellschaft für Ernährung. D-A-CH-Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, 2. Aufl., 4. aktualisierte Ausgabe 2018
- [5] Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel: Nationale Verzehrsstudie II, 2008
- [6] Jodunterversorgung wieder auf dem Vormarsch? *Presseinformation der Deutschen Gesellschaft für Ernährung vom 29. Januar 2013*
- [7] EFSA (European Food Safety Authority): Scientific opinion on principles for deriving and applying dietary reference values. *EFSA Journal* 2010;8:1458
- [8] Weißenborn A et al. Höchstmengen für Vitamine und Mineralstoffe in Nahrungsergänzungsmitteln. *J Consum Prot Food Saf* 2018;13:25-39
- [9] EFSA (European Food Safety Authority): Overview on Tolerable Upper Intake Levels as derived by the Scientific Committee on Food (SCF) and the EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). EFSA (2018)

Vitamin A (Retinol)

Wachstum, Differenzierung, Sehvorgang

Neben seiner Bedeutung für den Sehvorgang ist Vitamin A an den verschiedensten Stoffwechselfvorgängen sowie an der Embryogenese beteiligt. Mangelsymptome sind Nachtblindheit, Akne, erhöhte Infektanfälligkeit und Entwicklungsstörungen. Obwohl die Versorgung in Industrienationen meist gut ist, besteht u. a. bei Schwangeren, Alkoholikern und Personen mit Malabsorptionsstörungen das Risiko einer Unterversorgung.

Hinter dem Oberbegriff Vitamin A verbergen sich verschiedene Substanzen (Abb. 1). Neben dem in Nahrungsmitteln vorkommenden sog. präformierten Vitamin A – der Transportform Retinol sowie den Retinylestern als biologisch inerte Speicherform – sind dies die aktiven Metabolite Retinal und Retinsäure. Synthetische Derivate wie all-trans-Retinsäure (Tretinoin) und 13-cis-Retinsäure (Isotretinoin) werden als Retinoide bezeichnet.

Physiologische Funktion

Vitamin A erfüllt im menschlichen Organismus vielfältige Funktionen in verschiedenen Wachstums- und Entwicklungsprozessen sowie beim Sehvorgang. Retinol stellt die Transportform von Vitamin A im Blut dar, deren Gehalt streng homöostatisch geregelt ist. Darüber hinaus wird eine Beteiligung

von Retinol an der Spermatogenese diskutiert [1]. Die Effekte der Retinsäure werden über nukleäre Rezeptoren vermittelt, die nach Bindung des Liganden als Transkriptionsfaktoren wirken und die Synthese zahlreicher Proteine regulieren. Bisher sind über 500 Gene bekannt, über die Vitamin A z. B. die Spermato-, Oo-, Embryo- und Morphogenese sowie die Bildung von Immunzellen und die Mobilisierung von Eisen aus seinen Speichern steuert [2].

Retinal spielt eine entscheidende Rolle für die Fähigkeit des Auges zur Unterscheidung von Hell und Dunkel. Gemeinsam mit der Proteinkomponente Opsin bildet 11-cis-Retinal in den Stäbchen der Retina das lichtempfindliche Sehpigment Rhodopsin [2]. Darüber hinaus ist Vitamin A u. a. an Wachstum und Differenzierung von Epithelzellen, Regeneration von Haut und Schleimhäuten, Knochen- und Zahnwachstum sowie Eiweiß- und Glucosestoffwechsel beteiligt.

Nährstoffquellen & Besonderheiten der Versorgung

Menschen und Tiere speichern etwa 90% des aufgenommenen Vitamin A in der Leber, weshalb tierische Leber das mit Abstand Vitamin-A-reichste Lebensmittel ist. Andere tierische Lebensmittel wie Hühnerlei, Käse und fetter Fisch enthalten ebenfalls Vitamin A (Tabelle 1). In pflanzlichen

Nahrungsmitteln kommt ausschließlich Provitamin A (Betacarotin) vor, das wegen seiner besonderen Bedeutung im nächsten Kapitel besprochen wird.

Zufuhrempfehlungen

Die aktuellen D-A-CH-Referenzwerte für die Zufuhr von Vitamin A (Tab. 2) basieren auf einem geschätzten Bedarf von 0,6 mg Retinol-Äquivalenten pro Tag für Erwachsene inklusive eines Sicherheitszuschlags [2].

