

Diplomarbeit

Vitamin D und Autoimmunthyreopathien

eingereicht von

Caroline Breitegger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ. Klinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Karin Amrein, MSc

Univ. Prof. Dr. med. univ. Harald Dobnig

Graz, am 20.08.2019

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 20.08.2019

Caroline Breitegger eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich sehr herzlich bei meiner **Familie** bedanken, ohne die das Studium nicht möglich gewesen wäre und die während der gesamten Studienzeit eine große Stütze war.

Meine Dankbarkeit gilt auch meinen **Freunden**, die mich auf dieser Reise durch das Studium begleitet und unterstützt haben. Ihr habt meine Studienjahre zu etwas Besonderem und unvergesslich gemacht.

Ein großes Dankeschön gilt auch meiner Diplomarbeitsbetreuerin **Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Amrein Karin, MSc**, die immer ein offenes Ohr für meine Fragen gehabt hat. Danke für die ausgezeichneten fachlichen Ratschläge und die unendliche Geduld.

Zusammenfassung

Einleitung und Ziele: In den letzten Jahren wurde ein Zusammenhang zwischen einem Vitamin-D-Mangel und Autoimmunthyreopathien wie Hashimoto Thyreoiditis und Morbus Basedow diskutiert. Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über die verschiedenen Einflussfaktoren auf Autoimmunthyreopathien (AITDs) in Bezug auf niedrige 25(OH)D Serumwerte zu geben.

Methoden: Für diese Diplomarbeit wurde als Methode die Literaturrecherche gewählt und PubMed, Medline und GoogleScholar.

Ergebnisse: In Österreich hatten 2012 30 % der Frauen und 22 % der Männer zwischen dem 18. und 65. Lebensjahr 25(OH)D Serumwerte unter 12 ng/ml. 82 % der Frauen und 88 % der Männer haben zu wenig Vitamin D über die Nahrung aufgenommen. In der Altersgruppe über dem 65. Lebensjahr war die Zufuhr an oral aufgenommenem Vitamin D noch niedriger. Eine Korrelation zwischen niedrigen 25(OH)Serumwerten und AITDs konnte in 20 Studien festgestellt werden. Bei der Untersuchung des Zusammenhangs von 25(OH)D Serumwerten und Schilddrüsenantikörpern waren die Ergebnisse heterogen. Zwischen den freien Schilddrüsenhormonen T₃ und T₄ wurde kein Zusammenhang mit einem Vitamin-D-Mangel gefunden. Personen mit AITDs waren zumeist weiblich. Frauen hatten meist niedrigere 25(OH)D Serumwerte als Männer. VDR-Polymorphismen scheinen eine Rolle in der Entstehung von AITDs zu spielen, allerdings war der Einfluss der einzelnen Polymorphismen von der Ethnie der Studienpopulation abhängig.

Schlussfolgerung: Ein Vitamin-D-Mangel ist weltweit häufig und mit dem Auftreten von AITDs assoziiert. Vom Großteil der Autoren wird eine Supplementation von Vitamin D empfohlen. Diese Supplementation stellt eine kostengünstige Präventionsmaßnahme dar. Um die vermuteten positiven Effekte der Supplementation zu bestätigen und die optimale Dosis bei Hashimoto Thyreoiditis und Morbus Basedow zu ermitteln, wird die Durchführung großer randomisierter Langzeit-Studien empfohlen.

Abstract

Introduction: Pathogenesis of Autoimmune thyroid disease (AITD), mainly including Graves' disease (GD) and Hashimoto's thyroiditis (HT) is still unknown. Intrinsic genetic predisposition of an individual plays a substantial part in the occurrence. Increasing evidence suggests that vitamin D deficiency and VDR polymorphisms can influence the individual predisposition. The aim of the study is to assess the influential mechanisms of low vitamin D levels on AITD.

Methods: This study is based on an electronic search of literature in the PubMed, Medline and GoogleScholar databases.

Results: In the Austrian population, 30 % of women and 22 % of men between the age of 18 and 65 had 25(OH)D levels under 12 ng/ml. 82 % of women and 88 % of men had a low intake of vitamin D. Most studies show a correlation between 25(OH)D levels and AITDs. The correlation between AITDs and thyroid autoantibodies was unclear. No correlation was found between fT_3/fT_4 and 25(OH)D levels. AITDs patients were mostly female. In women, 25(OH)D levels were lower than in men. The influence of genetic vitamin D polymorphisms on the risk of AITDs appears to be dependent on ethnicity.

Conclusion: Vitamin D deficiency is common worldwide and associated with AITD risk. Vitamin D supplementation may be a cost-effective treatment to help prevent AITDs or slow their trajectory. Well designed, large studies are needed to evaluate the effects of vitamin D supplementation on the prevention and/or progression of AITD.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	x
Einleitung	11
Allgemeiner Teil	12
1.1 Vitamin D	12
1.1.1 Definition	12
1.1.2 Synthese	12
1.1.3 Regulation und Inaktivierung	13
1.2 Vitamin D und Knochenstoffwechsel	14
1.2.1 Rachitis und Osteomalazie	14
1.2.2 Osteoporose	15
1.3 Vitamin D und Autoimmunerkrankungen	15
1.3.1 Pathophysiologie	15
1.4 Zufuhrempfehlungen	17
1.4.1 Säuglinge	17
1.4.2 Kinder	17
1.4.3 Erwachsene	17
1.5 Vitamin-D-Mangel	18
1.5.1 Bestimmung	18
1.5.2 Referenzwerte	18
1.5.3 Risikofaktoren	19
1.5.4 Symptome	21
1.5.5 Therapie des Vitamin-D-Mangels	21
1.6 Lebensmittelanreicherung mit Vitamin D	22
1.7 Toxizität	24
1.7.1 Ursachen	24
1.7.2 Symptome	25

1.7.3 Therapie	26
Autoimmunthyreopathien	27
1.8 Geschlechtsabhängige Unterschiede	27
1.8.1 Fetale Mikrochimerismen	27
1.8.2 Skewed X-chromosome inactivation	27
1.8.3 Antikörper	28
1.9 Hashimoto Thyreoiditis	28
1.9.1 Epidemiologie	29
1.9.2 Pathophysiologie	29
1.9.3 Diagnostik	29
1.9.4 Symptome	29
1.9.5 Therapie	30
1.9.6 Differentialdiagnose - Syndrom des niedrigen T ₃	30
1.9.7 Komplikation – Myxödemkoma	30
1.9.8 Hypothyreose bei Neugeborenen	31
1.10 Morbus Basedow – Immunhyperthyreose	31
1.10.1 Epidemiologie	31
1.10.2 Ätiologie	31
1.10.3 Pathophysiologie	31
1.10.4 Klinik	32
1.10.5 Differentialdiagnose	32
1.10.6 Diagnostik	33
1.10.7 Therapie	33
1.11 Komplikation – Thyreotoxische Krise	34
1.11.1 Behandlung	35
Material und Methoden	36
Resultate	37
1.12 Vitamin-D-Status der österreichischen Bevölkerung	37
1.12.1 Kinder zwischen dem 7. und 14. Lebensjahr	37
1.12.2 Personen zwischen dem 18. und 65. Lebensjahr	38
1.12.3 Personen über dem 65. Lebensjahr	39
1.13 Korrelation zwischen den 25(OH)D Serumwerten und AITDs	40
1.14 Korrelation zwischen den 25(OH)D Serumwerten und den Schilddrüsenautoantikörpern	47

1.15	Korrelation zwischen den 25(OH)D Serumwerten und dem Schilddrüsenvolumen	49
1.16	Korrelation zwischen den 25(OH)D Serumwerten und den TSH-Werten 49	
1.17	Korrelation zwischen den 25(OH)D Serumwerten und den Schilddrüsenhormonen	50
1.18	Epidemiologische Besonderheiten	50
1.18.1	Auswirkungen einer Supplementation auf Therapien	51
1.19	VDR-Gen-Polymorphismen.....	52
1.19.1	VDR rs731236 Polymorphismus (TaqI)	53
1.19.2	VDR rs2228570 Polymorphismus (FokI)	54
1.19.3	VDR rs1544410 Polymorphismus (BsmI)	54
1.19.4	VDR rs7975232 Polymorphismus (ApaI)	55
	Diskussion	56
	Literaturverzeichnis	61

Glossar und Abkürzungen

1,25(OH) ₂ D	25-Hydroxy-Vitamin D = Calcitriol
25(OH)D	1,25-Hydroxy-Vitamin D = Calcidiol
AITDs	Autoimmunthyreopathien
AK	Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
BMI	Body-Mass-Index
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
D-A-CH	Deutschland, Österreich und Schweiz
EFSA	European Food Safety Authority
FGF-23	Fibroblast growth factor 23
HT	Hashimoto Thyreoiditis
I. E.	Internationale Einheit
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
INF	Interferon
IOM	Institute of Medicine
MB	Morbus Basedow
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NINS	Niereninsuffizienz
PTH	Parathormon
SLE	Systemischer Lupus Erythematodes
Tg	Thyreoglobulin
TNF	Tumornekrosefaktor
TPO	Thyreoperoxidase
TRAK	Thyreotropin-Rezeptor-Autoantikörper
TSH	Thyreotropin
TSI	thyreoideastimulierende Immunglobuline
USPSTF	US Preventive Services Task Force
UV	Ultraviolett
VDR	Vitamin-D-Rezeptor
Vitamin D ₂	Ergocalciferol
Vitamin D ₃	Cholecalciferol

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vitamin-D-Synthese (13)	13
Abbildung 2: Vitamin-D-Metabolismus (13)	14
Abbildung 3: Wirkungen von 1,25(OH) ₂ D ₃ auf Immunzellen (30,31)	16
Abbildung 4: Prozentueller Anteil innerhalb der Subgruppen mit 25(OH)D Serumwerten unter 30 ng/ml (96)	40
Abbildung 5: Prozentueller Anteil innerhalb der Gruppen mit einem 25(OH)D Serumwert unter 10 ng/ml (97)	41
Abbildung 6: Durchschnitt der 25(OH)D Serumwerte von Patienten/Patientinnen mit Hashimoto Thyreoiditis im Vergleich mit den Werten der Kontrollgruppe in ng/ml (8,9,98,99)	42
Abbildung 7: Durchschnitt der 25(OH)D Serumwerte von Patienten/Patientinnen mit Morbus Basedow im Vergleich mit den Werten der Kontrollgruppe in ng/ml (102,103)	43
Abbildung 8: Durchschnitt der 25(OH)D Serumwerte von Frauen und Männern in ng/ml (8)	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: 25(OH)D Werte von 2012 der 7- bis 14-jährigen (102).....	37
Tabelle 2: Vitamin-D-Aufnahme in µg und I. E. von 2012 (36,102)	37
Tabelle 3: 25(OH)D Werte von 2012 der 18- bis 64-jährigen (102).....	38
Tabelle 4: Vitamin-D-Aufnahme in µg und I. E. von 2012 (36,102)	39
Tabelle 5: 25(OH)D Werte von 2012 der 65- bis 80-jährigen nach Geschlecht (102).....	39
Tabelle 6: Vitamin-D-Aufnahme in µg und I. E. von 2012 (36,102)	39
Tabelle 7: Durchschnitt und Standardabweichung der 25(OH)D Serumwerte von AITDs und gesunden Kontrollpersonen; modifiziert nach table 1 von Wang et al. (3).....	45
Tabelle 8: Anzahl der AITDs- und gesunden Kontrollpersonen mit einem 25(OH)D Mangel; modifiziert nach table 2 von Wang et al. (J. Wang et al., 2015) 46	
Tabelle 9: Korrelation zwischen 25(OH)D Serumwerten und dem Auftreten von TPO-Antikörpern * Frauen, ** Männer, # über 65. Lebensjahr, n.s. = nicht signifikant.....	48
Tabelle 10: Korrelation zwischen 25(OH)D Serumwerten und dem Auftreten von Tg-Antikörpern * Frauen, ** Männer, # über 65. Lebensjahr, n.s. = nicht signifikant.....	49
Tabelle 11: Zusammenhang zwischen Taql (VDR rs731236 Polymorphismus) und dem ätiologischen Risiko für AITDs.....	54
Tabelle 12: Zusammenhang zwischen FokI (VDR rs2228570 Polymorphismus) und dem ätiologischen Risiko für AITDs.....	54
Tabelle 13: Zusammenhang zwischen BsmI (VDR rs1544410 Polymorphismus) und dem ätiologischen Risiko für AITDs.....	55
Tabelle 14: Zusammenhang zwischen ApaI (VDR rs7975232 Polymorphismus) und dem ätiologischen Risiko für AITDs.....	55

Einleitung

Vitamin D hat neben den klassischen Funktionen wie der Aufrechterhaltung des Kalziumhaushaltes auch immunregulatorischen Einfluss und spielt daher eine wichtige Rolle in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen und Infektionen (1–3). Bereits im 19. Jahrhundert wurden die endogene Synthese und exogene Zufuhr von Vitamin D als Therapie von Infektionen erkannt. Vitamin D per se war noch nicht bekannt, allerdings wurde Tuberkulose mit Hilfe von direkter Sonnenbestrahlung therapiert. Als eine präventive Maßnahme gegen Infektionen wurde Lebertran verabreicht (4). Mehrere Studien wurden durchgeführt, um die immunologische Funktion von Vitamin D zu untersuchen. In diesen konnte gezeigt werden, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ präventiv auf die Entstehung und den Schweregrad von Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise Rheumatoide Arthritis, Systemischer Lupus Erythematoses (SLE), Diabetes Typ 1 oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wirkt (5–7).

In den letzten Jahren rückte der mögliche Zusammenhang zwischen Vitamin D und Autoimmunthyreopathien wie Hashimoto Thyreoiditis und Morbus Basedow vermehrt in den Fokus der Forschung (3,8,9). Weiters wurde der Effekt einer Vitamin-D-Supplementation als Co-Medikation zu den bisher bestehenden Therapien, wie Levothyroxin, erforscht (10). Trotz des Verdachts eines präventiven Effekts von Vitamin D auf Autoimmunthyreopathien besteht kein einheitlicher Konsens darüber, ob Vitamin D tatsächlich eine entscheidende Rolle in der Pathogenese spielt und ob eine Vitamin-D-Supplementation für Patienten/Patientinnen mit AITDs sinnvoll ist. Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, durch eine umfangreiche Literaturrecherche den Großteil der bisher durchgeführten Studien zusammenzufassen, um einen Überblick über den momentanen Wissensstand zu geben.

Die Thematik meiner Diplomarbeit ist vor allem für Frauen von klinischer Relevanz, da sie fünf- bis zehnmal häufiger an AITDs erkranken als Männer (11). Es wurden beide Geschlechter miteinbezogen und geschlechtsabhängige Unterschiede erarbeitet.

Allgemeiner Teil

1.1 Vitamin D

1.1.1 Definition

Calcitriol oder 1,25-Dihydroxy-Vitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) ist ein lipophiles Steroidhormon, das zu 90 % endogen synthetisiert wird und daher einem Pro-Hormon entspricht (12). Vitamin D ist neben Vitamin A (Retinol), Vitamin E (Tocopherol) und Vitamin K lipophil (13).

1.1.2 Synthese

In erster Linie wird Vitamin D unter Einwirkung von UV-B Strahlung synthetisiert (14). Über die Haut wird aus 7-Dehydrocholesterol Prävitamin D (Prächolecalciferol) photolysiert (13). Durch dessen Thermolabilität entsteht aus Prävitamin D durch eine Protonenverschiebung und eine Isomerisation Cholecalciferol (D_3) (15,16). Cholecalciferol wird mit einem von der Leber synthetisierten α -Globulin (Vitamin-D-bindendes Protein) über den Blutkreislauf in die Leber transportiert (13,16).

Vitamin D kann auch über die Nahrung durch Resorption im Dünndarm über Chylomikronen aufgenommen werden. Dabei wird zwischen den Präkursoren Vitamin D_2 (Ergocalciferol) aus pflanzlichem und Vitamin D_3 (Cholecalciferol) aus tierischem Ursprung unterschieden. D_3 hat im Gegensatz zu D_2 eine längere Halbwertszeit und erhöht den $25(\text{OH})\text{D}$ Serumspiegel in stärkerem Maße (13,17).

In der Leber entsteht durch eine 25-Hydroxylierung mithilfe von Cytochrom-P450-ähnlichen Enzymen der Metabolit $25(\text{OH})\text{D}$. Bei diesem Metaboliten handelt es sich um die Speicherform von Vitamin D, das zu 80% an das Vitamin-D-bindende Protein und zu einem geringen Anteil an Albumin gebunden ist. Ca. 0.03% des $25(\text{OH})\text{D}$ zirkuliert frei im Blutkreislauf. $25(\text{OH})\text{D}$ hat eine Halbwertszeit von zwei bis drei Wochen, die sich bei bestimmten Pathologien verkürzen kann. $25(\text{OH})\text{D}$ ist daher ein guter Indikator für die Vitamin-D-Versorgungslage des Körpers der letzten Wochen bis Monate (13).

Die mitochondriale $25(\text{OH})\text{D}$ - 1α -Hydroxylase aktiviert $25(\text{OH})\text{D}$ in den proximalen Tubulusepithelien der Niere zu Calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). Diese Hydroxylase ist weiters in den Keratinozyten und im Trophoblasten der Plazenta vorhanden, wo sie allerdings nicht zur systemischen Calcitriol Bildung beiträgt (13).

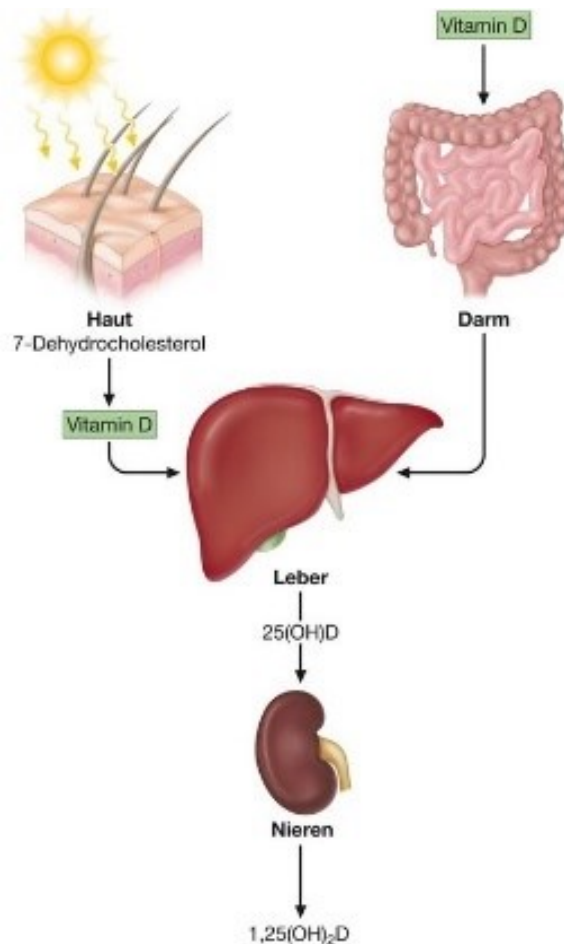


Abbildung 1: Vitamin-D-Synthese (13)

1.1.3 Regulation und Inaktivierung

Die Aktivität der 25(OH)D-1 α -Hydroxylase wird von verschiedenen Einflussfaktoren reguliert. Zu einer gesteigerten Aktivität führen eine Hypokalzämie durch erhöhte PTH-Sekretion und eine Hypophosphatämie über eine Hemmung der FGF-23 Bildung. Gehemmt wird sie durch Hyperkalzämie, FGF-23 und Hyperphosphatämie. Weiters produzieren Makrophagen von granulomatösen Erkrankungen, beispielsweise Sarkoidose oder Tuberkulose, und Lymphome die 25(OH)D-1 α -Hydroxylase (13,16).