Bis vor Kurzem wurde für die Umrechnung von all-trans-Betacarotin zu Vitamin A (Retinol) ein Umrechnungsfaktor von 1 : 6 verwendet, so auch noch in der Nationalen Verzehrsstudie II von 2008 sowie in den D-A-CH-Referenzwerten. Vermutlich wird damit jedoch die Bildung von Vitamin A aus Carotinoiden überschätzt [2]. Als internationaler Standard gilt mittlerweile der Umrechnungsfaktor 1 : 12:

1 mg Retinol =
1 mg Retinol-Äquivalent (RÄ) =
12 mg all-trans-Betacarotin =
24 mg andere Provitamin-A-Carotinoide
1 I.E. entspricht 0,3 µg Retinol.

Versorgungslage in Deutschland

In Deutschland nehmen Männer im Median 1,8 mg Retinol-Äquivalente pro Tag zu sich, Frauen 1,5 mg pro Tag. Damit werden die Zufuhrempfehlungen der D-A-CH-Referenzwerte von der Bevölkerungsmehrheit deutlich überschritten; lediglich 15% der Männer und 10% der Frauen erreichen die empfohlenen Mengen nicht [6]. Risikogruppen für eine unzureichende Versorgung sind Schwangere, Kinder bis zum 5. Lebensjahr, Alkoholiker, Personen mit chronisch rezidivierenden Infekten sowie Patienten mit gastrointes-

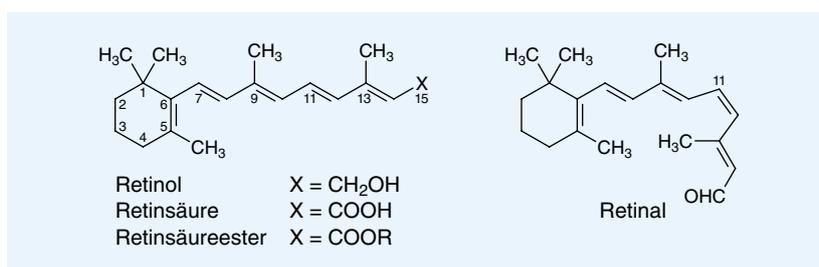


Abb. 1: Retinol, Retinal, Retinsäure, Retinylester.

tinalen Malabsorptionsstörungen (chronische Pankreatitis, Mukoviszidose, Zöliakie, Morbus Crohn) [2, 3].

Mangel-/Unterversorgung

Ein beginnender Vitamin-A-Mangel ist durch alleinige Bestimmung der Retinolkonzentration im Serum nicht zu diagnostizieren, da diese durch strenge homöostatische Regulationsmechanismen auch dann noch im Normbereich bleibt, wenn die Speicher in der Leber fast vollständig entleert sind [1]. Geeigneter ist der sogenannte RDR-Test (relative dose response test), bei dem der Anstieg der Retinol-Serumkonzentration fünf Stunden nach Gabe von 3000 I.E. Retinol-Äquivalenten gemessen wird. Ein Anstieg von mehr als 20% wird als Ausdruck eines marginalen Vitaminmangels gedeutet; bei

Tab. 1: **Vitamin-A-Gehalt** ausgewählter Lebensmittel, modifiziert nach [2].

Lebensmittel	Vitamin A [mg RÄ/100 g]
Schweineleber (gegart)	36
Rinderleber (gegart)	18
Leberwurst	5,1
Aal (geräuchert)	0,94
Hühnerei (gegart)	0,27
Edamer (Rahmstufe)	0,17
Kuhmilch (3,5% Fett)	0,1

geringerem oder ausbleibendem Effekt der exogenen Gabe geht man von noch ausreichend gefüllten Leberspeichern aus [3].

Ein frühes Anzeichen für einen Vitamin-A-Mangel ist eine erhöhte Anfälligkeit für Infekte, vor allem der Atemwege. Dies erklärt sich dadurch, dass neben der Leber und einigen weiteren Organen auch die respiratorischen Schleimhäute Vitamin-A-Speicher bilden. Sind diese entleert, kommt es zu Differenzierungsstörungen am Plattenepithel und damit zur Beeinträchtigung der Barrierefunktion [4]. Bei ausgeprägtem Vitamin-A-Mangel

zeigen sich charakteristische Veränderungen am Auge. So führt das Fehlen von Retinal als essenziellem Bestandteil des Sehpigments Rhodopsin zu Nachtblindheit (Hemeralopie). Im Rahmen einer Xerophthalmie (Austrocknung von Bindehaut und Tränendrüsen) zeigen sich auf der Bindehaut gräuliche, schaumig aussehende Auflagerungen (Bitotsche Flecken); im weiteren Verlauf kann es zu entzündlichen Keratin-Ablagerungen, Aufweichung der Hornhaut, sekundären Infektionen und Erblindung kommen. In Entwicklungsländern verlieren jährlich etwa 250.000 Kinder auf diese Weise ihr Augenlicht, was durch entsprechende Supplementation einfach und kostengünstig zu vermeiden wäre [2].

Da Vitamin A in der Embryogenese an zahlreichen Differenzierungsprozessen entscheidend beteiligt ist, hat ein Vitamin-A-Mangel der Schwangeren unter Umständen schwerwiegende fetale Fehlbildungen zur Folge [2, 3]. Auch für die in den letzten Schwangerschaftswochen einsetzende Lungenreife ist eine ausreichende Vitamin-A-Versorgung der Mutter essenziell. Frühgeborene mit niedrigen Retinol-Spiegeln im Blut haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklungen eines Atemnotsyndroms. Entsprechend führt eine möglichst pränatale Supplementation der Vitamin-A-defizienten Schwangeren – bzw., wenn dies nicht möglich ist, des Frühgeborenen – zu einer verbesserten Lungenfunktion mit geringerer Mortalität [3, 7]. Weitere Symptome einer Unterversorgung mit Vitamin A sind u. a. Hoden- und Eierstockatrophie (Ausbleiben der Regelblutung), Störung der Zahnschmelzbildung, gesteigerter Liquor-druck, Transaminasenanstieg, Substanzverlust der Knochen, Nephritis, gesteigerte Lärmempfindlichkeit und Alopezie [3].

Supplementation

Relevante Vitamin-A-Mangelzustände sind in westlichen Industrienationen selten, da der Bedarf in der Regel über die Nahrung gedeckt wird. Eine zeitlich begrenzte unzureichende Zufuhr

Tab. 2: Empfohlene **Vitamin-A-Zufuhr** in den verschiedenen Altersgruppen für Männer (m) und Frauen (w) gemäß D-A-CH-Referenzwerten [1].

Alter	Vitamin A [mg RÄ/Tag] ¹	
	m	w
0 bis < 4 Monate ²	0,5	
4 Monate bis < 4 Jahre	0,6	
4 bis < 7 Jahre	0,7	
7 bis < 10 Jahre	0,8	
10 bis < 13 Jahre	0,9	
13 bis < 15 Jahre	1,1	1,0
15 bis < 19 Jahre	1,1	0,9
≥ 19 Jahre	1,0	0,8
Schwangere ab dem 4. Monat	–	1,1
Stillende ³	–	1,5

¹ 1 mg Retinol-Äquivalent = 6 mg all-trans-Betacarotin = 12 mg andere Provitamin-A-Carotinoide = 1,15 mg all-trans-Retinylnacetat = 1,83 mg all-trans-Retinylnalpalmitat

² Schätzwert

³ ca. 70 µg Retinol-Äquivalente-Zulage pro 100 g sezernierte Milch

kann durch die Speicherkapazität der Leber für mehrere Monate überbrückt werden [2]. Eine echte Indikation zur Supplementation besteht nur bei manifesten klinischen Anzeichen eines Mangelzustands bzw. bei niedrigen Retinol-Werten im Blut, wie sie erst im späten Stadium einer Hypovitaminose auftreten. Auch bei Vorliegen individueller Risikofaktoren (s. o.) kann unter Umständen eine Supplementation erwogen werden; selbst bei bereits ausreichender Versorgung besteht bei zusätzlicher Zufuhr der empfohlenen Mengen kein Risiko einer Intoxikation.