Die Inaktivierung erfolgt durch die Vitamin-D-24-Hydroxylase, die durch 1,25(OH) $_2$ D $_3$, Phosphatonin, FGF-23 und erniedrigtem PTH induziert wird. Somit begrenzt 1,25(OH) $_2$ D $_3$ seine eigene Wirkung. Die polaren Metaboliten von 1,25(OH) $_2$ D $_3$ werden über den enterohepatischen Kreislauf ausgeschieden (13,16).

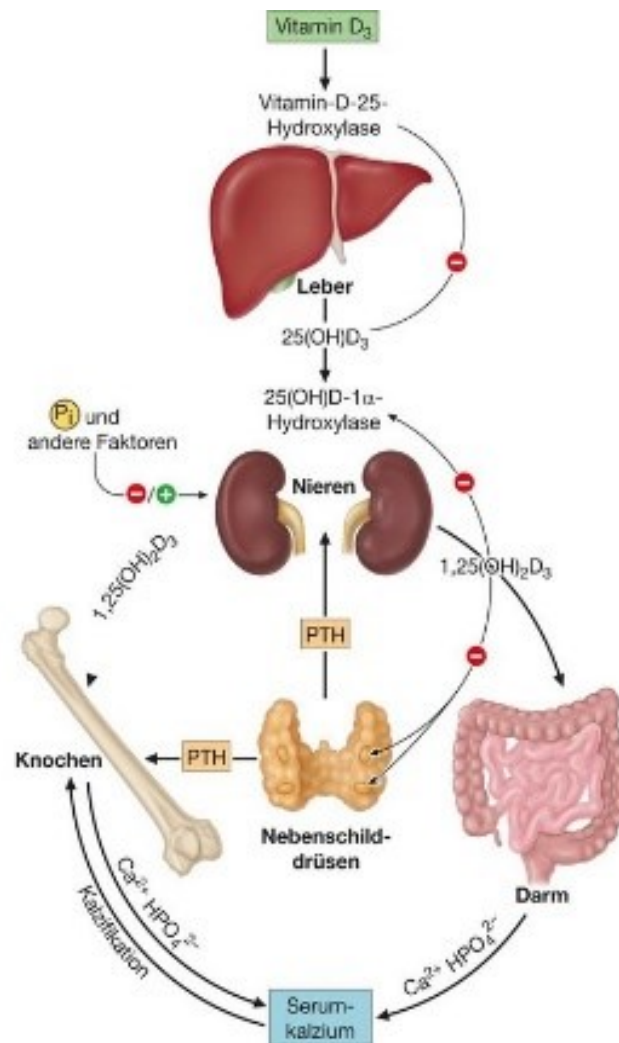


Abbildung 2: Vitamin-D-Metabolismus (13)

1.2 Vitamin D und Knochenstoffwechsel

1.2.1 Rachitis und Osteomalazie

Zu niedrige Vitamin-D-Spiegel führen über einen längeren Zeitraum aufgrund einer daraus folgenden verminderten intestinalen Kalziumaufnahme zu einer vermehrten ossären Kalziumfreisetzung und einer Erhöhung des PTH. Durch den sekundären Hyperparathyreoidismus kommt es zu einer Hypophosphatämie mit Folge einer verminderten Apoptose der hypertrophischen Chondrozyten, wodurch die Mineralisierung der Wachstumsfuge beeinträchtigt wird und das Gesamtbild einer Rachitis entsteht. Rachitis entsteht meistens zwischen dem 6. und 24. Lebensmonat. Bei älteren Kindern und Erwachsenen entsteht bei dauerhaft verminderten Vitamin-D-Spiegeln Osteomalazie, bei der die Mineralisierung der metaphysären Spongiosa bereits abgeschlossen und nur die normalen Umbauprozesse betroffen ist (2,18).

1.2.2 Osteoporose

Osteoporose ist ätiologisch durch eine verminderte Kalziumversorgung bedingt und kann somit auch als Langzeitfolge eines Vitamin-D-Mangels gesehen werden. Eine Vitamin-D-Supplementation wird durch die verbesserte Kalziaufnahme und einem langsameren Knochenabbau vor allem älteren Personen und postmenopausalen Frauen empfohlen. Eine tägliche Einnahme von 700–800 I. E. (17.5–20 µg) Vitamin D₃ kann das Frakturrisiko um ein Viertel senken (2).

1.3 Vitamin D und Autoimmunerkrankungen

1.3.1 Pathophysiologie

Vitamin D ist ein wichtiger Faktor im angeborenen und adaptiven Immunsystem. Im Folgenden werden die wichtigsten Effekte von Vitamin D auf verschiedene Zellen des Immunsystems beschrieben (1). 1,25(OH)₂D₃ führt zu einem Shift von Th1 zu Th2. Hierbei wird die Entwicklung von Th2-Zellen und deren IL-4 und IL-10 Sekretion stimuliert (19). Supprimiert wird die Bildung von inflammatorischen Zytokinen wie IL-1, IL-6, IL-2, IL-8, IL-12 und TNFα. (20,21). Dieser Shift ist vor allem bei Th1 mediierten Autoimmunerkrankungen von Bedeutung (19).

B-Zellen: In einer Studie, in der periphere Blutproben in vitro mit 1,25(OH)₂D₃ inkubiert wurden, konnte gezeigt werden, dass unter Einfluss von Vitamin D die B-Zell-Proliferation und -Differenzierung unterdrückt wird. Mit steigenden Konzentrationen von 1,25(OH)₂D₃ kam es zu einer Abnahme der IgG- und IgM-Produktion. Einen ähnlich starken inhibitorischen Effekt auf die Blutproben hatte Dihydroxyvitamin. 1,25(OH)₂D₃ beeinflusste aber nur aktivierte Lymphozyten und hatte keinen zytotoxischen Effekt (1).

Im PBMC von Patienten/Patientinnen mit SLE führte eine Inkubation mit 1,25(OH)₂D₃ zu einer signifikanten Abnahme von T- und B-Zellen, deren Proliferation und der anti-dsDNA IgG Produktion, während die Anzahl der NK-Zellen gestiegen sind ($p < 0.001$) (22).

T-Zellen: 1,25(OH)₂D₃ unterdrückt die Antigen-induzierte T-Zell-Aktivierung (23) und damit die Sekretion von u. a. INFγ. Weiters beeinflusst 1,25(OH)₂D₃ die T-Zell-Proliferation und führt damit zu einer Abnahme der Produktion von inflammatorischen Zytokinen wie INFγ, IL-6 und IL-17, wohingegen antiinflammatorische Zytokine wie IL-10 vermehrt gebildet werden (20,24).

In der Studie von Willheim et al. wurden die regulatorischen Wirkungen von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ auf die Zytokinentstehung und -differenzierung von Lymphozyten untersucht. Durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ kam es zu einer Abnahme von CD4^+ und CD8^+ Zellen (25). Durch die verringerte Anzahl an CD4 -Zellen hat $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ einen protektiven Effekt bei Patienten/Patientinnen mit Multipler Sklerose (24).

Monozyten: $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ kann die Proliferation von Monozyten und verschiedenen Tumorzellen beeinflussen (26,27).

Dendritische Zellen: Vitamin D inhibiert die Differenzierung und Reifung von dendritischen Zellen, was vor allem bei Autoimmunerkrankungen eine wichtige Rolle spielt, da reife dendritische Zellen eine Immunantwort gegen Autoantigene fördern. Die Antigenpräsentation von unreifen dendritischen Zellen begünstigt die Toleranzentwicklung (28). Bei Patienten/Patientinnen mit SLE wird durch Vitamin-D-Einfluss weniger INF von dendritischen Zellen produziert. Somit könnte bei SLE Erkrankten eine Supplementation von Vitamin D zu einer verminderten INF-Expression führen (29).

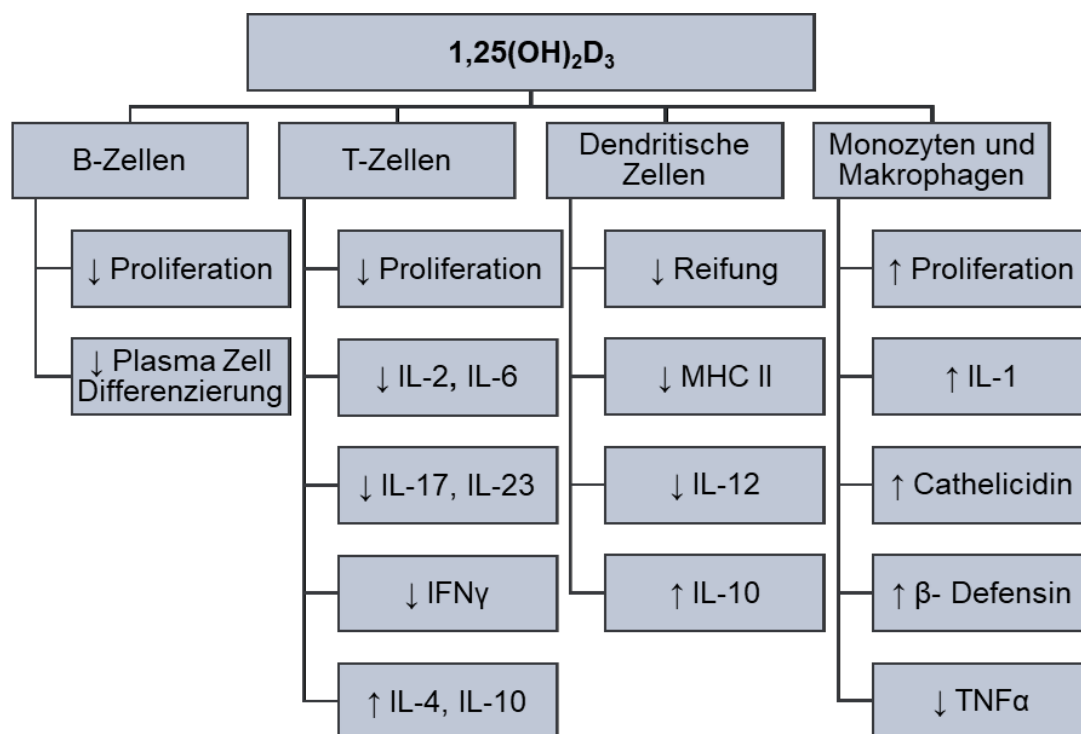


Abbildung 3: Wirkungen von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ auf Immunzellen (30,31)

1.4 Zufuhrempfehlungen

1.4.1 Säuglinge

Die Vitamin-D-Zufuhr durch die Muttermilch mit ca. 12 bis 60 I. E. (0.3–1.5 µg) an Vitamin D reicht für den Bedarf des Kindes im Stillalter nicht aus (32). Für eine ausreichende Versorgung an Vitamin D ist daher eine Supplementation von 400–500 I. E. (10–12.5 µg) pro Tag erforderlich (33). Die deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin empfiehlt für Säuglinge bis zum 18. Lebensmonat eine Supplementation von 400–500 I. E. (10–12.5 µg) Vitamin D₃ in Kombination mit Fluorid (34,35).

1.4.2 Kinder

Über dem 2. Lebensjahr besteht laut der DGKJ kein Bedarf einer flächendeckenden Vitamin-D-Prophylaxe über dem 2. Lebensjahr. Empfohlen wird für ältere Kinder eine Sonnenexposition von April bis September zweimal pro Woche für jeweils 5–30 Minuten ohne Sonnenschutz, aber mit Vermeidung eines Sonnenbrandes. Weiters wird die Zufuhr von fettreichen Kaltwasserfischen wie beispielsweise Hering, Makrele und Lachs ein- bis zweimal wöchentlich empfohlen (34).

1.4.3 Erwachsene

Vitamin D kann nur in sehr geringem Ausmaß als aktiver Metabolit im Fettgewebe und als 25(OH)D in der Muskulatur gespeichert werden, weshalb eine kontinuierliche Versorgung unerlässlich ist (2,16).

Die D-A-CH Empfehlung von 2008 für eine ausreichende Vitamin-D-Zufuhr sind 5 µg (200 I. E.) Vitamin D täglich (36). Die Empfehlung von 2012 mit 20 µg (800 I. E.) pro Tag gibt den Schätzwert einer empfohlenen Zufuhr bei fehlender endogener Synthese an (37). Das Institute of Medicine setzt in seiner Zufuhrempfehlung eine geringe Sonnenexposition voraus und empfiehlt daher ab dem 1. Lebensjahr etwas geringere Dosen von täglich 15 µg (600 I. E.) Vitamin D, allerdings soll ab dem 70. Lebensjahr durch den erhöhten Bedarf von 20 µg (800 I. E.) täglich zugeführt werden (38). Die Endocrine Society empfiehlt für Patienten/Patientinnen mit erhöhtem Risiko eines Vitamin-D-Defizits 39.5–50 µg (1.580–2.000 I. E.) täglich (39).

EFSA (European Food Safety Authority) und IOM (Institute of Medicine) definieren das Upper Tolerable Daily Intake Level für Personen ab dem 19. Lebensjahr als 100 µg (4.000 I. E.) pro Tag. Die Endocrine Society hat ein höheres Upper Tolerable

Daily Intake Level für Patienten/Patientinnen mit erhöhtem Risiko eines Vitamin-D-Defizits mit 250 µg (10.000 I. E.) pro Tag. Auch das IOM schließt die Entwicklung einer Vitamin-D-Intoxikation in Form einer Hyperkalzämie bei einer Zufuhr 250 µg (10.000 I. E.) pro Tag praktisch aus, setzt den Wert allerdings auf 100 µg (4.000 I. E.) pro Tag herunter, da nicht klassische, unerwünschte Nebenwirkungen bereits bei geringer Dosis auftreten können (38–40).

1.5 Vitamin-D-Mangel

1.5.1 Bestimmung

Der beste Parameter für die Bestimmung des Vitamin-D-Status des Menschen ist der 25(OH)D Serumwert, der die vorrangig im Blut zirkulierende Form des Vitamin D darstellt und eine Halbwertszeit von zwei bis drei Wochen hat. Weiters wird 25(OH)D nicht hepatisch reguliert und ist daher ein zuverlässiger Parameter zur Bestimmung des oral aufgenommenen und endogen produzierten Vitamin D. Zur genaueren Bestimmung des Vitamin-D-Status können zusätzlich 25(OH)D₂ and 25(OH)D₃ gemessen werden (41,42).

Die Serumwerte von 1,25(OH)₂D₃ eignen sich nicht zur Bestimmung des Vitamin D Status, da diese Werte von Kalzium und Phosphat reguliert werden, die wiederum von Parathormon (PTH) und FGF-23 abhängig sind. Weiters hat 1,25(OH)₂D₃ eine Halbwertszeit von vier Stunden und fluktuiert im Tagesverlauf stark. Die Bestimmung von Parametern, die indirekt von Vitamin D abhängen, wie beispielsweise von PTH, Osteocalcin und Alkalische Phosphatase (AP) werden für die Bestimmung des Vitamin-D-Status nicht empfohlen (41,42).

1.5.2 Referenzwerte

Es gibt keinen Konsens, welcher Normbereich des 25(OH)D Serumwertes optimal ist. Weiters variiert der untere Grenzwert je nach geographischer Lage und Sonnenexposition der Bevölkerung (43).

Das amerikanische Institute of Medicine teilt den 25(OH)D Spiegel evidenzbasierend wie folgt ein:

- Defizient (schwerer Mangel): 25(OH)D unter 12 ng/ml (30 nmol/l) (38)
- Inadäquat (Vitamin-D-Mangel): 25(OH)D zwischen 12–20 ng/ml (30 – 50 nmol/l) (38)

- Suffiziente Vitamin-D-Versorgung für 97.5% der Bevölkerung: 25(OH)D über 20 ng/ml (50 nmol/l) (38)

Die Fachgesellschaft für Ernährung in Deutschland, Österreich und der Schweiz hat sich dieser Einteilung vom IOM angeschlossen und definiert einen 25(OH)D Serumspiegel über 20 ng/ml als optimale Vitamin-D-Versorgung (36,37,44). Die Endocrine Society Task Force unter Holick et al. definieren einen Vitamin-D-Mangel als 25(OH)D Wert unter 20 ng/ml und eine Vitamin-D-Insuffizienz als 25(OH)D zwischen 21–29 ng/ml (39). Trotz der unterschiedlich definierten Referenzwerte herrscht Konsens darüber, dass ein Vitamin-D-Spiegel unter 20 ng/ml einem Vitamin-D-Mangel entspricht und potenziell gesundheitsgefährdend ist (42).

Die Endocrine Society Task Force, die International Osteoporosis Foundation und andere Fachgesellschaften empfehlen eine Anhebung des 25(OH)D Grenzwertes auf 30 ng/ml (39,42). Dieser Wert wurde anhand des PTH-Serumspiegels definiert, da dieser bei 25(OH)D Serumspiegeln unter 30 ng/ml zu steigen beginnt und in Folge zu einer höheren osteoklastären Knochenresorption führt (45). Bei älteren multimorbiden Personen können höhere 25(OH)D Serumspiegel notwendig sein, um intestinal genügend Kalzium aufnehmen zu können (13).

1.5.3 Risikofaktoren

1.5.3.1 Sonnenexposition und Sonnenschutz

Die Ursachen eines Vitamin-D-Mangels sind vielfältig: beispielsweise kann durch die vermehrte Verwendung von Sonnenschutzmitteln und der Abnahme der Sonnenexposition weniger Vitamin D über die Haut gebildet werden. Daher sind Menschen in westlichen Industrieländern von einer erhöhten oralen Vitamin-D-Aufnahme abhängig (13). In einer Studie von Haluza et al. mit 1500 Probanden/Probandinnen aus Österreich wurde deren Sonnenexposition erhoben. 33.7 % der Probanden/Probandinnen gaben an im letzten Jahr nie sonnengebadet zu haben. Weiters hat die Dauer und Frequenz der Sonnenexposition mit steigendem Alter abgenommen. Sportaktivitäten waren in der Umfrage der häufigste Grund für einen Aufenthalt im Freien (46). Eine gesteigerte Sonnenexposition führt allerdings zu Sonnenbränden, die in jedem Lebensalter in direkter Relation zu einem gesteigerten Risiko kutane Melanome zu entwickeln stehen (47). Dieses Risiko führt wiederum zu einer vermehrten Verwendung von Sonnenschutzmitteln und Haut-schützender-Kleidung, allerdings wird für die

Synthese von Vitamin D UV-Strahlung benötigt und stellt noch immer die Hauptversorgungsquelle mit Vitamin D dar. Der übermäßige Schutz vor Sonnenexposition kann daher einen gegenteiligen Effekt auf die Gesundheit durch die daraus entstehenden Vitamin-D-Mangel-Erscheinungen haben (48).

1.5.3.2 Umwelteinfluss

Weiters hängt die Vitamin-D-Synthese von der Luftverschmutzung, dem Breitengrad, der Jahreszeit und der Tageszeit ab. Im Winter, am frühen Morgen und späten Nachmittag wird die UVB-Strahlung durch die Ozonschicht stärker abgeschwächt. Sonnenexposition durch Glasfenster führt zu keiner Vitamin-D-Produktion, da die UVB-Strahlung vom Glas absorbiert wird (49).

1.5.3.3 Alter

Bereits 1985 haben MacLaughlin et al. herausgefunden, dass die epidermale Konzentration von 7-Dehydrocholesterol (Provitamin D₃) altersabhängig ist und sich im direkten Vergleich zu Hautproben von 8- bis 18-jährigen bei 77- bis 82-jährigen Personen um mehr als 50 % reduziert (50).

1.5.3.4 Hautpigmentierung

Personen mit stark pigmentierter Haut haben durch den erhöhten Melaniningehalt einen natürlichen Schutz gegen UV-Strahlung und haben dadurch ein höheres Risiko einen Vitamin-D-Mangel zu entwickeln (48).

1.5.3.5 Kleidungsstil

Auch in Ländern mit einer hohen Sonneneinwirkung ist die Prävalenz von Vitamin-D-Mangel vor allem unter Frauen hoch. Das ist zurückzuführen auf spezielle kulturelle Kleidungsstile wie z. B. einer Ganzkörperbedeckung der Haut (51). In der Studie von Mishal et al. in Jordanien waren die 25(OH)D Werte der Frauen, die entweder die Haut mit (Gruppe 1) oder ohne Ausnahme (Gruppe 2) von Gesicht und Händen bedeckten, signifikant niedriger als die der Männer ($p < 0.05$ für beide Gruppen) (52). Buyukuslu et al. kamen in einer Studie mit 100 Studentinnen in der Türkei zu einem ähnlichen Ergebnis: Hier betrug die Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels 55 % in der Gruppe mit Ganzkörperbekleidung und 20 % für nicht-muslimisch gekleidete Studentinnen (53).

1.5.3.6 Weitere Risikofaktoren

Weitere Ursachen sind eine ungenügende Vitaminzufuhr über die Nahrung oder Vitamin-D-Verluste z. B. durch erhöhten Abbau bei Einnahme von bestimmten Cytochrom-P450-induzierenden Medikamenten wie Barbituraten, Phenytoin und Rifampicin. Bei einer intestinalen Malabsorption wie dem Kurzdarmsyndrom kann der enterohepatische Kreislauf beeinträchtigt sein und dadurch ein Vitamin-D-Mangel entstehen. Bei Nierenversagen wird die 1α -Hydroxylierung gehemmt, da es zu erhöhten Werten von FGF23 kommt und schon ab einer Kreatinin-Clearance von weniger als 60 ml/min die $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ Serumwerte sinken (13).

1.5.4 Symptome

Das klinische Erscheinungsbild eines Vitamin-D-Mangels ist meist unspezifisch, da der Mangel kurzzeitig physiologisch kompensiert werden kann. Erste Symptome sind Muskelschmerzen, Knochenschmerzen und allgemeine Schwäche. Eine Hypokalziämie kann durch eine verminderte intestinale Resorption entstehen. In weiterer Folge führt diese über eine Erhöhung des PTHs zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus, um Kalzium durch osteoklastäre Knochenresorption zu gewinnen (13,42). Hypokalzämie, sekundärer Hyperparathyreoidismus, verminderte Knochendichte und proximal betonte Myopathie sind daher typische Symptome eines lange bestehenden Vitamin-D-Mangels. Weiters steigt durch den Vitamin-D-Mangel die Gesamtmortalität durch kardiovaskuläre Ereignisse und in selten Fällen kommt es zu einem Hypokalzämiesyndrom (13).

1.5.5 Therapie des Vitamin-D-Mangels

Bei einem Vitamin-D-Mangel wird nach Therapie der zugrundeliegenden Ursache ein Kombinationspräparat mit 400–1000 I. E. (10–25 µl) Vitamin D₃ und 500–1000 mg Kalzium verabreicht. Vom wissenschaftlichen Komitee für Ernährung der EU-Kommission werden 400 I. E. pro Tag für Personen über dem 65. Lebensjahr empfohlen, was aber nicht ausreicht, um protektiv gegen Osteoporose zu wirken (2,13). Der Dachverband Osteologie empfiehlt daher eine Vitamin D₃ Dosis von täglich 800–1000 I. E. (20–25 µl) und eine Kalziumaufnahme von insgesamt 1000 mg täglich, um das Osteoporose- und Frakturrisiko zu senken (13).

Die Initialtherapie bei Vitamin-D-Mangel ohne begleitender Niereninsuffizienz (NINS) oder Defekten der 1α -Hydroxylase sind täglich 20.000 I. E. Vitamin D₃ für

10 Tage und eine Erhaltungsdosis von 1000–2000 I. E. und 1000 mg elementares Kalzium über den Tag verteilt (13).

Da 25(OH)D mit drei Wochen eine relativ lange Halbwertszeit hat und nur sehr langsam steigt, ist die Kalziumbestimmung für den Therapieerfolg aufschlussreicher. Zusätzliche Nierenerkrankungen der Patienten/Patientinnen können zu erhöhten Kalziumwerten führen, wohingegen zu niedrige Werte auf eine Störung der Vitamin-D-Resorption hinweisen können (13). Ein fehlender Anstieg kann auf eine mangelnde Compliance oder Nebenerkrankungen wie beispielsweise eine Fettmalabsorption hinweisen. Eine weitere Ursache kann die falsche Einnahme des Präparates sein, da dieses begründet durch die Lipophilie von Vitamin D mit fetthaltigen Mahlzeiten eingenommen werden soll. (54)

Die 25(OH)D Serumwerte stabilisieren sich erst ca. 6–12 Wochen nach Beginn der Supplementation. Der 25(OH)D Serumwert steigt bei Gabe eines 25-Hydroxyvitamin-D-Präparates vier- bis fünfmal stärker als bei einem nativen Vitamin-D-Präparat. Ab einer Gabe von mehr als 10 µg täglich wird daher eine kontinuierliche Überwachung des 25(OH)D Serumwertes empfohlen (54).

Bei einer beginnenden NINS sollten ab einer Kreatinin-Clearance unter 60–65 ml/min und einem Defekt der 1 α -Hydroxylase Vitamin-D-Hormon-Analoga wie 1 α -Hydroxyvitamin D₃ oder 1,25(OH)₂D₃ gegeben werden. Bei NINS muss die Dosierung an die Kalzium- und Phosphatwerte angepasst werden. Der Therapieerfolg kann in diesem Fall auch durch die Serumwerte von PTH kontrolliert werden (13).

1.6 Lebensmittelanreicherung mit Vitamin D

In Ländern mit einer Vitamin-D-Anreicherung in Milchprodukten ist die Vitamin-D-Zufuhr höher (55) In Finnland werden seit 2003 Margarine, Milch, Buttermilch, Joghurt und Sojamilch mit Vitamin D angereichert. (56) Hirvonen et al. haben zusätzlich durch Anreicherung von Lebensmitteln ein Konzept zur optimalen Vitamin-D-Versorgung in Finnland entwickelt, das einerseits eine ausreichende Versorgung sicherstellt, andererseits eine zu hohe Vitamin-D-Aufnahme ausschließt. 7.5 µg pro Tag wurden im ersten Modell als RI (recommended intake) und 50 µg als UL (upper tolerable level) definiert. Im zweiten waren RI 40 µg und UL 250 µg täglich (56). Hirvonen et al. haben in der Studie zwei Modelle mit einer unterschiedlichen Definition des RI und UL verwendet, da die aktuellen nordischen

Empfehlungen (Modell 1) vermutlich zu niedrig sind (56). Das LI (lower intake level) sollte von allen Personen erreicht werden, damit eine Nahrungsanreicherung als effizient und ausreichend angesehen werden kann, wohingegen die Höchstgrenze (UL) der Zufuhr einer genauen Definition unterliegt. Hirvonen et al. sehen den geschätzten durchschnittlichen Bedarf (EAR = estimated average requirement) als sinnvolleren Parameter zur Definition der notwendigen Vitamin-D-Zufuhr (56). Im ersten Modell wurde angenommen, dass alle Lebensmittel, die potenziell mit Vitamin D angereichert werden können, mit 1.2–1.5 µg pro 100 kcal angereichert sind. Um die Zielwerte des zweiten Modells zu erreichen, ist eine Anreicherung von 9.2 µg pro 100 kcal notwendig. In beiden Modellen wurde die Höchstdosis (UL) nicht überschritten und alle Personen haben Vitamin-D-Serumwerte über der empfohlenen Dosis (RI) erreicht (56).

Ein anderes Anreicherungsmodell von Flynn et al. basiert auf einer ausschließlichen Aufnahme von Vitamin D durch Lebensmittel und empfiehlt eine Dosis von 1.8 µg pro 100 kcal (57). Das Modell von Rasmussen et al. bezieht auch zusätzliche Vitaminsupplementationen ein und berücksichtigt daher eine etwas kleinere Dosis von 1.5 µg pro 100 kcal (58). Mit dem Modell von Flynn et al. würden 0.3 % der Bevölkerung die Höchstgrenze (UL) überschreiten (57).

Rasmussen et al. empfiehlt eigene Studien für verschiedene Altersgruppen, da die optimale Versorgung und eventuell auch die Höchstwerte der Zufuhr variieren können (58). Die Probanden/Probandinnen der Studie von Hirvonen et al. waren zwischen 25–64 Jahre alt (56). Weiters haben Hirvonen et al. die Studie im Frühling und Herbst durchgeführt. Im Sommer sind Nahrungsergänzungsmittel sicherer, da diese häufig bei vermehrter Sonnenexposition abgesetzt werden. Eine Pausierung von angereicherten Lebensmitteln gestaltet sich hingegen schwieriger (56). Rasmussen et al. fordern eine Vitamin-D-Anreicherung von Milch und Margarine, um eine ausreichende flächendeckende Vitamin-D-Versorgung in Dänemark zu gewährleisten (58).

Die Lebensmittelanreicherung in Finnland hat die 25(OH)D Serumwerte der Bevölkerung im Durchschnitt um 20.4 % erhöht ($p = 0.0015$). Allerdings haben trotz dieses Anreicherungskonzeptes mit 0.5 µg/100 g in Milch und 10 µg/100g in Margarine 29 % der jungen finnischen Männer im Winter einen Vitamin-D-Mangel mit 25(OH)D Serumwerten unter 8 ng/ml und 73.8 % Serumwerte unter 15 ng/ml, da der Effekt vom individuellen Milchkonsum abhängig ist ($p = 0.011$) (59).

1.7 Toxizität

Eine Vitamin-D-Intoxikation ist durch eine endogene Synthese nicht möglich, da sich Calcitriol bei zu intensiver Sonneneinstrahlung selbst reguliert und inaktiviert. Eine Intoxikation kann daher nur durch eine hochdosierte Supplementation entstehen (60,61). Ein allgemein gültiger Grenzwert für eine akut toxische Dosis konnte bisher nicht festgelegt werden, da das Ansprechen auf Supplementationspräparate individuell unterschiedlich ist und sogar einmalige Dosen von 200.000 I. E. (5.000 µg) gut vertragen werden können (62).

Die Grenzwerte der tolerierbaren täglichen Dosis (Tolerable Upper Intake Level) wurde von der EFSA und dem IOM wie folgt festgelegt (40):

- 25 µg (1.000 I. E.) für Säuglinge (0–12 Monate)
- 50 µg (2.000 I. E.) für Kinder (1–10 Jahre)
- 100 µg (4.000 I. E.) für Jugendliche (11–17 Jahre)
- 100 µg (4.000 I. E.) für Erwachsene (40)

Eine tägliche Einnahme von 250 µg (10.000 I. E.) Cholecalciferol über einen längeren Zeitraum wird in Suppletionsstudien als unbedenklich eingestuft. Ab einem 25(OH)D Serumspiegel von über 150 ng/ml kommt es zu den ersten Symptomen einer Vitamin-D-Intoxikation.

1.7.1 Ursachen

Die meisten Fälle einer Vitamin-D-Intoxikation beruhen auf einer langfristigen, unbeabsichtigten Einnahme von mehr als 1.000 µg (40.000 I. E.) pro Tag (42,61,63). Weiters kann eine falsche Verschreibung, aber auch eine fehlerhafte Erzeugung/Beschriftung mit zu hohen Konzentrationen in den Produkten ein Auslöser sein (63–66).

1.7.1.1 CYP24A1 Mutation

Durch Mutationen von CYP24A1 (biochemische Kodierung für die 24-Hydroxylase), wird der Abbau von Calcitriol beeinflusst. Die routinemäßige Gabe von Vitamin D als Prophylaxe von Rachitis kann bei Kindern mit homozygoter CYP24A1 Mutation zu schweren Nebenwirkungen führen (67).

Der Zusammenhang von einem erhöhten Auftreten der Idiopathischen Infantilen Hyperkalzämie (IIH), auch Lightwood-Syndrom genannt, in Kombination mit einer

Vitamin-D-Gabe wurde schon 1956 von Rhaney et al. in Großbritannien beschrieben (68). Bei der Infantilen Hyperkalzämie kann es zu Entwicklungsstörungen, Polyurie, Muskelhypotonie, und einer Hyperkalziämie mit Serumwerten von ca. 4 mmol/l kommen. PTH ist zumeist erniedrigt oder nicht nachweisbar und 1,25(OH)₂D₃ im Normbereich (bzw. damit inadäquat hoch). Die Hyperkalziämie führt in weiterer Folge häufig zu einer Nephrokalzinose (69).

Einmalige Vitamin-D-Gaben mit hohen Dosen von mehr als 300.000–600.000 I. E. wurden in der DDR verabreicht (70). Auch in diesen Gebieten wurde von Säuglingen mit Vitamin-D-Intoxikation berichtet (71).

Somit können Kinder mit einer CYP24A1 Mutation und der damit verbundenen erhöhten Sensitivität gegenüber Vitamin-D-Gaben bereits bei niedrigen Dosierungen eine IIH entwickeln. Daher sollte die Möglichkeit einer IIH bei entsprechender Symptomatik nach Gabe einer Rachitisprophylaxe bedacht werden (67).

1.7.2 Symptome

Die Symptome einer Vitamin-D-Intoxikation können bei extrem hohen Vitamin D Dosen auftreten und sind vor allem durch die entstehende Hyperkalzämie bedingt:

- Gastrointestinal: Nausea, Emesis, Gewichtsverlust (40)
- Neurologisch: Lethargie, Kopfschmerzen, Schwindel, Hyporeflexie (62)
- Renal: Polyurie, Polydipsie, Hyperkalziurie, Nephrokalzinose mit folgender NINS (62,72)
- Kardiovaskulär: Hypertonus, eventuell Herzrhythmusstörungen mit verkürzter QT-Zeit (62)
- Muskuloskelettal: Schwächegefühl, Arthralgie, Knochenschmerzen (73)
- Ophthalmologisch: Hornhautdegeneration, konjunktivale und sklerale Kalziumablagerungen, Papillenödem, Optikusatrophy (74)

Im Laborbefund finden sich stark erhöhte 25(OH)D Serumspiegel. Das Gesamt-1,25(OH)₂D ist normal oder nur leicht erhöht, wohingegen die freien 1,25(OH)₂D Serumwerte sehr hoch sind (62). Auch die Gabe von lang wirksamen aktiven Präparaten wie beispielsweise Dihydroxycholesterol kann zu schweren Hyperkalzämien führen. Obwohl Dihydroxycholesterol nach dem Absetzen eine Plasmaeliminationshalbwertszeit von 16–18 Stunden besitzt, kann die Wirkung mehrere Wochen fortbestehen (75,76). Eine weitere seltene Nebenwirkung von zu

hoch dosierten Vitamin-D-Präparaten sind reversible normochrome Anämien mit unspezifischen Knochenmarksveränderungen (77).

1.7.3 Therapie

Zu den Sofortmaßnahmen nach einer Vitamin-D-Intoxikation zählen die Unterbrechung der Vitamin-D-Zufuhr, kalziumarme Nahrung und vermehrte Flüssigkeitszufuhr mittels intravenösen NaCl-Infusionen in Kombination mit Furosemid. Die Hyperkalzämie sollte frühzeitig mit Zoledronat behandelt werden, das durch eine Adaption der Knochenresorption zu einer schnelleren Normalisierung des erhöhten Kalziumspiegels als Kortikosteroide führt und daher bei Vitamin-D-Intoxikationen frühzeitig verabreicht werden sollte (78,79). Da Digitalispräparate zu Arrhythmien führen können, sollten diese nicht gegen kardiovaskuläre Intoxikationssymptome gegeben werden (73).

Autoimmunthyreopathien (AITD)

1.8 Geschlechtsabhängige Unterschiede

Die Gesamtprävalenz einer Hashimoto Thyreoiditis (HT) und eines Morbus Basedow (MB) wird auf ca. 5 % geschätzt (80,81), wobei eine HT wesentlich häufiger auftritt als ein MB. Auch Mischformen kommen vor. Frauen erkranken fünf- bis zehnmal häufiger an AITDs als Männer. Dieser starke geschlechterspezifische Unterschied konnte noch nicht vollständig erklärt werden (11). Eine pathologische Schilddrüsenfunktion betrifft ca. 7–9 % der Frauen und 1–2 % der Männer (Canaris et al., 2000).

Nach einer Schwangerschaft gibt es die Sonderform einer postpartalen Thyreoiditis. Diese resultiert häufig in einer manifesten Autoimmunhypothyreose und ist daher ein Risikofaktor für die Entstehung eines MB. In dieser Phase verdreifacht sich das Risiko für die Entstehung eines MB (82,83).

1.8.1 Fetale Mikrochimerismen

Eine mögliche Erklärung für die häufigere Erkrankung von Frauen sind fetale Mikrochimerismen. Zu Beginn der Schwangerschaft führen maternale T-Zellen zu einer Abnahme von zirkulierenden Schilddrüsenantikörpern, damit eine Abstoßung des Fötus bei fetalen Alloantigenen verhindert wird. Im ersten Trimester kommt es zu einer Übertragung von fetalen Zellen in die maternale Zirkulation. Diese Zellen können sich auf diesem Weg in maternalen Geweben festsetzen und zu fetalen Mikrochimerismen führen. Die maternale Immunantwort gegen diese fetalen Mikrochimerismen kann Autoimmunerkrankungen auslösen. Die fetalen Mikrochimerismen können im Blut und im Schilddrüsen Gewebe von Frauen mit HT und MB nachgewiesen werden und zählen zu den Risikofaktoren für die Entstehung von AITDs (84,85).

1.8.2 Skewed X-chromosome inactivation

Einen weiteren Einfluss auf die Entstehung von AITDs hat die Inaktivierung des X-Chromosoms. Physiologischerweise wird eines der beiden X-Chromosome der Frau während der Blastozystenphase inaktiviert. Dieser Vorgang erfolgt zufällig und führt zu einem Gleichgewicht an maternalen und paternalen X-Chromosomen. In manchen Fällen wird ein X-Chromosom häufiger inaktiviert als das andere, was zu einer ungleichen Verteilung der maternalen oder paternalen X-Chromosomen in

den Zellen führt. Wenn selektiv das gleiche X-Chromosom in mehr als 80 % der Zellen inaktiviert wird, spricht man von einer „skewed X-chromosome inactivation“. Diese asymmetrische X-Chromosomen-Inaktivierung kann zu einer pathologischen Immuntoleranz und in weiterer Folge zu vermehrtem Auftreten von Autoimmunerkrankungen wie AITDs führen (86–88).