Infektionskrankheiten, v. a. Masern, führen aufgrund einer gesteigerten Ausscheidung von Retinol und Retinol-bindendem Protein (RBP) über die Nieren zu einem raschen Abfall der Retinol-Konzentration im Blut. Durch Supplementation von Vitamin A kann die Masernmortalität um bis zu 50% gesenkt werden [5]. Bei komplizierten Verläufen und weiteren Risiko-

faktoren (z. B. bei schlechtem Ernährungsstatus) wird daher eine zweimalige Substitution mit je 15.000 I.E. (0-6 Monate), 30.000 I.E. (6-12 Monate) bzw. 60.000 IE (\geq 12 Monate) RE im Abstand von 24 h empfohlen [3].

Toxikologie

Eine Hypervitaminose tritt erst nach Zufuhr hoher Mengen (über 10 mg/d) über einen längeren Zeitraum auf und äußert sich zunächst in Austrocknungserscheinungen an Haut und Schleimhäuten, verbunden mit Juckreiz; längerfristig kann es zu fibrotischen Veränderungen der Leber sowie Knochen- und Gelenkschmerzen kommen [2, 3]. Als akut toxisch gelten Einmaldosierungen von ca. 200 mg bei Erwachsenen und 100 mg bei Kindern. Die langfristig als sicher geltende Vitamin-A-Zufuhr (sog. Upper Level) beträgt 3 mg Retinol pro Tag [3]. Da hohe Vitamin-A-Dosen aber möglicherweise das Frakturrisiko steigern können, sollten vor allem Frauen nach

der Menopause nicht mehr als 1,5 mg Retinol pro Tag zu sich nehmen [2]. Neben einer Unterversorgung der Schwangeren kann auch eine überhöhte Zufuhr von Vitamin A v. a. in der Frühschwangerschaft zu schwerwiegenden Fehlbildungen führen [2]. Auch für Schwangere gelten jedoch 3 mg Retinol pro Tag als sicher. Die Gabe von synthetischer Retinsäure z. B. als Aknetherapeutikum (Tretinoin, Isotretinoin) ist dagegen in der Schwangerschaft absolut kontraindiziert.

Aktuelle Entwicklungen

Zunehmend diskutiert wird eine essenzielle Beteiligung von Vitamin A an der Pathogenese von Diabetes mellitus und metabolischem Syndrom [3]. So konnte gezeigt werden, dass Vitamin-A-defiziente Mäuse vermehrt Hyperglykämien entwickeln [8]. Patienten mit metabolischem Syndrom weisen niedrigere Vitamin-A-Spiegel im Plasma auf als gesunde Personen [9]. Auch ein Zusammenhang niedriger Vitamin-A-Spiegel mit der Entwicklung einer Graft-versus-Host-Krankheit bei Patienten nach Stammzelltransplantation wird diskutiert [10].

Beratungstipps für die Apotheke

Allgemeinbevölkerung. Für nicht schwangere und nicht vegan lebende gesunde Personen besteht ohne klinische Anzeichen eines Vitamin-A-Mangels, der dann ohnehin in qualifizierte ernährungsmedizinische Behandlung gehört, grundsätzlich keine Indikation zur Supplementation. Bei Risikogruppen, z. B. Patienten mit Malabsorptionsstörungen oder rezidivierenden Infekten, kann eine Supplementation erwogen werden. Bei Einhaltung der Zufuhrempfehlungen der Hersteller wird mit den gängigen Vitamin-Präparaten auch bei bereits ausreichender Versorgung der Bereich der als sicher geltenden Zufuhr nicht verlassen.

Schwangere. Der Mehrbedarf von Vitamin A in der Schwangerschaft wird auf etwa 20 – 50% geschätzt und kann zwar grundsätzlich über die Nahrung gedeckt werden. In der Praxis ge-

schieht dies jedoch häufig nicht, auch weil z. B. in Bezug auf den Verzehr von Leber in der Schwangerschaft Unsicherheit herrscht: Im ersten Trimenon wird hiervon abgeraten, da in Abhängigkeit von den Fütterungsbedingungen der Tiere zum Teil so hohe Vitamin-A-Mengen enthalten sind, dass eine Teratogenität nicht sicher ausgeschlossen werden kann [1]. Für die Schwangeren besteht daher vermutlich eine hohe Hemmschwelle, ab dem zweiten Trimenon nun doch regelmäßig Leber zu verzehren. Daher erscheint die Supplementierung von 3000 I.E. (0,9 mg) Retinol-Äquivalenten ab dem 4. Schwangerschaftsmonat sinnvoll und praktikabel. Andererseits ist die Wahrscheinlichkeit einer relevanten Unterversorgung vor allem bei Erstgebärenden ohne weitere Risikofaktoren gering, da in der Regel ausreichend gefüllte Leberspeicher vorliegen [3].