1.8.3 Antikörper

Menschen mit Autoimmunthyreopathien produzieren Schilddrüsenautoantikörper und zeigen häufig eine Atrophie der Schilddrüse mit diffuser lymphozytärer Infiltration (89,90). Typisch für die HT ist das Vorkommen von Thyreoperoxidase-Antikörpern (TPO-AK) und Thyreoglobulin-Antikörpern (Tg-AK). Bei MB kommen charakteristischerweise Antikörper gegen den Thyreotropin-Rezeptor vor (11).

Allerdings ist eine strikte Trennung nicht möglich, da bei ca. 70 % der MB Patienten/Patientinnen TPO-AK und Tg-AK nachgewiesen werden können und Thyreotropin-Rezeptor-Autoantikörper (TRAK) auch bei manchen Patienten/Patientinnen mit HT vorkommen (11). Von den Patienten/Patientinnen mit TPO-AK erkranken schätzungsweise 2.5 % pro Jahr an einer manifesten Hypothyreose (91). Wenn zusätzlich zu den TPO-AK die TSH-Werte erhöht sind, steigt die Wahrscheinlichkeit auf eine manifeste Hypothyreose bereits auf 4.5 % pro Jahr (92).

Pendrin-AK sind ein weiterer Faktor für die Entstehung von Autoimmunthyreopathien. Pendrin transportiert Jod von der apikalen Membran in das Lumen der Thyreozyten. Veränderungen der Pendrin-Sequenz stehen in Zusammenhang mit dem Entstehen von Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse (93). Pendrin-AK konnten in einer Studie von Yoshida et al. bei 97.5 % der Patienten/Patientinnen mit HT und bei 74 % mit MB nachgewiesen werden. In der Kontrollgruppe hatte ausnahmslos kein Proband/keine Probandin Pendrin-AK (94).

1.9 Hashimoto Thyreoiditis

Die Hashimoto Thyreoiditis ist von ihrer Form her eine „primäre“ Hypothyreose, bei der die Hormonproduktion in der Schilddrüse selbst nicht ausreichend durchgeführt werden kann, die zentrale Steuerung über Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen aber intakt ist (95).

1.9.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der HT ist in Ländern mit unzureichender Jodzufuhr (wie z. B. in den USA) aber auch übermäßiger Jodzufuhr wie z. B. in Japan erhöht (89). Bei den betroffenen Patienten/Patientinnen ist das Auftreten von weiteren Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise Morbus Addison, Diabetes mellitus Typ 1 oder perniziöse Anämie möglich (95).

1.9.2 Pathophysiologie

Bei der HT führt eine chronische lymphozytäre Infiltration (immunogen über Antikörper (TPO-AK und Tg-AK) vermittelt) über Jahre zur Zerstörung von Thyreozyten. Dieser Entzündungsprozess bleibt meist unentdeckt, da er symptomlos verläuft, obwohl die TPO-AK oft ab dem Beginn der Erkrankung nachweisbar sind (95).

1.9.3 Diagnostik

Die Hashimoto Thyreoiditis kann in fortgeschrittenen Stadien im Labor durch folgende Parameter nachgewiesen werden (95):

- Manifeste Hypothyreose: TSH ↑, fT₃ und fT₄ ↓ (95)
- Latente Hypothyreose: TSH ↑, fT₃ und fT₄ normal (95)
- TPO-AK: meist nachweisbar
- Schwere Hypothyreose: zusätzlich Kreatinphosphokinase ↑, Cholesterin ↑, Nierenretentionsparameter ↑ (95)

Das Vollbild einer primären Hypothyreose ist eine Blickdiagnose mit Hautblässe, reduzierter Mimik, teigiger Haut und einem müden Aussehen (95).

Durch sonographische Kontrolluntersuchungen, bei denen man oft eine diffuse Echoarmut der Schilddrüse entdecken kann, wird die Diagnose manchmal zufällig gestellt. Die Schilddrüse wirkt bei fortgeschrittener Entzündung klein und vernarbt, es gibt aber auch hypertrophe Formen (95). Häufig kann es auch zu Knotenbildungen, selten zu Schilddrüsenkarzinomen kommen.

1.9.4 Symptome

Bei Erwachsenen entwickeln sich die Symptome einer primären Hypothyreose schleichend über einen oft sehr langen Zeitraum (95).

Mögliche Symptome inkludieren:

- Allgemeinbefinden: Schwäche, Müdigkeit, Abfall der Leistungsfähigkeit (95)
- Metabolisch: Gewichtsverlust oder Gewichtszunahme (95)
- Kardial: Myxödemherz bestehend aus Bradykardie, Herzvergrößerung mit Insuffizienzzeichen, die auf Digitalispräparate keine Besserung zeigen, und einer Niedervoltage im EKG (95)
- Gastrointestinal: Obstipation (95)
- Neuropsychiatrisch: Müdigkeit, Schläfrigkeit, verminderte Gedächtnisleistung, Antriebs- und Denkschwäche, event. psychotische Ausprägungen (95)
- Geschlechtsspezifisch:
 - Frauen: Menstruationsstörungen (95)
 - Männer: Libido- und Potenzstörungen (95)
- Muskuloskeletal: Muskelkrämpfe, Myotonien (95)
- Haut: Myxödem, trockene und spröde Haut und Haare (95)
- HNO: vergrößerte Zunge (95)

1.9.5 Therapie

Die Hypothyreose wird mit L-Thyroxin behandelt. Die Substitutionstherapie mit L-Thyroxin besteht in einer Initialdosis von täglich 25-50 µg und steigert sich alle 1–2 Wochen bis zu einer Enddosierung von etwa 1.6 µg/kg Körpergewicht, üblicherweise 75–150 µg. TSH sollte dabei nie vollständig supprimiert sein. Eine zu hohe Initialdosis kann zu pektangiösen Beschwerden und Herzrhythmusstörungen führen. Wenn eine primäre Hypothyreose lange unbehandelt bleibt kann eine Hypercholesterinämie zu einer Arteriosklerose führen (95).

1.9.6 Differentialdiagnose - Syndrom des niedrigen T₃

Das Syndrom des niedrigen T₃ beschreibt eine Herunterregulierung der Schilddrüsenhormonachse bei schwerkranken Patienten/Patientinnen. Hierbei ist das TSH normal hoch, während nur der fT₃-Spiegel zu niedrig ist. fT₄ ist meist auch normal oder leicht erniedrigt. Dieses Syndrom hat keinen Krankheitswert und soll auch nicht behandelt werden (95).

1.9.7 Komplikation – Myxödemkoma

Die schwerste und mit einer hohen Letalität assoziierte Form der primären Hypothyreose ist das Myxödemkoma. Bei einem Myxödem-Koma muss L-Thyroxin in einer Dosis von 500 µg in den ersten 24 Stunden verabreicht und mit

100 µg/24 Stunden fortgeführt werden. Zusätzlich sind Glukokortikoide und intensivmedizinische symptomatische Maßnahmen erforderlich (95).

1.9.8 Hypothyreose bei Neugeborenen

Eine primäre Hypothyreose kann bei 1:4.000 Neugeborenen vorkommen, wobei hier eine fehlende Schilddrüsenanlage der häufigste Grund der Hypothyreose ist. Ohne eine ausreichende Therapie führt die Hypothyreose bei Neugeborenen zum Kretinismus, einer schwerwiegenden Entwicklungsverzögerung. Daher wird in den ersten Lebenstagen routinemäßig ein TSH-Screening bei allen Neugeborenen durchgeführt. Die Diagnose einer primären Hypothyreose bei Kindern ist eine Blickdiagnose, die durch eine ausdruckslose Mimik, Makroglossie und einer tief sitzenden Nasenwurzel charakterisiert ist (95).

1.10 Morbus Basedow

1.10.1 Epidemiologie

Bei ca. 60–80 % aller Hyperthyreosen handelt es sich um eine Immunhyperthyreose vom Typ Morbus Basedow (MB). Die Prävalenz von MB bei Frauen beträgt 2 %. Die Erkrankung manifestiert sich üblicherweise zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr (83).

1.10.2 Ätiologie

Die Ätiologie von Autoimmunthyreopathien ist multifaktoriell und wird u.a. von genetischen Faktoren beeinflusst (96). Eine Konkordanz von ca. 20 % konnte bei eineiigen Zwillingen für MB festgestellt werden (97). Polymorphismen von HLA-DR3, DQA1*0501, des TSH-Rezeptors und immunregulatorische Gene CTLA-4, CD25, PTPN22, FCRL3 und CD226 sind mit dem Auftreten von MB assoziiert (83). Weiters wird eine hohe Jodaufnahme mit dem Auftreten von Hyperthyreosen assoziiert (83). Medikamente und frühere Infektionen wie beispielsweise mit *Yersinia enterocolitica* haben einen Einfluss auf die Entstehung von AITDs (98,99).

1.10.3 Pathophysiologie

TRAK wirken stimulierend auf die Schilddrüsenhormonproduktion durch Bindung an den TSH-Rezeptor der Thyreozyten und führen damit zu einer Hyperthyreose. TRAK gehören zur übergeordneten Gruppe der Thyreoidea-stimulierenden Immunglobuline und werden in der Schilddrüse, im Knochenmark und in den Lymphknoten gebildet. TRAK stimulieren den TSH-Rezeptor länger als das

physiologische TSH. Durch den negativen Feedback-Mechanismus der gebildeten peripheren Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 wird vom Hypothalamus weniger TRH und in Folge vom Hypophysenvorderlappen weniger TSH gebildet, allerdings regen die TSH-Rezeptor-Autoantikörper weiterhin die Sekretion von T_3 und T_4 an (entkoppeltes Feedback) (83,100).

1.10.4 Klinik

Allgemeine unspezifische Symptome einer Hyperthyreose (83):

- Vegetative Symptome durch eine indirekte sympathomimetische Wirkung ausgelöst durch eine gesteigerte Sensibilität auf Katecholamine: Kälte- oder Hitzegefühl, Tremor, Schwitzen (warme, feuchte Haut) (83)
- Kardial: Tachykarde Herzrhythmusstörung, insbesondere Vorhofflimmern, Palpitationen, Stenokardien aufgrund des erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauchs (83)
- Neuropsychiatrisch: psychomotorische Unruhe und Reizbarkeit, Hyperaktivität, Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen und rasche Ermüdbarkeit (83)
- Gastrointestinal: Diarrhoe (83)
- Metabolisch: Gewichtsabnahme trotz gesteigertem Hungergefühl, pathologische Glucosetoleranz, gelegentlich auch Gewichtszunahme (83)
- Gynäkologisch: Oligomenorrhö, Libidoverlust (83)

Typisch für MB ist die Merseburg Trias (100):

- Endokrine Orbitopathie mit einem Exophthalmus: bei 50 % der Patienten/Patientinnen nachweisbar (100)
- Struma diffusa: nicht obligat, bei übermäßiger Vaskularisation kann ein Schwirren fühlbar und auskultierbar sein (100)
- Tachykardie (101)

1.10.5 Differentialdiagnose

Eine Differentialdiagnose von MB ist die Schilddrüsenautonomie. Die Merseburg Trias ist charakteristisch für MB und kommt bei der Schilddrüsenautonomie nicht vor (100).

1.10.6 Diagnostik

Meist kann man durch die Symptomatik der Hyperthyreose in Kombination mit der Merseburg Trias bereits auf eine Immunhyperthyreose schließen. Weiters sind in der Eigenanamnese oder familiär häufig bereits Autoimmunerkrankungen bekannt (83).

Zur Diagnostik einer Hyperthyreose müssen die Schilddrüsenparameter fT_3 , fT_4 , TSH sowie bei Verdacht auf eine immunogene Genese die relevanten Antikörper bestimmt werden. Folgende Labor-Konstellationen sind typisch für MB (100):

- Manifeste Hyperthyreose: TSH basal ↓, fT_3 ↑ und/oder fT_4 ↑ (100)
- Latente Hyperthyreose: TSH basal ↓, fT_3 und fT_4 normal (100)
- TRAK-AK in 80–90 % positiv (100)
- TPO-AK in etwa 70 % nachweisbar (100)
- Tg-AK in etwa 20 % der Fälle nachweisbar (100)

Positive Antikörperbefunde sind aber nicht zwingend notwendig, so kann auch bei negativem Befund ein Morbus Basedow vorliegen. Bei normalen TSH, fT_3 und fT_4 kann eine Hyperthyreose allerdings ausgeschlossen werden (83,100).

In der sonographischen Untersuchung der Schilddrüse ist typischerweise ein diffuses, echoarmes Muster mit einer vermehrten Vaskularisation und Vergrößerung des Schilddrüsenorgans zu sehen. Zusätzlich besteht die Möglichkeit einer Schilddrüsenszintigraphie mit Radioisotopen (in erster Linie mit dem kurzlebigen Technetium (^{99m}Tc)), die eine diffuse, hohe Radionuklidaufnahme zeigt und die Immunhyperthyreose von anderen Schilddrüsenerkrankungen abgrenzt (83).

1.10.7 Therapie

Die Immunhyperthyreose kann entweder medikamentös mit Thyreostatika, operativ oder mit einer Radiojodtherapie behandelt werden. Rezidive werden meist thyreoablativ mittels operativer Thyreoidektomie oder Radiojodtherapie behandelt (100).

1.10.7.1 Medikamentöse Therapie

Eine thyreostatische Therapie, z.B. mit Thiamazol, Propylthiouracil oder Carbimazol über 12–24 Monate führt bei ca. 50 % der Patienten/Patientinnen zu einer Remission (100).

1.10.7.2 Thyreoidektomie

Vor thyreoablativen Maßnahmen muss mithilfe von Thyreostatika eine euthyreote Stoffwechsellage hergestellt werden. Eine mögliche Operationsmethode bei Immunthyreopathie ist die totale beidseitige Thyreoidektomie. Indikationen dafür sind große Strumen, junge Patienten/Patientinnen, zusätzliche abklärungsbedürftige Knoten und bei Bedarf eines raschen Wirkeintritts wie beispielsweise bei thyreostatikainduzierter Agranulozytose, thyreotoxischer Krise oder dringendem Kinderwunsch. Die sofortige postoperative Substitution von L-Thyroxin ist obligat (100).

Bei einer partiellen bzw. subtotalen Thyreoidektomie wird ein Restgewebe von ca. 4 g belassen, es besteht dann aber in weiterer Folge die Gefahr, erneut eine Hyperthyreose zu entwickeln. Zur rechtzeitigen Erkennung dieser Komplikation sind jährliche Kontrollen der Schilddrüsenparameter anzuraten (100).

1.10.7.3 Radiojodtherapie

Eine Radiojodtherapie ist bei einer kleinen Schilddrüse und/oder erhöhtem Operationsrisiko zu empfehlen. Die Wirkung dieser Therapieform nimmt über 2–3 Monate lang kontinuierlich zu (100).

Kontraindikationen für eine Radiojodtherapie sind eine floride Hyperthyreose, Schwangerschaft oder Stillzeit. Die endokrine Orbitopathie stellt eine relative Kontraindikation dar, da es unter Radiojodtherapie zu einer Verschlechterung kommen kann und deshalb in diesem Fall die operative Therapie bevorzugt empfohlen wird. Auch durch die Radiojodtherapie entsteht üblicherweise eine Hypothyreose, daher sind engmaschige Kontrollen der Schilddrüsenfunktion durchzuführen (100).

1.11 Komplikation – Thyreotoxische Krise

Eine hyperthyreote Stoffwechsellage kann bei Entgleisung in eine thyreotoxische Krise führen, beispielsweise durch externe Jodexposition (jodhaltige Kontrastmittel, Medikamente) oder bei Operationen bei Patienten/Patientinnen, die präoperativ hyperthyreot waren. Weitere mögliche Auslöser sind akute Erkrankungen wie beispielsweise Insult, diabetische Ketoazidose oder Infektionen. Um diese Komplikationen bei Operationen zu vermeiden, muss präoperativ eine thyreostatische Therapie zur Herstellung einer euthyreoten Funktionslage erfolgen

(83,100). Die thyreotoxische Krise ist zwar selten, aber lebensbedrohlich mit einer Letalität von 30–50 % (83).

Symptome einer thyreotoxischen Krise sind Fieber bis zu 41° Grad Celsius, eine Herzfrequenz mit 140–160 Schlägen pro Minute, Emesis, Ikterus und Diarrhö. Durch die ZNS Beteiligung kann es weiters zu Delir, Krampfanfällen und bis zum thyreotoxischen Koma kommen (100).

1.11.1 Behandlung

Unter intensivmedizinischer Überwachung wird das Thyreostatikum Propylthiouracil (500–1.000 mg Initialdosis, danach 250 mg alle vier Stunden) verabreicht, um die Hormonsynthese und die Schilddrüsenhormonkonversion von T₄ zu T₃ zu hemmen. Alternativ kann Thiamazol parenteral (60–120 mg, 1x täglich) oder Methimazol (30 mg, alle 12 Stunden) gegeben werden. Um die Hormonausschüttung zu hemmen, wird stabiles Jod ein bis zwei Stunden nach der ersten Dosis des Thyreostatikums verabreicht (83). Die Verabreichung von Jod ist bei jodinduzierter Krise kontraindiziert. In diesem Fall wird Lithiumchlorid (1.500 mg pro Tag intravenös) verabreicht oder eine totale beidseitige Thyreoidektomie durchgeführt (83).

Die Herzfrequenz wird mit β -Blockern gehemmt. Dafür ist Propanolol aufgrund der unselektiven Wirkung am besten geeignet (40–120 mg täglich peroral, alle 4 Stunden oder 2 mg intravenös, alle 4 Stunden), da es zusätzlich die Schilddrüsenhormonkonversion hemmt (83).

Glukokortikoide sollten substituiert werden, da durch die thyreotoxische Krise eine relative Nebennierenrinden-Insuffizienz entstehen kann (z. B. Hydrocortison 300 mg intravenös als Bolus, danach 100 mg alle 8 Stunden). Weitere therapeutische Maßnahmen sind Flüssigkeits- und Elektrolytersatz, physikalische Temperatursenkungen und bei infektiöser Genese eine antibiotische Therapie (83,100).

Bei fehlendem Ansprechen auf die Therapien kann mittels Plasmapherese der T₃ und T₄ Spiegel gesenkt werden, um einen operativen Eingriff zu ermöglichen. In den ersten 48 Stunden der thyreotoxischen Krise kann eine totale Thyreoidektomie die überschießende Produktion von T₃ und T₄ frühzeitig unterbinden (83,100).

Material und Methoden

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist mittels Literaturrecherche den Zusammenhang zwischen einem Vitamin-D-Mangel und dem Auftreten von Autoimmunthyreopathien wie HT und MB zu evaluieren. Dafür wurden PubMed, Medline, GoogleScholar, fachspezifische Journals und Lehrbücher verwendet.

Resultate

1.12 Vitamin-D-Status der österreichischen Bevölkerung

Das Institut für Ernährungswissenschaften der Universität Wien publiziert regelmäßige Erhebungen des Ernährungszustandes der Österreicher und Österreicherinnen. 2012 wurden die Daten von 980 Personen zwischen dem 6. und 80. Lebensjahr gesammelt (102). Da die D-A-CH Referenzwerte von 2012 nur bei fehlender endogener Synthese verwendet werden können, wurden in der Auswertung von 2012 die Referenzwerte von 2008 verwendet (36,37,102).

1.12.1 Kinder zwischen dem 7. und 14. Lebensjahr

Bei den Kindern hatten 62 % der Mädchen und 56 % der Buben einen zu niedrigen Vitamin-D-Status mit 25(OH)D Serumwerten unter 20 ng/ml (50 nmol/l). (102) Am niedrigsten waren die 25(OH)D Serumwerte in der Gruppe der 13- bis 14-jährigen Mädchen mit einem Mittelwert von 16 ng/ml (40 nmol/l) (51).

Mädchen			
	7–9 Jahre	10–12 Jahre	13–14 Jahre
nmol/l	48 [41; 56]	51 [43; 58]	41 [34; 49]
ng/ml	19 [16; 22]	20 [17; 23]	17 [14; 19]
Buben			
	7–9 Jahre	10–12 Jahre	13–14 Jahre
nmol/l	47 [40; 53]	51 [45; 56]	53 [41; 65]
ng/ml	19 [16; 21]	20 [18; 23]	21 [16; 26]

Tabelle 1: 25(OH)D Werte von 2012 der 7- bis 14-jährigen (102)

Mädchen				
	7–9 Jahre	10–12 Jahre	13–14 Jahre	D-A-CH Empfehlung
µg	1.7 [1.3; 2.1]	1.2 [1.1; 1.4]	1.8 [0.6; 3.0]	5
I. E.	68 [52; 84]	48 [44; 56]	72 [24; 120]	200
Buben				
	7–9 Jahre	10–12 Jahre	13–14 Jahre	D-A-CH Empfehlung
µg	2.1 [1.6; 2.6]	1.5 [1.3; 1.6]	1.4 [0.9; 1.9]	5
I. E.	84 [64; 104]	60 [52; 64]	56 [36; 76]	200

Tabelle 2: Vitamin-D-Aufnahme in µg und I. E. von 2012 (36,102)

1.12.2 Personen zwischen dem 18. und 65. Lebensjahr

Kudlacek et al. haben 2003 Daten zum Vitamin-D-Status und der Zufuhr in Österreich von 648 Frauen und 400 Männern zwischen dem 21. und 76. Lebensjahr erhoben. 271 Probanden/Probandinnen (26 %), 30 % der Frauen und 23 % der Männer, hatten einen schweren Vitamin D Mangel (25(OH)D Serumwerte unter 12 ng/ml). Die Serumwerte von 25(OH)D standen in negativem Zusammenhang mit dem Alter der Frauen ($r = -0.11$; $p < 0.05$). Eine altersabhängige Zunahme an PTH konnte bei Frauen ($r = 0.14$) und Männern ($r = 0.19$) festgestellt werden ($p < 0.001$) (103).

Im Ernährungsbericht von 2012 hatten 14 % der 18- bis 65-jährigen 25(OH)D Werte unter 10 ng/ml (25 nmol/l) und 24 % Werte zwischen 10 und 20 ng/ml (25 und 50 nmol/l) (102).

Frauen			
	18–24 Jahre	25–50 Jahre	51–64 Jahre
nmol/l	62 [48; 76]	58 [52; 64]	74 [63; 86]
ng/ml	25 [19; 30]	23 [21; 25]	30 [25; 34]
Männer			
	18–24 Jahre	25–50 Jahre	51–64 Jahre
nmol/l	68 [53; 84]	59 [53; 65]	61 [53; 70]
ng/ml	27 [21; 33]	23 [21; 26]	25 [21; 28]

Tabelle 3: 25(OH)D Werte von 2012 der 18- bis 64-jährigen (102)

Ca. 82 % der Frauen und 88 % der Männer zwischen dem 18. und 65. Lebensjahr haben zu wenig Vitamin D über die Nahrung zugeführt. Der geschlechtsabhängige Unterschied der durchschnittlichen Vitamin-D-Aufnahme zwischen den Frauen mit 2.6 µg (104 I. E.) und Männern mit 3.9 µg (156 I. E.) täglich ist statistisch signifikant ($p < 0.001$) (36,102).

Frauen				
	18–24 Jahre	25–50 Jahre	51–64 Jahre	D-A-CH Empfehlung
µg	2.0 [1.4; 2.6]	2.8 [2.1; 3.5]	2.7 [2.2; 3.2]	5
I. E.	80 [56; 104]	112 [84; 140]	108 [88; 128]	200
Männer				
	18–24 Jahre	25–50 Jahre	51–64 Jahre	D-A-CH Empfehlung

µg	4.0 [2.1; 6.0]	3.6 [2.6; 4.5]	4.6 [2.9; 6.4]	5
I. E.	160 [84; 240]	144[104; 180]	184 [116; 256]	200

Tabelle 4: Vitamin-D-Aufnahme in µg und I. E. von 2012 (36,102)

In der Datenerhebung von Kudlacek et al. betrug der Mittelwert der Tageszufuhr an Vitamin D 2.53 µg (101 I. E.), womit die Vitamin-D-Zufuhr deutlich unter der empfohlenen Tageszufuhr liegt (103).

1.12.3 Personen über dem 65. Lebensjahr

64 % der Frauen und 63.5 % der Männer über dem 65. Lebensjahr hatten 25(OH)D Werte unter 20 ng/ml (50 nmol/l), 20 % sogar unter 10 ng/ml (25 nmol/l). Beim Vergleich des Ernährungsberichtes von 1998 und 2012 fällt auf, dass 1998 80 % der Personen über dem 65. Lebensjahr zu niedrige 25(OH)D Werte hatten, wohingegen 2012 nur 20 % deutlich verminderte Werte aufwiesen (102).

Es bestehen geographische Unterschiede des Vitamin-D-Status von Personen über dem 65. Lebensjahr. In Westösterreich sind die 25(OH)D Werte mit 23.59 ng/ml (58.98 nmol/l) signifikant ($p < 0.01$) höher als in Ostösterreich mit 16.30 ng/ml (40.76 nmol/l) bei gleicher Vitamin-D-Zufuhr (Ostösterreich: 3.0 µg/Tag (120 I. E.), Westösterreich: 3.6 µg/Tag (144 I. E.) (102).

	Frauen	Männer
	65–80 Jahre	65–80 Jahre
nmol/l	47 [42; 52]	45 [39; 51]
ng/mL	19 [17; 21]	18 [16; 20]

Tabelle 5: 25(OH)D Werte von 2012 der 65- bis 80-jährigen nach Geschlecht (102)

Die empfohlene Vitamin-D-Zufuhrmenge von täglich 10 µg (400 I. E.) konnte von 95 % der Männer und 97 % der Frauen über dem 65. Lebensjahr nicht erreicht werden (102).

	Frauen	Männer	
	65–80 Jahre	65–80 Jahre	D-A-CH Empfehlung
µg	3.2 [2.5; 3.8]	3.9 [2.9; 5.0]	10
I. E.	128 [100; 152]	156 [116; 200]	400

Tabelle 6: Vitamin-D-Aufnahme in µg und I. E. von 2012 (36,102)

1.13 Korrelation zwischen den 25(OH)D Serumwerten und AITDs

Einige Studien haben den Zusammenhang zwischen einem Vitamin-D-Mangel und dem Auftreten von AITDs wie HT und MB untersucht, dafür wurden die 25(OH)D Serumwerte der Patienten/Patientinnen und einer Kontrollgruppe gemessen und statistisch ausgewertet. In der Studie von Tamer et al. hatten 92 % der Patienten/Patientinnen mit HT 25(OH)D Serumwerte unter 30 ng/ml, wohingegen nur 63 % der gesunden Probanden/Probandinnen unter diesem Wert lagen ($p < 0.0001$). 25(OH)D Serumwerte unter 30 ng/ml kamen in der HT Gruppe bei manifester (94 %) und subklinischer (98 %) Hypothyreose am häufigsten und insignifikant seltener bei euthyreoter Schilddrüsenfunktion (57 von 66; 86 %) vor ($p = 0.083$) (104).

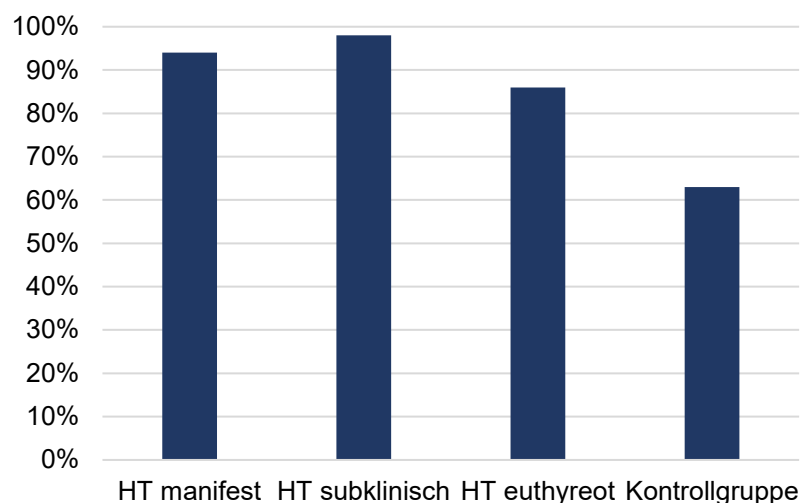


Abbildung 4: Prozentueller Anteil innerhalb der Subgruppen mit 25(OH)D Serumwerten unter 30 ng/ml (104)

In der Studie von Kivity et al. hatten Patienten/Patientinnen mit AITDs (36/50) im Vergleich zu gesunden Probanden/Probandinnen (30/98) signifikant häufiger 25(OH)D₃ Werte unter 10 ng/ml (72 % vs. 30 %; $p < 0.001$). Auch die Gruppe mit non-AITDs hatte weniger häufig 25(OH)D₃ Werte unter 10 ng/ml als die Gruppe mit HT (52 % vs. 79 %; $p < 0.05$) und die Gruppe mit MB (52% vs. 64%; $p = 0.40$) (105).

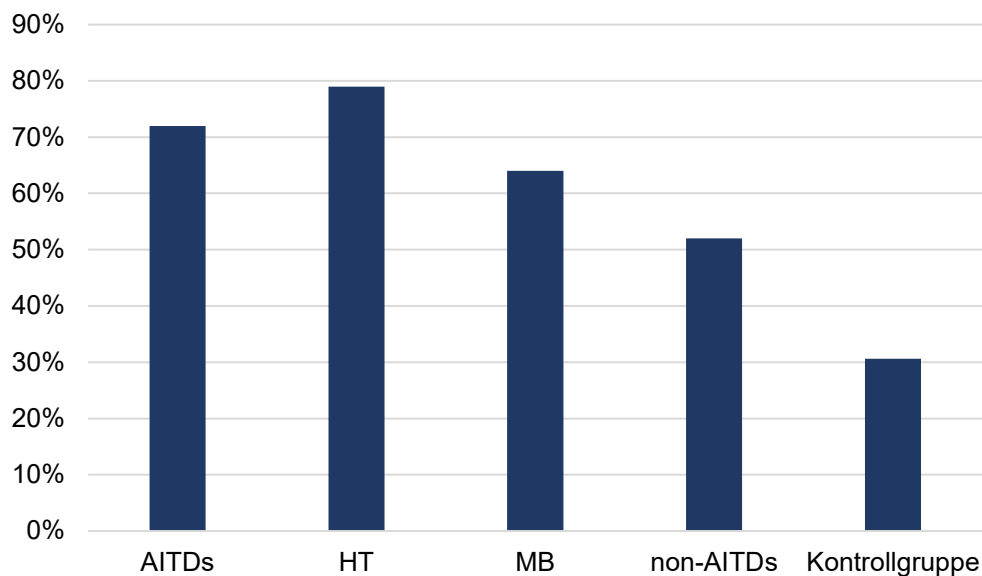


Abbildung 5: Prozentueller Anteil innerhalb der Gruppen mit einem 25(OH)D Serumwert unter 10 ng/ml (105)

In der Studie von Unal et al. hatten 65 % der AITD Patienten/Patientinnen 25(OH)D Serumwerte unter 20 ng/ml. Die 25(OH)D Serumwerte von Patienten/Patientinnen mit HT (19.4 ± 10.1 ng/ml) oder MB (14.9 ± 8.6 ng/ml) waren signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe (22.5 ± 15.4 ng/ml; $p < 0.001$) (106).

Mansournia et al. verglich im Herbst 2012 im Imam Reza Hospital im Iran im Zuge einer Studie Daten von 86 HT Patienten/Patientinnen (manifest oder subklinisch) mit 45 euthyreoten, gesunden Kontrollpersonen. In dieser Studie konnte ein inverser Zusammenhang zwischen den 25(OH)D Serumwerten und dem Auftreten von HT gezeigt werden ($p = 0.018$). Die HT Patienten/Patientinnen hatten 25(OH)D Serumwerte von durchschnittlich 15.9 ng/ml, wohingegen die Kontrollgruppe mit 24.4 ng/ml signifikant höhere Werte hatte ($p = 0.008$) (107).

Das Risiko an HT zu erkranken, war in der Gruppe mit 25(OH)D Serumwerten unter 20 ng/ml um das ca. vierfache höher als in der Kontrollgruppe. Eine Steigerung des 25(OH)D Serumwertes um 5 ng/ml führte zu einem 19 % niedrigeren Risiko an HT zu erkranken. Die Gruppe mit 25(OH)D Serumwerten zwischen 20 ng/ml und 30 ng/ml zeigte kein höheres Risiko als die Kontrollgruppe (107). In der Studie von Shin et al. in Korea hatten die 111 AITDs Patienten/Patientinnen mit 12.6 ± 5.5 ng/ml niedrigere 25(OH)D Serumwerte als die 193 Personen der non-AITDs Gruppe mit 14.5 ± 7.3 ng/ml ($p < 0.001$) (108). In der Studie von Muscogiuri et al. war die Prävalenz von AITDs bei 25(OH)D Serumwerten unter 20 ng/ml signifikant höher

als bei Patienten/Patientinnen mit 25(OH)D Serumwerten über 20 ng/ml (28 % vs. 8 %; $p = 0.002$) (109).

In der Studie von Kim et al. hatten die 369 Patienten/Patientinnen mit Autoimmunthyreopathien signifikant niedrigere 25(OH)D Serumwerte (37.9 ± 22.7 ng/ml) als die Kontrollgruppe (39.9 ± 21.6 ng/ml; $p < 0.05$). Die Häufigkeit von 25(OH)D Werten unter 30 ng/ml war in der AITDs Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (46.1% vs. 37.1 %; $p = 0.011$). 25(OH)D Serumwerte unter 30 ng/ml waren in der HT Gruppe häufiger als in der MB und der Kontrollgruppe (48.9 % vs. 41.9 % vs. 37.1 %; $p = 0.017$). Am niedrigsten waren die 25(OH)D₃ Serumwerte bei HT Patienten/Patientinnen mit einer manifesten Hypothyreose (60.4 %) im Vergleich mit HT Patienten/Patientinnen mit euthyreoter (44.1 %), subklinischer Hypothyreose (21.7 %) oder non-AITDs (37.1 %; $p < 0.001$) (9).

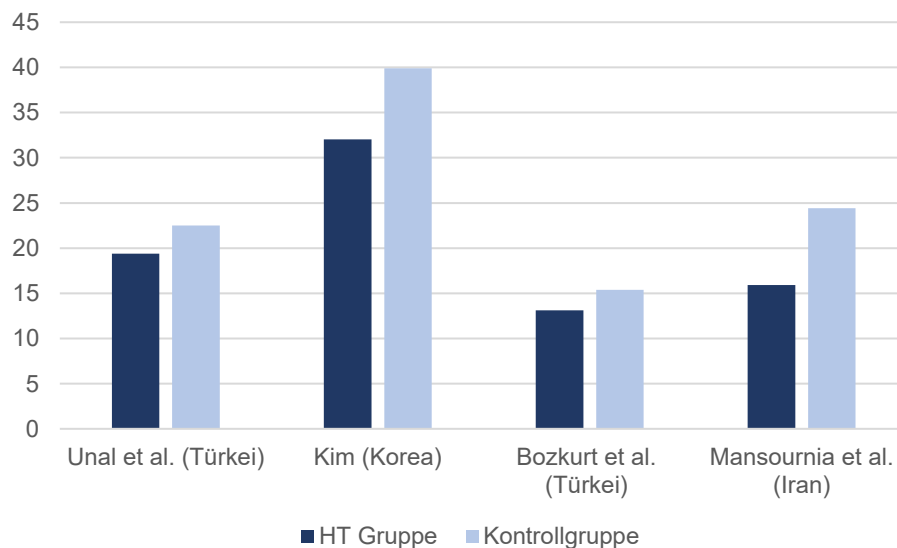


Abbildung 6: Durchschnitt der 25(OH)D Serumwerte von Patienten/Patientinnen mit Hashimoto Thyreoiditis im Vergleich mit den Werten der Kontrollgruppe in ng/ml (8,9,106,107)

Eine Studie mit 26 weiblichen Patientinnen mit neu diagnostiziertem MB wurde im Winter und Frühling 2011 von Yasuda et al. in Japan durchgeführt. Auch hier lagen die 25(OH)D niedriger als in der Kontrollgruppe, die aus 46 gesunden Frauen bestand (14.4 ± 4.9 vs. 17.1 ± 4.1 ng/ml; $p < 0.05$). 25(OH)D Serumwerte unter 15 ng/ml waren signifikant häufiger in der MB Gruppe (65.4 %) zu finden als in der Kontrollgruppe (32.4 %; $p < 0.05$) (110). Eine andere Studie von Yasuda et al. zeigte, dass die Gruppe mit MB niedrigere Werte als die Gruppe mit MB in Remission (14.5 ± 2.9 vs. 18.2 ± 5.1 ng/ml; $p < 0.005$) und die Kontrollgruppe (14.5 ± 2.9 vs. 18.6 ± 5.3 ng/ml; $p < 0.0005$) hatte (111).

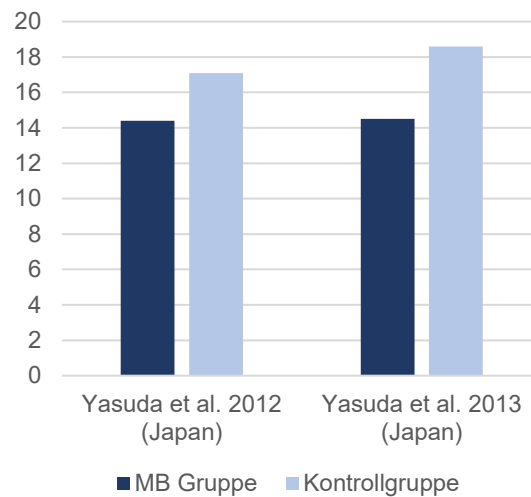


Abbildung 7: Durchschnitt der 25(OH)D Serumwerte von Patienten/Patientinnen mit Morbus Basedow im Vergleich mit den Werten der Kontrollgruppe in ng/ml (110,111)

Um den kausalen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Mangel und Autoimmunthyreopathien zu untersuchen, wurde von Bozkurt et al. eine Studie mit Patienten/Patientinnen durchgeführt, die bereits mit Levothyroxin behandelt wurden und dadurch eine euthyreote Stoffwechsellage hatten. Dies sollte verhindern, dass die Effekte einer Hypo- oder Hyperthyreose den Vitamin-D-Stoffwechsel beeinflussen und damit die Ergebnisse verfälschen könnten. Das verabreichte L-Thyroxin kann allerdings möglicherweise den Vitamin-D-Metabolismus stören, und sollte bei Betrachtung der Ergebnisse berücksichtigt werden (8).