Vegetarier/Veganer. Ovo-Lacto-Vegetarier können ihren Vitamin-A-Bedarf relativ problemlos über Milchprodukte und Eier decken. Veganer müssen sorgfältig auf eine ausreichende Zufuhr von Betacarotin achten, z. B. durch regelmäßigen Verzehr von Möhren, Süßkartoffeln oder Spinat.

Alkoholranke. Chronischer Alkoholkonsum führt aufgrund von Leberschäden und damit einhergehender verminderter hepatischer RBP-Synthese häufig zu erniedrigten Retinol-Spiegeln im Blut. Dennoch ist eine Supplementation nur in engen Grenzen zulässig, da Vitamin A ansonsten mangels ausreichender RBP-Vorräte in der Leber akkumuliert. Dasselbe gilt auch für Patienten mit nicht alkoholischer Leberzirrhose [2].

Interaktionen. Arzneimittel und Medizinprodukte, die durch Hemmung der Fettabsorption zur Gewichtsreduktion beitragen sollen (z. B. Alli®, Orlistat-ratiopharm®), können zu einer verminderten Resorption fettlöslicher Vitamine inklusive Vitamin A führen. Daher wird z. B. bei Einnahme von Orlistat die Einnahme eines Multivitaminpräparats vor dem Schlafengehen und damit in ausreichendem zeitlichem Abstand zur Einnahme von Orlistat zu den Mahlzeiten empfohlen [11].

Steckbrief Vitamin A

Funktionen:

entscheidend für den Sehvorgang (hell/dunkel); beteiligt an Glucose-, Erythrozyten-, Knochen- und Eiweiß-Stoffwechsel; wichtig für Haut, Schleimhäute, Reproduktion und Embryogenese

Wichtigste Nährstoffquellen:

Leber, Eier, Käse, fetter Fisch

Symptome bei Mangel:

Nachtblindheit;
Akne;
erhöhte Infektanfälligkeit;
Wachstumsstörungen u. v. m.

Risikogruppen für Unterversorgung:

Schwangere
Kleinkinder
Alkoholiker
akute Masern-Infektion
Patienten mit Malabsorptionsstörungen oder rezidivierenden Infekten
u. U. Veganer

Auch für Colestyramin wird bei Patienten mit Anfälligkeit für einen Mangel an fettlöslichen Vitaminen zur Überwachung der Vitaminspiegel und ggf. zur Substitution der Vitamine A, D, E und K geraten [12]. Hohe Vitamin-A-Dosen können außerdem die Vitamin-K-Resorption hemmen [3]. |

Literatur

- [1] Deutsche Gesellschaft für Ernährung. D-A-CH-Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, 2. Aufl., 4. aktualisierte Ausgabe 2018.
- [2] Hahn A et al: Ernährung. Physiologische Grundlagen, Prävention, Therapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 3. Auflage 2015.
- [3] Biesalski HA: Vitamine und Minerale: Indikation, Diagnostik, Therapie. Thieme Verlag Stuttgart, 1. Auflage 2016
- [4] Somer A et al: Increased risk of respiratory disease and diarrhea in children with preexisting mild Vitamin A deficiency. *Am J Clin Nutr* 40 (1984), 1090-1095.
- [5] Somer A, West KP. Vitamin A deficiency: Health, Survival and Vision. Oxford University Press New York; 1996
- [6] Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel: Nationale Verzehrsstudie II, 2008
- [7] Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD 000501
- [8] Trasino S et al. Vitamin A deficiency causes hyperglycemia and loss of pancreatic β -cell mass. *J Biol Chem* 2014; 290: 1456-1473
- [9] Godal M et al: The risk of plasma vitamin A, C, E and D deficiency in patients with metabolic syndrome: A case-control study. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(4):581-586
- [10] Louder DT et al: Lower levels of vitamin A are associated with increased gastrointestinal graft-versus-host disease in children. *Blood.* 2017;129(20):2801-280
- [11] Fachinformation Orlistat-ratiopharm® 60 mg Hartkapseln, Stand 01/2016
- [12] Fachinformation Colestyramin-ratiopharm®, Stand 11/2016