Für die Studie wurden drei Gruppen gebildet. In der ersten Gruppe befanden sich 180 euthyreote Patienten/Patientinnen (123 weiblich und 57 männlich) mit HT, die mit L-Thyroxin behandelt wurden. In der zweiten Gruppe befanden sich 180 neu diagnostizierte unbehandelte HT Patienten/Patientinnen und in Gruppe 3 180 gesunde Kontrollpersonen (8). In Gruppe 1 wurden die niedrigsten 25(OH)D Serumwerte gemessen (11.4 ± 5.2 ng/ml), wohingegen Gruppe 2 mit 13.1 ± 5.9 ng/ml ($p = 0.002$) und Gruppe 3 mit 15.4 ± 6.8 ng/ml ($p < 0.001$) höhere Werte hatten. 49.6 % aller Probanden/Probandinnen hatten 25(OH)D Serumwerte zwischen 10 und 20 ng/ml. 25(OH)D Serumwerte unter 10 ng/ml wurde bei 48.3 % der Personen in Gruppe 1, 35 % in Gruppe 2, und 20.5 % in der Kontrollgruppe festgestellt (8).

Die Studie von Effraimidis et al. kommt zu widersprüchlichen Ergebnissen verglichen mit den bereits erwähnten Studienergebnissen. In dieser Studie wurden Probanden/Probandinnen mit euthyreoter Stoffwechsellage, aber genetischer

Prädisposition für AITDs (Verwandte in erster oder zweiter Linie mit manifester AITD) untersucht. Diese Probanden/Probandinnen hatten normale TSH-Werte und keine Schilddrüsenantikörper. In der anderen Gruppe waren Patienten/Patientinnen mit neu aufgetretenen TPO-AK. Die beiden Gruppen wurden mit einer Kontrollgruppe bestehend aus Personen mit normalen TSH-Werten und negativen Schilddrüsenantikörpern verglichen. Die 25(OH)D Serumwerte der 78 Probanden/Probandinnen mit genetischer Prädisposition lagen etwas höher als die der 78 Personen in der Kontrollgruppe (21.0 ± 7.9 vs. 18.0 ± 6.4 ng/ml; $p = 0.01$). Auch die 25(OH)D Serumwerte der 67 Patienten/Patientinnen mit neu aufgetretenen TPO-AK waren nicht niedriger als die der Kontrollgruppe (basal: 22.6 ± 10.3 vs. 23.4 ± 9.1 ng/ml; follow-up 21.6 ± 9.2 vs. 21.2 ± 9.3 ng/ml; nicht signifikant). Effraimidis schließt daraus, dass niedrige 25(OH)D Serumwerte möglicherweise nicht mit den frühen Stadien einer AITD in Zusammenhang stehen (112).

Zhang et al. hat 70 Patienten/Patientinnen mit MB und 70 gesunde Probanden/Probandinnen untersucht. Die 25(OH)D Serumwerte waren signifikant niedriger in der Gruppe mit MB mit positiven TRAK als in der Kontrollgruppe bei TRAK negativen Patienten/Patientinnen (113).

Erstautor	Jahr	AITD (n)/ gesamt (n)	AITD, Männer	AITD, Frauen	Assay Methode	Jahreszeit	25(OH)D AITDs in ng/ml	25(OH)D controls in ng/ml	p-Wert	Qualitäts score
Yasuda et al. (111)	2013	36/85	0	36	CPBA	S, H	14.5 ± 2.9	18.6 ± 5.3	< 0.0005	8
Tamer et al. (104)	2011	161/323	6	155	RIA	W	16.3 ± 10.4	29.6 ± 25.5	< 0.0001	9
Yasuda et al. (110)	2012	26/72	0	26	CPBA	W; F	14.4 ± 4.9	17.1 ± 4.1	< 0.05	8
Bozkurt et al. (8)	2013	360/540	114	246	ELISA	S	12.2 ± 5.6	15.4 ± 6.8	< 0.001	8
Han et al. (114)	2013	30/50	6	24	HPLC	W, F	17.5 ± 6.1	58.8 ± 8.0	< 0.01	7
Miao et al. (115)	2013	70/140	22	48	ECLIA	W, F	12.7 ± 5.3	16.6 ± 5.8	< 0.01	9
Huang et al. (116)	2013	40/60	6	34	ECLIA	F, H	16.3 ± 4.2	49.5 ± 8.7	< 0.01	8
Liu et al. (117)	2012	160/325	25	135	ECLIA	W, F, S	13.5 ± 5.9	19.5 ± 10.1	< 0.05	8
Xuan et al. (118)	2014	89/134	32	57	ELISA	W, F, S, H	19.0 ± 9.7	30.0 ± 13.9	< 0.01	7
Shin et al. (108)	2014	111/304	21	90	RIA	W, F, S, H	12.6 ± 5.5	14.5 ± 7.3	< 0.001	8
Li et al. (119)	2013	40/90	0	40	ELISA	W, F	13 ± 5	29 ± 5	< 0.05	8
Zhang et al. (120)	2014	70/140	28	42	ELISA	F	21.2 ± 4.4	24.3 ± 4.4	< 0.05	8
Jyotsna et al. (121)	2012	80/160	18	62	RIA	W, F, S, H	12.7 ± 6.2	11 ± 7.0	< 0.05	7
Mansournia et al. (107)	2014	41/86	NG	NG	HPLC	H	15.9 ± 12.1	24.4 ± 17.3	< 0.01	8
Zheng et al. (122)	2015	33/72	14	19	ELISA	W, F, S, H	15.7 ± 6.8	30.8 ± 8.6	< 0.01	7
Wang et al. (123)	2014	60/90	22	38	ECLIA	W, F, S	12.3 ± 5.8	18.1 ± 5.9	< 0.01	7
Kang et al. (124)	2013	280/719	100	180	ELISA	H	21.7 ± 9.5	24.1 ± 96	< 0.01	7
Wang et al. (125)	2014	28/79	0	28	ECLIA	W, F, S, H	27.0 ± 9.0	19.1 ± 5.8	< 0.01	7

*Tabelle 7: Durchschnitt und Standardabweichung der 25(OH)D Serumwerte von AITDs und gesunden Kontrollpersonen;
modifiziert nach Table 1 von Wang et al. (3)*

Erstautor	Jahr	AITD (N) /Total (N)	Assay Methode	Jahreszeit	25(OH)D Mangel Definition	Mangel AITD (N)	Mangel Controls (N)	p-Wert	Qualitäts score
Bozkurt et al. (8)	2013	360/540	ELISA	S	< 10 ng/ml	150	37	< 0,001	8
Kivity et al. (105)	2011	50/148	DCCLIA	F	< 10 ng/ml	35	37	< 0.001	8
Yasuda et al. (110)	2012	26/72	CPBA	W, F	< 15 ng/ml	17	15	< 0.05	8
Han et al. (114)	2013	30/50	HPLC	W, F	< 20 ng/ml	16	0	< 0.01	7
Miao et al. (115)	2013	70/140	ECLIA	W, F	< 20 ng/ml	65	54	< 0.05	9
Zhang et al. (120)	2014	70/140	ELISA	F	< 20 ng/ml	30	10	< 0.05	8
Kang et al. (124)	2013	280/719	ELISA	H	< 20 ng/ml	133	158	< 0.01	7
Mansourria et al. (107)	2014	41/86	HPLC	H	< 20 ng/ml	34	24	= 0.82	8

Tabelle 8: Anzahl der AITDs- und gesunden Kontrollpersonen mit einem 25(OH)D Mangel; modifiziert nach Table 2 von Wang et al. (J. Wang et al., 2015)

1.14 Korrelation zwischen den 25(OH)D Serumwerten und den Schilddrüsenautoantikörpern

In der von Kivity et al. durchgeführten Studie mit 50 AITDs Patienten/Patientinnen, 42 mit non-AITDs und 98 gesunden Probanden/Probandinnen wurde ein Zusammenhang zwischen niedrigen 25(OH)D Serumwerten und dem Auftreten von Schilddrüsenantikörpern ($p = 0.01$) gefunden. Bei 43 % der Probanden/Probandinnen mit 25(OH)D Serumwerten unter 10 ng/ml konnten Schilddrüsenantikörper nachgewiesen werden, wohingegen die Personen mit höheren Werten nur in 17 % der Fälle Schilddrüsenantikörper hatten (105). Weiters wurde ein nicht signifikanter Zusammenhang zwischen den 25(OH)D Serumwerten und einer pathologischen Schilddrüsenfunktionslage ($p = 0.059$) gefunden. 53 % der AITDs Patienten/Patientinnen mit 25(OH)D Werten unter 10 ng/ml hatten eine hypo- oder hyperthyreote Stoffwechselfunktion, wohingegen nur 22 % mit 25(OH)D Serumwerten über 10 ng/ml hypo- oder hyperthyreot waren ($p = 0.06$) (105).

Unal et al. beschreibt in seiner Studie einen signifikanten Zusammenhang innerhalb der AITDs Gruppen (HT und MB) zwischen den Antikörpertitern (Tg-AK und TPO-AK) und 25(OH)D Serumwerten unter 20 ng/ml ($p = 0.025$ in der HT und $p = 0.003$ in der MB Gruppe). Weiters standen die 25(OH)D Serumwerte in inversem Zusammenhang zu den Tg-AK ($r = -0.136$; $p = 0,025$) und TPO-AK ($r = -0.176$; $p = 0.003$) Titern (106).

Zu einem häufigeren Auftreten von TPO-AK kam es auch in der Studie von Shin et al. mit AITDs Patienten/Patientinnen ($r = -0.252$; $p < 0.001$), die auch niedrigere 25(OH)D Serumwerte unabhängig von anderen Faktoren wie Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index (BMI) hatten (108). In der Studie von Bozkurt et al. mit Patienten/Patientinnen, die bereits mit Levothyroxin behandelt und daher eine euthyreote Stoffwechsellaage hatten, bestand ein inverser Zusammenhang zwischen den 25(OH)D Serumwerten und den Tg-AK ($r = -0.335$; $p < 0.001$) sowie den TPO-AK ($r = -0.361$; $p < 0.001$) (8).

Ein geschlechtsabhängiger Unterschied konnte in der Studie von Wang et al. gefunden werden. Hier bestand ein inverser Zusammenhang zwischen den 25(OH)D₃ Serumwerten und den Tg-AK Titern nur bei den weiblichen ($r = -0.121$; $p = 0.014$), nicht aber bei den männlichen Probanden (126).

In der Studie von Muscogiuri et al. mit 168 Patienten/Patientinnen über dem 65. Lebensjahr standen niedrige 25(OH)D Serumwerte in signifikantem Zusammenhang mit TPO-AK ($r = -0.27$; $p = 0.03$) und fT_3 ($r = 0.35$; $p = 0.006$). Bei Tg -AK ($r = -0.15$; $p = 0.25$), fT_4 ($r = 0.13$; $p = 0.32$) und TSH ($r = -0.014$; $p = 0.09$) konnte keine Korrelation mit den 25(OH)D Werten gezeigt werden (109). Eine geringe Korrelation zwischen den 25(OH)D Serumwerten und den TPO-AK Titern ($r = -0.08$; $p = 0.04$) wurde von Goswami et al. in ihrer Studie mit 642 Personen aus Indien festgestellt (127).

In der Studie von Yasmeh et al. konnte bei den männlichen Patientinnen und männlichen Kontrollpersonen im Gegensatz zu den weiblichen Probandinnen eine positive Korrelation zwischen 25(OH)D Serumwerten und TPO-AK Titern festgestellt werden ($r = 0.436$; $p = 0.016$). Somit war in dieser Studie laut Autoren kein Zusammenhang zwischen den 25(OH)D Werten und HT erkennbar (128). Es konnte auch in den Studien von Zhang et al. und Yasuda et al. mit MB Patienten/Patientinnen kein signifikanter Unterschied zwischen niedrigen 25(OH)D Serumwerten und den TPO-AK, TRAK, fT_3 und fT_4 Titern gezeigt werden (111,113). Auch in der Studie von Mansournia et al. konnte kein Zusammenhang zwischen den TPO-AK und 25(OH)D₃ Serumwerten nachgewiesen werden ($p = 0.73$) (107).

TPO-AK						
Erstautor	Jahr	Land	AITDs	Kontrollen	Korrelation	Signifikanz
Bozkurt et al. (8)	2013	Türkei	360 HT	180	$r = -0.361$	$p < 0.001$
Goswami et al. (127)	2009	Indien	0	642	$r = -0.08$	$p = 0.04$
Muscogiuri et al. (109)	2016	Italien	0	168 #	$r = -0.27$	$p = 0.03$
Shin et al. (108)	2014	Korea	65 HT 46 MB	193	$r = -0.252$	$p < 0.001$
Unal et al. (106)	2014	Türkei	254 HT 27 MB	124	$r = -0.176$	$p = 0.003$
Mansournia et al. (107)	2014	Iran	41 HT	45		n.s.
Yasuda et al. (111)	2013	Japan	54 MB *	49 *		n.s.
Zhang et al. (113)	2015	China	70 MB	70		n.s.

Tabelle 9: Korrelation zwischen 25(OH)D Serumwerten und dem Auftreten von TPO-Antikörpern

** Frauen, ** Männer, # über 65. Lebensjahr, n.s. = nicht signifikant*

Tg-AK						
Erstautor	Jahr	Region	AITDs	Kontrollen	Korrelation	Signifikanz
Bozkurt et al. (8)	2013	Türkei	360 HT	180	$r = -0.335$	$p < 0.001$
Unal et al. (106)	2014	Türkei	254 HT 27 MB	124	$r = -0.136$	$p = 0.025$
Wang et al. (126)	2015	China	0	1197 *	$r = -0.121$	$p = 0.014$
Muscogiuri et al. (109)	2016	Italien	0	168 #		n.s.
Wang et al. (126)	2015	China	0	517 **		n.s.
Yasuda et al. (111)	2013	Japan	54 MB *	49 *		n.s.
Zhang et al. (113)	2015	China	70 MB	70		n.s.

Tabelle 10: Korrelation zwischen 25(OH)D Serumwerten und dem Auftreten von Tg-Antikörpern

* Frauen, ** Männer, # über 65. Lebensjahr, n.s. = nicht signifikant

1.15 Korrelation zwischen den 25(OH)D Serumwerten und dem Schilddrüsenvolumen

In der Studie von Yasuda et al. mit 26 Patientinnen mit neu diagnostiziertem MB wurde ein signifikanter inverser Zusammenhang zwischen den 25(OH)D Serumwerten und dem Schilddrüsenvolumen festgestellt ($r = -0.45$; $p < 0.05$) (110). Auch in der Studie von Bozkurt et al. mit Patienten/Patientinnen, die bereits mit Levothyroxin behandelt und daher eine euthyreote Stoffwechsellaage hatten, bestand ein Zusammenhang zwischen den 25(OH)D Serumwerten und dem Volumen der Schilddrüse ($r = 0.145$; $p < 0.001$) (8).

1.16 Korrelation zwischen den 25(OH)D Serumwerten und den TSH-Werten

In der Studie von Kivity et al. waren die TSH-Spiegel in der HT Gruppe mit Vitamin-D-Mangel mit 1.8 mIU/l deutlich niedriger als in der HT Gruppe mit 25(OH)D Werten über 10 ng/ml mit 4.9 mIU/l. Auch in der MB Gruppe wurde diese ungünstige Assoziation gefunden: Patienten/Patientinnen mit 25(OH)D Werten über 10 ng/ml hatten einen TSH Mittelwert von 3.89 mIU/l, wohingegen bei 25(OH)D Werten unter 10 ng/ml der Mittelwert bei 0.58 mIU/l lag (105). Nach der Anpassung von Geschlecht, Alter und BMI konnte auch in der Studie von Kim eine signifikante inverse Korrelation zwischen 25(OH)D Serumwerte und TSH-Werten ($r = -0.127$; $p = 0.013$) gezeigt werden (9).

1.17 Korrelation zwischen den 25(OH)D Serumwerten und den Schilddrüsenhormonen

In der von Kivity et al. durchgeführten Studie mit 50 AITDs Patienten/Patientinnen, 42 mit non-AITDs und 98 gesunden Probanden/Probandinnen konnte kein Zusammenhang zwischen den freien Schilddrüsenhormonen (T_3 und T_4) und den 25(OH)D Serumwerten gefunden werden (105).

1.18 Epidemiologische Besonderheiten

Beim Vergleich zwischen AITDs und non-AITDs Patienten/Patientinnen fiel in der Studie von Kivity et al. auf, dass die AITDs Gruppe durchschnittlich jünger war (45 Jahre vs. 52 Jahre, $p = 0.05$) und in dieser Gruppe mehr Frauen als Männer eingeschlossen waren (88 % vs. 64 %, $p = 0.01$). Es bestand allerdings kein Zusammenhang zwischen den 25(OH)D Serumwerten und dem Geschlecht oder Alter der Probanden/Probandinnen (105).

Wang et al. haben in einer Studie mit 1714 Chinesen/Chinesinnen festgestellt, dass niedrige 25(OH)D Serumwerte signifikant häufiger bei Frauen gemessen wurden als bei Männern. Zusätzlich zu den niedrigen 25(OH)D Serumwerten, waren die TSH-Werte, TPO-AK und Tg-AK Titer höher als bei Männern ($p < 0.05$) (126).

In der Studie von Kim waren Probanden/Probandinnen mit 25(OH)D Serumwerten unter 30 ng/ml signifikant häufiger jünger und vorrangig weiblich. In der Gruppe der 25(OH)D Serumwerte unter 30 ng/ml waren 90.3 % der Patienten/Patientinnen weiblich, wohingegen in der Gruppe über 30 ng/ml nur 77.1 % weiblich waren (9).

Bei einem Vergleich der 25(OH)D Serumwerte zwischen Frauen und Männern in der Studie von Bozkurt et al. war der Spiegel der 369 Frauen signifikant niedriger als der der 171 männlichen Probanden (11.7 ± 5.5 ng/ml vs. 16.6 ± 6.3 ng/ml; $p < 0.001$). 42.8 % der weiblichen Teilnehmerinnen hatten 25(OH)D Serumwerte unter 10 ng/ml. Weibliche Hat Patientinnen hatten die niedrigsten 25(OH)D Werte mit 10.3 ± 4.58 ng/ml, wie der folgenden Abbildung zu entnehmen ist (8).

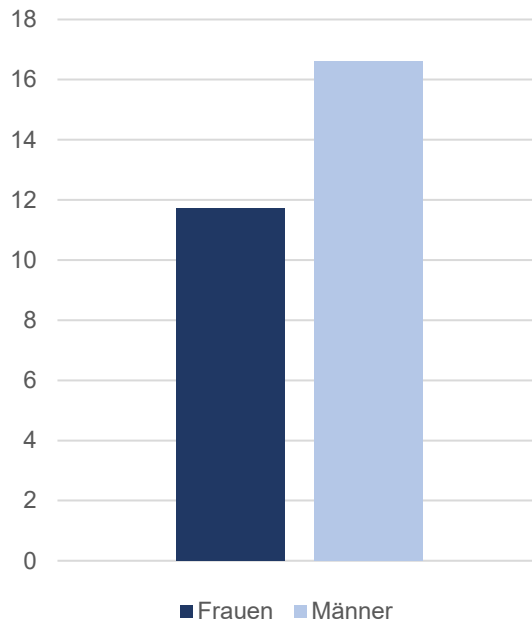


Abbildung 8: Durchschnitt der 25(OH)D Serumwerte von Frauen und Männern in ng/ml (8)

1.18.1 Auswirkungen einer Supplementation

In der Studie von Krysiak et al. wurde untersucht, ob eine exogene Vitamin-D-Zufuhr die Wirkung von Levothyroxin auf die Schilddrüsenantikörper von Patienten/Patientinnen mit HT beeinflusst. Für die Studie wurden Frauen zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr mit HT, die seit mindestens 6 Monaten mit Levothyroxin behandelt wurden, ausgewählt. Inkludiert wurden nur Probandinnen mit einer euthyreoten oder subklinisch hypothyreoten Stoffwechsellage (TSH zwischen 0.4–8 mU/l und normalen fT_3 und fT_4 Werten). Probandinnen mit positiven TSH-Rezeptor-Autoantikörpern wurden ausgeschlossen. Vor der Studie wurde inverse Zusammenhänge zwischen den 25(OH)D₃ Serumwerten und TPO-AK ($r = -0.37$; $p < 0.01$) und Tg-AK Titern ($r = -0.26$; $p < 0.05$) festgestellt (10).

16 Probandinnen wurde zusätzlich zu ihrer üblichen Levothyroxin-Dosis, die täglich eine halbe Stunde vor dem Frühstück eingenommen wurde, ein Vitamin-D-Präparat mit 2.000 I. E. (50 µg) am Abend verschrieben. Die 18 Probandinnen der anderen Gruppe wurden gleich wie davor mit Levothyroxin weiterbehandelt. (10)

Nach 6 Monaten zeigte die Gruppe in der nur Levothyroxin weitergenommen wurde, keine Veränderung der Schilddrüsenantikörper, fT_3 , fT_4 und 25(OH)D Serumwerte. Diese fehlende Veränderung ist auf die bereits seit mindestens 6 Monaten bestehende Therapie mit Levothyroxin zurückzuführen. Die Werte haben sich nach anfänglichen Therapieerfolgen stabilisiert. Die Gruppe mit der zusätzlichen Vitamin-

D-Supplementation hatte höhere 25(OH)D Serumwerte und niedrigere TPO-AK und Tg-AK ($p = 0.083$). Allerdings konnte kein Einfluss auf TSH und die freien Schilddrüsenhormone nachgewiesen werden. In der Gruppe mit der Vitamin-D-Supplementation und subklinischer Hypothyreose war der Rückgang der TPO-AK signifikant (Rückgang von 42 %; $p < 0.01$). In der Gruppe mit normaler Schilddrüsenfunktion konnten auch niedrigere TPO-AK Titer als vor der Therapie nachgewiesen werden, allerdings war dieser Zusammenhang nicht signifikant (Rückgang von 20 %; $p = 0.091$). Es wurde nur in der Gruppe mit subklinischer Hypothyreose ein Rückgang der Tg-AK beobachtet (Rückgang von 35 %; $p < 0.05$) (10).

Laut den Autoren der Studie kommt es bei Patienten/Patientinnen mit normalen 25(OH)D₃ Serumwerten durch die Vitamin-D-Supplementation zu einer Abnahme der TPO-AK. Patienten/Patientinnen mit subklinischer Hypothyreose, die trotz Levothyroxin Therapie nicht komplett kontrolliert werden können, profitieren am meisten von einer zusätzlichen Supplementation (10).

1.19 VDR-Gen-Polymorphismen

1,25(OH)₂D₃ bindet an den ligandenaktivierten Vitamin-D-Rezeptor (VDR), der ubiquitär in verschiedenen Immunzellen vorkommt (18,129). Der Vitamin-D-Rezeptor ist ein intrazellulärer Transkriptionsfaktor, der zur Familie der Steroidrezeptoren gehört und am Chromosom 2q12-14 lokalisiert ist (105,129,130). Das VDR-Gen besteht aus 1.281 Nukleotiden und hat eine Molekülmasse von 48.000 Da (131). Das VDR-Gen hat am 3'-Ende eine 3.2 kb große Region, die nicht translatiert wird und am 5'-Ende drei Exone, die keine kodierende Funktion haben (132,133).

Der VDR verbindet sich mit Vitamin D zum Vitamin D/VDR-Komplex, der im Zellkern ein Heterodimer mit dem Retinoid-X-Rezeptor (RXR) bildet. Dieser Heterodimer bildet mit dem Transkriptionsfaktor IIB die DNA-Erkennungssequenz VDRE (Vitamin D response element) und kann damit die Transkription bestimmter Zielgene aktivieren oder hemmen (134). Die individuelle Prädisposition für die Entstehung von Autoimmunthyreopathien kann möglicherweise mit Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs = single-nucleotide polymorphisms) in Verbindung stehen und durch diese die anti-inflammatorische Wirkung von Vitamin D beeinflussen (130,135–137).

Es wurden bereits über 30 Polymorphismen von Restriktionsfragmenten (Restriction Fragment Length Polymorphism, RFLP) im VDR-Gen gefunden (138,139). In Bezug auf das Entstehungsrisiko von AITDs wurden vor allem die häufigen VDR-Gen-Polymorphismen FokI (rs2228570), TaqI (rs731236), BsmI (rs1544410) und ApaI (rs7975232) untersucht (18,27). Die BsmI, ApaI und TaqI Polymorphismen befinden sich am 3'-Ende des VDR-Gens (27). BsmI und ApaI befinden sich im Intron 8 zwischen den Exons 8 und 9 und führen zu keiner Veränderung der Proteinstruktur des VDR-Gens. TaqI ist als Codon in Exon 9 lokalisiert, führen aber auch zu einer neutralen Mutation mit Codon Veränderung (27,140,141). Da diese Polymorphismen vermutlich keinen direkten Einfluss auf das VDR-Gen haben, wird angenommen, dass sie durch eine Verschiebung im VDR-Gen zu funktionellen Polymorphismen an anderen Lokalisationen führen (LD = linkage disequilibrium). Weiters können diese Polymorphismen die VDR-Gen-Expression durch eine Veränderung der mRNA Stabilität beeinflussen (27).

Der FokI Polymorphismus befindet sich am 5'-Ende auf einem Startcodon, das in der Translations-Initiationsstelle liegt und vermutlich einen unabhängigen Polymorphismus darstellt (SCP = start codon polymorphism) (27). In der Studie von Ogunkolade et al. wird beschrieben, dass der FokI Polymorphismus zu einer höheren Anzahl an VDR mRNA Kopien führt (142).

1.19.1 VDR rs731236 Polymorphismus (TaqI)

Feng et al. haben in ihrer Meta-Analyse von 2013 mit 8 berücksichtigten Studien beschrieben, dass der VDR rs731236 Polymorphismus in signifikantem Zusammenhang mit einer reduzierten Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer AITD steht (143). Laut der Meta-Analyse von Gao et al. bezieht sich das verminderte Risiko allerdings nur auf die Entstehung von HT (21). Weiters wurden in der Meta-Analyse von Gao et al. die Polymorphismen nach Ethnie gruppiert. Der Zusammenhang zwischen dem VDR rs731236 Polymorphismus und einem verminderten Risiko der Entstehung von HT bestand demnach nur in der asiatischen und afrikanischen Ethnie, allerdings nicht in der europäischen (21).

TaqI						
Erstautor	Jahr	Region	Fälle	Kontrollen	Methode	
Stefanić (144)	2005	Kroatien	110 MB	99	PCR-RFLP	signifikant

Yazici (145)	2013	Türkei	111 HT	159	PCR-RFLP	signifikant
Djurovic (146)	2015	Serbia	44 HT	32	PCR-RFLP	n.s.
Giovinazzo (147)	2017	Italien	100 HT	100	PCR-RFLP	n.s.
Maalej (148)	2008	Tunesien	100 AITD	100	PCR-RFLP	n.s.
Meng (149)	2015	China	417 MB 250 HT	301	MALDITOF- MS	n.s.
Ramos-Lopez (150)	2005	Deutschland Polen Serbien	789 MB	823	PCR-RFLP	n.s.

Tabelle 11: Zusammenhang zwischen Taql (VDR rs731236 Polymorphismus) und dem ätiologischen Risiko für AITDs

1.19.2 VDR rs2228570 Polymorphismus (FokI)

In der Meta-Analyse von Feng et al. stand der VDR rs2228570 Polymorphismus in keinem Zusammenhang mit dem AITDs Risiko (143), wohingegen Gao et al. einen Zusammenhang zwischen diesem Polymorphismus und einem verminderten Risiko der Entstehung von HT ausschließlich in der asiatischen Ethnie beschreiben. Dieser Polymorphismus hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss in der europäischen Ethnie oder auf die Entstehung von MB (21).

FokI						
Erstautor	Jahr	Region	Fälle	Kontrollen	Methode	
Djurovic (146)	2015	Serbia	44 HT	32	PCR-RFLP	signifikant
Ramos-Lopez (150)	2005	Deutschland	789 MB	823	PCR-RFLP	signifikant
Ramos-Lopez (150)	2005	Polen	789 MB	823	PCR-RFLP	signifikant
Yazici (145)	2013	Türkei	111 HT	159	PCR-RFLP	signifikant
Maalej (148)	2008	Tunesien	100 AITD	100	PCR-RFLP	n.s.
Meng (149)	2015	China	417 MB 250 HT	301	MALDITOF- MS	n.s.
Ramos-Lopez (150)	2005	Serbien	789 MB	823	PCR-RFLP	n.s.

Tabelle 12: Zusammenhang zwischen FokI (VDR rs2228570 Polymorphismus) und dem ätiologischen Risiko für AITDs

1.19.3 VDR rs1544410 Polymorphismus (BsmI)

Laut Feng et al. besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem VDR rs1544410 Polymorphismus und einer reduzierten Wahrscheinlichkeit, eine AITD zu entwickeln (143). Gao et al. haben auch eine reduzierte Wahrscheinlichkeit beschrieben, die aber nur die europäische und afrikanische Ethnie betrifft. In der asiatischen Ethnie führt der VDR rs1544410 Polymorphismus zu einem erhöhten Risiko an AITDs zu erkranken (21).

Bsml						
Erstautor	Jahr	Region	Fälle	Kontrollen	Methode	
Stefanić (144)	2005	Kroatien	110 MB	99	PCR-RFLP	signifikant
Giovinazzo (147)	2017	Italien	100 HT	100	PCR-RFLP	n.s.
Maalej (148)	2008	Tunesien	100 AITD	100	PCR-RFLP	n.s.
Meng (149)	2015	China	417 MB 250 HT	301	MALDITOF- MS	n.s.
Ramos-Lopez (150)	2005	Deutschland Polen Serbien	789 MB	823	PCR-RFLP	n.s.
Yazici (145)	2013	Türkei	111 HT	159	PCR-RFLP	n.s.

Tabelle 13: Zusammenhang zwischen Bsml (VDR rs1544410 Polymorphismus) und dem ätiologischen Risiko für AITDs

1.19.4 VDR rs7975232 Polymorphismus (Apal)

In der Analyse von Feng et al. war zwischen dem VDR rs7975232 Polymorphismus und dem AITDs Risiko kein Zusammenhang erhebbar (143). Gao et al. hatte in der Gesamt-Analyse keinen signifikanten Zusammenhang gefunden, allerdings führte das Vorkommen von VDR rs7975232 Polymorphismus in der afrikanischen Ethnie zu einem erhöhten Risiko an AITDs zu erkranken (21).

Apal						
Erstautor	Jahr	Region	Fälle	Kontrollen	Methode	
Long (21)	2015	China	260 MB	221	PCR-RFLP	signifikant
Meng (149)	2015	China	417 MB 250 HT	301	MALDITOF- MS	signifikant
Stefanić (144)	2005	Kroatien	110 MB	99	PCR-RFLP	signifikant
Djurovic (146)	2015	Serbien	44 HT	32	PCR-RFLP	n.s.
Giovinazzo (147)	2017	Italien	100 HT	100	PCR-RFLP	n.s.
Ramos-Lopez (150)	2005	Deutschland Polen Serbien	789 MB	823	PCR-RFLP	n.s.
Yazici (145)	2013	Türkei	111 HT	159	PCR-RFLP	n.s.

Tabelle 14: Zusammenhang zwischen Apal (VDR rs7975232 Polymorphismus) und dem ätiologischen Risiko für AITDs

Diskussion

2007 wurde geschätzt, dass weltweit bei ca. einer Milliarde Kindern und Erwachsenen eine unzureichende Vitamin-D-Versorgung besteht (151). Von den D-A-CH Ländern wird eine Supplementation bei niedrigen Vitamin-D-Spiegeln durch unzureichende endogene Synthese oder Zufuhr empfohlen (37). Eine unzureichende Sonnenexposition besteht vor allem in den Herbst- und Wintermonaten. Für Risikogruppen wie Schwangere, Stillende und Säuglinge empfehlen das Eidgenössische Bundesamt für Gesundheit und die NICE-Richtlinien (National Institute for Health and Care Excellence) eine tägliche Supplementation von Vitamin D (36,54). Die Endocrine Society unter Holick et al. empfiehlt ein 25(OH)D Screening nur für Risikopersonen, nicht aber bei der allgemeinen Bevölkerung (39). Auch die USPSTF (US Preventive Services Task Force) rät von einem Vitamin-D-Screening bei asymptomatischen Erwachsenen aufgrund von unzureichender Evidenz ab (152).

Laut der Erhebung des Ernährungszustands der österreichischen Bevölkerung von 2012 ist die Vitamin-D-Zufuhr bei 88 % der Männer und 82 % der Frauen mit weniger als 5 µg (200 I. E.) täglich zu niedrig, daher ist die endogene UV-B assoziierte Synthese besonders wichtig. Es wird empfohlen, zwei- bis dreimal in der Woche Fisch zu essen und zusätzlich mindestens 10 Minuten täglich in der Sonne zu verbringen (102). Mehr als die Hälfte der 7- bis 14-jährigen Kinder haben jedoch einen Vitamin D Mangel mit 25(OH)D Serumwerten unter 20 ng/ml. Eine besondere Risikogruppe für zu niedrige Vitamin-D-Werte sind auch ältere Personen, da sie sich häufig aufgrund von chronischen Erkrankungen oder bestehender Immobilität nicht mehr oder nur eingeschränkt im Freien aufhalten können und es dadurch zu einer verminderten endogenen Vitamin-D-Synthese kommt (153). Weiters nimmt mit steigendem Alter die Produktion von 7-Dehydrocholesterol in der Epidermis ab (50). In der Erhebung von Elmadfa et al. wurden bei über 60 % der über 65-jährigen Personen Werte unter 20 ng/ml gemessen, bei 20 % sogar unter 10 ng/ml (51). Zusätzlich war die Zufuhr mit durchschnittlich 3.2 µg (128 I. E.) bei Frauen und 3.9 µg (156 I. E.) bei Männern über dem 65. Lebensjahr deutlich unter der empfohlenen Zufuhrmenge von 10 µg (400 I. E.) pro Tag (36). Vor allem in dieser Personengruppe ist dies von Bedeutung, da ein niedriger Vitamin-D-Gehalt mit einem erhöhten Fraktur- und Sturzrisiko einhergeht (154).

Vitamin D hat auch einen wichtigen Einfluss auf das Immunsystem. In dieser Diplomarbeit wollten wir daher den Zusammenhang zwischen Vitamin D Mangel und Vitamin D Supplementierung auf AITDs erforschen.

In einigen Studien konnte eine signifikante Korrelation zwischen niedrigen 25(OH)D Serumwerten und dem Auftreten von HT/MB verglichen mit den Werten gesunder Kontrollgruppen gefunden werden (siehe Tabelle 7 und 8). Tamer et al. zeigte, dass HT Patienten/Patientinnen signifikant häufiger 25(OH)D Werte unter 30 ng/ml hatten als gesunde Kontrollpersonen ($p < 0.0001$) (104). In der Studie von Kivity hatten Personen mit AITDs häufiger 25(OH)D Werte unter 10 ng/ml ($p < 0.001$) (105). Zu ähnlichen Ergebnissen mit niedrigeren 25(OH)D Serumwerten in AITDs Patienten/Patientinnen kamen auch die Autoren der Studien von Unal et al., Mansournia et al., Yasuda et al. und Shin et al. (106–108,110).

Eine Ausnahme bildet die Studie von Effraimidis et al., die keine Korrelation nachweisen konnte. Das ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die Studienpopulation nicht aus Personen mit manifester AITDs bestand. Es wurden stattdessen einerseits gesunde Probanden/Probandinnen mit euthyreoter Stoffwechsellaage und genetischer Prädisposition, andererseits Personen mit neu aufgetretenen TPO-AK für die Studie rekrutiert. Effraimidis et al. wollten mit dieser Studie herausfinden, ob bereits vor der Entwicklung einer manifesten AITDs gehäuft niedrige 25(OH)D Serumwerte gemessen werden können (112).

Die Korrelation zwischen niedrigen 25(OH)D Serumwerten und dem Auftreten von Schilddrüsenantikörpern ist umstritten. Ein Zusammenhang zwischen dem erhöhten Auftreten von TPO-AK und niedrigen 25(OH)D Serumwerten (siehe Tabelle 9) konnte in den Studien von Bozkurt et al., Shin et al. und Unal et al., Goswami et al. und Muscogiuri et al. gefunden werden (8,106,108,109,127), wohingegen in anderen Studien kein signifikanter Zusammenhang bestand (107,111,113). Der Großteil der Studien hat keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den 25(OH)D Serumwerten und dem Auftreten von Tg-AK (siehe Tabelle 10) zeigen können (109,111,113,126). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den 25(OH)D Serumwerten und dem Schilddrüsenvolumen konnte von Yasuda et al. und Bozkurt et al. gefunden werden (8,110).

Beim Vergleich der geschlechtsabhängigen Verteilung fiel in den Studien von Kim und Wang et al. auf, dass die 25(OH)D₃ Serumwerte der Frauen deutlich niedriger

lagen als die der Männer. In der Studie von Wang et al. waren die TSH-Werte, TPO-AK und Tg-AK Titer höher als bei Männern. (9,126) Weiters waren die Probanden/Probandinnen mit niedrigen 25(OH)D₃ Serumwerten im Durchschnitt jünger als mit höheren 25(OH)D₃ Serumwerten. (9) In der Studie von Kivity et al. waren die Personen der AITDs Gruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe durchschnittlich jünger und vorrangig weiblichen. (105) In dieser Studie wurde kein Zusammenhang zwischen den 25(OH)D₃ Werten und dem Geschlecht oder Alter der Probanden und Probandinnen gefunden (105).

Allerdings ist noch umstritten, ob die niedrigen 25(OH)D Serumwerte Folge der AITDs sind, oder ob sie eine kausale Rolle in der Entstehung spielen. (159) Einige Studien vermuten, dass der häufig nachgewiesene Vitamin-D-Mangel bei HT und MB eine Folge der AITDs ist, beispielsweise durch eine vermittelte VDR-Dysfunktion (Proal, Albert and Marshall, 2009; Waterhouse, Perez and Albert, 2009). Solche VDR-Polymorphismen können zu einem Verlust der immunregulatorischen Wirkungen von 1,25(OH)₂D₃ führen und liefern eine mögliche Erklärung für individuelle Unterschiede in der Prädisposition von AITDs (130,135–137).

Die Studienergebnisse bezüglich dieser Polymorphismen sind allerdings nicht homogen (siehe Tabelle 11-14), was möglicherweise auf die Heterogenität von Umweltbedingungen und Jahreszeit der Datensammlung, den variablen Cut-Off-Werten und auf eine meist zu kleine Studienpopulation mit unterschiedlichen Ethnien zurückzuführen ist.

Gao et al. haben eine Meta-Analyse durchgeführt, in der die verschiedenen Ethnien der jeweiligen Studien berücksichtigt wurden (21). Laut dieser Meta-Analyse besteht oftmals nur in bestimmten Ethnien eine Korrelation zwischen dem jeweiligen VDR-Polymorphismus und der Entstehung von AITDs. Beispielsweise reduziert der VDR rs1544410 Polymorphismus (BsmI) in der europäischen und afrikanischen Bevölkerung das Risiko eine AITDs zu entwickeln, wohingegen in der asiatischen Ethnie ein erhöhtes Risiko nachgewiesen werden konnte. (21)

Trotz der teilweise widersprüchlichen Ergebnisse der Studien und Meta-Analysen besteht allgemeiner Konsens, dass Vitamin D durch die anti-inflammatorischen und immunmodulierenden Eigenschaften die Entstehung von Autoimmunkrankheiten beeinflussen kann. In bestimmten Ethnien führen Polymorphismen vom VDR zu einem erhöhten individuellen Risiko, an AITDs zu erkranken, da die Wirkung von

Vitamin D dadurch aufgehoben wird. Der Großteil der Studien hat einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Vitamin-D-Insuffizienz und AITDs wie HT und MB nachweisen können.

Um niedrige 25(OH)D Serumwerte und die daraus resultierenden Folgeerkrankungen wie AITDs zu verhindern, kann Vitamin D supplementiert werden. Für Säuglinge bis zum 18. Lebensmonat wird eine Vitamin-D-Supplementation von 10–12.5 µg empfohlen (34,35). Für Erwachsene gibt es verschiedene Empfehlung zwischen 5 µg pro Tag von D-A-CH bis zu 15 µg von IOM (36,38). Für Risikogruppen wie älteren Personen werden höhere Dosierungen von 20 µg von IOM bis zu 50 µg von der Endocrine Society empfohlen (38,39). Die Höchstgrenze der Zufuhr liegt für die IOM und die EFSA bei 100 µg pro Tag (38,40).

Um eine ausreichende Vitamin-D-Zufuhr zu gewährleisten, werden Lebensmittel in einigen Ländern wie beispielsweise den USA, Kanada, Indien oder Finnland mit Vitamin D angereichert (160). Hirvonen et al. haben ein Konzept zur optimalen Vitamin-D-Anreicherung in Finnland entwickelt. Sie empfehlen mehrere Lebensmittel mit niedrigen Dosen an Vitamin D anzureichern, um eine größere Bevölkerungsbreite zu erreichen. Die Anreicherung nur bestimmter Lebensmittel mit hohen Dosen seien nicht sinnvoll, da dadurch eine Überdosierung möglich ist und Personen, die ebenjene Lebensmittel, in diesem Fall Milchprodukte, nicht konsumieren keinen Benefit der Anreicherung haben (Hirvonen et al., 2007). Trotz der Anreicherung sind einige Risikopersonen schwer zu erreichen (wie beispielsweise Pflegeheimbewohner), die meist nur mehr sehr geringe Mengen an Lebensmitteln zu sich nehmen. (Zittermann and Pilz, 2016)

Für ältere Personen ist eine Nahrungsanreicherung mit Vitamin D von großem Nutzen, da sie durch eine verminderte endogene Synthese in Kombination mit einer geringen Sonnenexposition oft zu niedrige 25(OH)D Serumwerte haben. In den USA besteht durch die exogene Vitamin-D-Zufuhr über angereicherte Milchprodukte und Supplementationen seltener als in Europa ein Vitamin-D-Mangel bei älteren Personen (Lips, 2001). Ein weiterer Benefit einer Lebensmittelanreicherung ist die Kosteneffektivität, da dadurch die Kosten von Folgeerkrankungen eines Vitamin-D-Mangels eingespart werden könnten (160).

In der Studie von Krysiak et al. konnte gezeigt werden, dass eine Vitamin-D-Supplementation bei HT Patienten/Patientinnen, die seit mindestens 6 Monaten mit

Levothyroxin behandelt wurden, zu einer Abnahme der Schilddrüsenantikörper führt. Die Autoren dieser Studie empfehlen aufgrund dieser Studie auch bei bereits behandelten Patienten/Patientinnen Vitamin D zu supplementieren, um den Effekt der Behandlung zu erhöhen (10).

Eine Vitamin-D-Supplementation für Patienten und Patientinnen mit AITDs wird von den meisten Studienautoren und -autorinnen befürwortet (9,10,105,161).

Die Durchführung von großen Studien für genetische Analysen sowie randomisierte Langzeit-Studien, um die Effekte einer Vitamin-D-Supplementation auf Pathogenese und die optimale Dosierung bei HT und MB zu ermitteln, wird empfohlen (8,106,109,126,162).

Literaturverzeichnis

1. Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest* [Internet]. 1984 Aug;74(2):657–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC370520/>
2. Biesalski HK. Vitamin D. In: Biesalski HK, editor. 1. Auflage. Georg Thieme Verlag; 2016. Available from: [https://eref.thieme.de/ebooks/1324753#/ebook_1324753_SL56078937_BT - Vitamine und Minerale](https://eref.thieme.de/ebooks/1324753#/ebook_1324753_SL56078937_BT_-_Vitamine_und_Mineraele)
3. Wang J, Lv S, Chen G, Gao C, He J, Zhong H, et al. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients*. 2015 Apr;7(4):2485–98.
4. Williams CJB. On the Use and Administration of Cod-Liver Oil in Pulmonary Consumption. *Lond J Med* [Internet]. 1849;1(1):1–18. Available from: <http://www.jstor.org/stable/25493680>
5. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J*. 2001;15(14):2579–85.
6. Skaaby T, Husemoen LLN, Thuesen BH, Linneberg A. Prospective population-based study of the association between vitamin D status and incidence of autoimmune disease. *Endocrine*. 2015 Sep;50(1):231–8.
7. Mouli VP, Ananthakrishnan AN. Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Jan;39(2):125–36.
8. Bozkurt NC, Karbek B, Ucan B, Sahin M, Cakal E, Ozbek M, et al. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Pract*. 2013;19(3):479–84.
9. Kim D. Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Hormones (Athens)*. 2016 Jul;15(3):385–93.
10. Krysiak R, Szkrobka W, Okopien B. The Effect of Vitamin D on Thyroid Autoimmunity in Levothyroxine-Treated Women with Hashimoto's Thyroiditis and Normal Vitamin D Status. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017 Apr;125(4):229–33.
11. Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol*. 2014 Jun;170(6):R241-52.
12. Dötsch J. Vitamin-D-Stoffwechsel. *Pädiatrie up2date* [Internet]. 2014 Jul 8;09(04):343–52. Available from: https://eref.thieme.de/ejournals/1862-9393_2014_04#/10.1055-s-0034-1377755
13. Felsenberg D. Vitamin D. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, editors. 19. Auflag. ABW Verlag; 2016. Available from: [https://eref.thieme.de/ebooks/1667502#/ebook_1667502_SL66744564_BT - Harrisons Innere Medizin](https://eref.thieme.de/ebooks/1667502#/ebook_1667502_SL66744564_BT_-_Harrisons_Innere_Medizin)
14. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*.

2006 Aug;116(8):2062–72.

15. Hiort O. Endokrine Störungen des Mineralhaushaltes. In: Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. Springer; 2010. p. 351–64.
16. Alscher MD. Vitamin D. In: Alscher MD, Böhler J, Kuhlmann U, Kunzendorf U, Luft FC, editors. 6., vollst. Georg Thieme Verlag; 2015. Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/1098732#/ebook_1098732_SL45020857 BT - Nephrologie
17. Hauser K. Vitamine. In: Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R, editors. 4. Auflage. Georg Thieme Verlag; 2016. Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/1232218#/ebook_1232218_SL53186023 BT - Duale Reihe Biochemie
18. Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney Int.* 2010 Jul;78(2):140–5.
19. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol.* 2001 Nov;167(9):4974–80.
20. Almerighi C, Sinistro A, Cavazza A, Ciaprini C, Rocchi G, Bergamini A. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits CD40L-induced pro-inflammatory and immunomodulatory activity in human monocytes. *Cytokine.* 2009 Mar;45(3):190–7.
21. Gao X-R, Yu Y-G. Meta-Analysis of the Association between Vitamin D Receptor Polymorphisms and the Risk of Autoimmune Thyroid Disease. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:2846943.
22. Linker-Israeli M, Elstner E, Klinenberg JR, Wallace DJ, Koeffler HP. Vitamin D(3) and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC. *Clin Immunol.* 2001 Apr;99(1):82–93.
23. Bhalla AK, Amento EP, Serog B, Glimcher LH. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits antigen-induced T cell activation. *J Immunol.* 1984 Oct;133(4):1748–54.
24. Correale J, Ysraelit MC, Gaitan MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain.* 2009 May;132(Pt 5):1146–60.
25. Willheim M, Thien R, Schratlbauer K, Bajna E, Holub M, Gruber R, et al. Regulatory Effects of 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 on the Cytokine Production of Human Peripheral Blood Lymphocytes*. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1999 Oct 1;84(10):3739–44. Available from: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.10.6054>
26. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol.* 2010 Aug;10(4):482–96.
27. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JBJ, Pols HAP, Van Leeuwen JPTM. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene.* 2004 Sep;338(2):143–56.

28. Griffin MD, Lutz W, Phan VA, Bachman LA, McKean DJ, Kumar R. Dendritic cell modulation by 1 α ,25 dihydroxyvitamin D₃ and its analogs: a vitamin D receptor-dependent pathway that promotes a persistent state of immaturity in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Jun;98(12):6800–5.
29. Bennett L, Palucka AK, Arce E, Cantrell V, Borvak J, Banchereau J, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med*. 2003 Mar;197(6):711–23.
30. McGregor R, Li G, Penny H, Lombardi G, Afzali B, Goldsmith DJ. Vitamin D in renal transplantation - from biological mechanisms to clinical benefits. *Am J Transplant [Internet]*. 2014/05/19. 2014 Jun;14(6):1259–70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24840071>
31. Sundaram ME, Coleman LA. Vitamin D and influenza. *Adv Nutr [Internet]*. 2012 Jul 1;3(4):517–25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22797987>
32. Weisman Y, Bawnik JC, Eisenberg Z, Spierer Z. Vitamin D metabolites in human milk. *J Pediatr*. 1982 May;100(5):745–8.
33. Thierfelder W, Dortsch R, Hintzpeter B, Kahl H, Scheidt-Nave C. [Biochemical measures in the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz [Internet]*. 2007;50(5–6):757–70. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/17514461>
34. Lunau S. Presseinfo: Vitamin D [Internet]. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ). 2018. Available from: <https://www.dgkj.de/meldungen/2018/presseinfo-vitamin-d/>
35. Böhles H, Fusch C, Genzel-Boroviczény O, Jochum F, Kauth T, Kersting M, et al. Vitamin-D-Versorgung im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. *Monatsschrift Kinderheilkd [Internet]*. 2011;159(11):1084. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00112-011-2535-y>
36. D-A-CH. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr Vitamin D. Neuer Umschau-Buchverlag. 2008;
37. D-A-CH. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Neuer Umschau-Buchverlag. 2012;
38. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Institute of Medicine: Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington (DC): National Academies Press; 2011.
39. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab [Internet]*. 2011 Jul 1;96(7):1911–30. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
40. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. *EFSA J [Internet]*. 2012 Jul 27;10(7):2813. Available from: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2813>

41. Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, Maguiness K, Enders J, Robinson KA, et al. An Update on the Screening, Diagnosis, Management, and Treatment of Vitamin D Deficiency in Individuals with Cystic Fibrosis: Evidence-Based Recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Apr 1;97(4):1082–93. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3050>
42. Kunz C, Zittermann A. Vitamin D im Kindes- und Jugendalter in Deutschland. *Monatsschrift Kinderheilkd* [Internet]. 2015;163(8):776–82. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00112-014-3290-7>
43. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull*. 2014 Dec;39(4):322–50.
44. New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab*. 2012;60(4):241–6.
45. West NE, Lechtzin N, Merlo CA, Turowski JB, Davis ME, Ramsay MZ, et al. Appropriate goal level for 25-hydroxyvitamin D in cystic fibrosis. *Chest*. 2011 Aug;140(2):469–74.
46. Haluza D, Simic S, Moshhammer H. Sun Exposure Prevalence and Associated Skin Health Habits: Results from the Austrian Population-Based UVSkinRisk Survey. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2016 Jan 19;13(1):141. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26797627>
47. Dennis LK, Vanbeek MJ, Beane Freeman LE, Smith BJ, Dawson D V, Coughlin JA. Sunburns and risk of cutaneous melanoma: does age matter? A comprehensive meta-analysis. *Ann Epidemiol*. 2008 Aug;18(8):614–27.
48. Springbett P, Buglass S, Young AR. Photoprotection and vitamin D status. *J Photochem Photobiol B*. 2010 Nov;101(2):160–8.
49. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013 Jul;88(7):720–55.
50. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest*. 1985 Oct;76(4):1536–8.
51. Elmadfa I, Meyer A, Wottawa D, Wagner K, Hasenegger V. Vitamin D Intake and Status in Austria and Its Effects on Some Health Indicators. 2018.
52. Mishal AA. Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women. *Osteoporos Int*. 2001;12(11):931–5.
53. Buyukuslu N, Esin K, Hizli H, Sunal N, Yigit P, Garipagaoglu M. Clothing preference affects vitamin D status of young women. *Nutr Res*. 2014 Aug;34(8):688–93.
54. Zittermann A, Pilz S. Vitamin D in Klinik und Praxis TT - Vitamin D in Clinic and Practice. *Aktuel Ernahrungsmed* [Internet]. 2016 Jun 28;41(04):300–16. Available from: https://eref.thieme.de/ejournals/1438-9916_2016_04#/10.1055-s-0042-110724
55. Nowson CA, Margerison C. Vitamin D intake and vitamin D status of Australians. *Med J Aust*. 2002 Aug;177(3):149–52.
56. Hirvonen T, Sinkko H, Valsta L, Hannila M-L, Pietinen P. Development of a

- model for optimal food fortification: vitamin D among adults in Finland. *Eur J Nutr.* 2007 Aug;46(5):264–70.
57. Flynn A, Moreiras O, Stehle P, Fletcher RJ, Muller DJG, Rolland V. Vitamins and minerals: a model for safe addition to foods. *Eur J Nutr.* 2003 Apr;42(2):118–30.
58. Rasmussen SE, Andersen NL, Dragsted LO, Larsen JC. A safe strategy for addition of vitamins and minerals to foods. *Eur J Nutr.* 2006 Mar;45(3):123–35.
59. Valimäki V-V, Loyttyniemi E, Valimäki MJ. Vitamin D fortification of milk products does not resolve hypovitaminosis D in young Finnish men. *Eur J Clin Nutr.* 2007 Apr;61(4):493–7.
60. Amrein K, AG. U-MV. Vitamin-D-Mangel - Aktuelle Diagnostik und Prophylaxe in Fallbeispielen. Bremen: UNI-MED; 2015.
61. Vieth R. Vitamin D toxicity, policy, and science. *J Bone Miner Res.* 2007 Dec;22 Suppl 2:V64-8.
62. Brockstedt M, Bunjes R, Desel H, Disselhoff M, Dobler G, Felgenhauer N, et al. Vitamin D. In: von Mühlendahl KE, Oberdisse U, Bunjes R, Brockstedt M, editors. 4., vollko. 2003. Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/1011287#/ebook_1011287_SL39922536 BT - Vergiftungen im Kindesalter
63. Lowe H, Cusano NE, Binkley N, Blarer WS, Bilezikian JP. Vitamin D toxicity due to a commonly available “over the counter” remedy from the Dominican Republic. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;96(2):291–5.
64. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Apr;99(4):1132–41.
65. Araki T, Holick MF, Alfonso BD, Charlap E, Romero CM, Rizk D, et al. Vitamin D intoxication with severe hypercalcemia due to manufacturing and labeling errors of two dietary supplements made in the United States. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Dec;96(12):3603–8.
66. Galior K, Grebe S, Singh R. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. *Nutrients.* 2018 Jul;10(8).
67. Leumann E. Neue Störung im Vitamin-D-Metabolismus: 24-Hydroxylase-(CYP24A1-)Defekt. 2011 Jan 1;
68. Rhaney K, Mitchell RG. Idiopathic hypercalcaemia of infants. *Lancet.* 1956;270:1028–32.
69. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, John U, et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med.* 2011 Aug;365(5):410–21.
70. Misselwitz J, Hesse V. [Hypercalcemia following prophylactic vitamin D administration]. *Kinderarztl Prax.* 1986 Aug;54(8):431–8.
71. Hoppe B, Gnehm HE, Wopmann M, Neuhaus T, Willi U, Leumann E.

- [Vitamin D poisoning in infants: a preventable cause of hypercalciuria and nephrocalcinosis]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1992 Feb;122(8):257–62.
72. Jehle DR, Keller F, Schwarz A, Jehle PM. Hypercalcemia-induced renal insufficiency during therapy with dihydrotachysterol. *J Med [Internet]*. 1999;30(1–2):39—50. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/10515239>
 73. Fischli S, Ziegler R. Vitamin-D-Intoxikation. In: Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT, Dill T, et al., editors. 4., überar. Georg Thieme Verlag; 2018. Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/2263057#/ebook_2263057_SL85320588 BT - Duale Reihe Innere Medizin
 74. Schlote T, Kellner U. Vitamin D (Intoxikation). In: Schlote T, Kellner U, editors. 1. Auflage. Georg Thieme Verlag; 2011. Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/1202092#/ebook_1202092_SL51026230 BT - Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Augenheilkunde
 75. Raue F. [Hyper- and hypocalcemia. 1. Hypercalcemia]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2000 May;125(21):667–70.
 76. Schilling T, Ziegler R. Current therapy of hypoparathyroidism--a survey of German endocrinology centers. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1997;105(4):237–41.
 77. PROPP S, SCHARFMAN WB. Anemia associated with vitamin D intoxication. *N Engl J Med.* 1956 Dec;255(26):1207–12.
 78. Selby PL, Davies M, Marks JS, Mawer EB. Vitamin D intoxication causes hypercalcaemia by increased bone resorption which responds to pamidronate. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995 Nov;43(5):531–6.
 79. Rizzoli R, Stoermann C, Ammann P, Bonjour JP. Hypercalcemia and hyperosteolysis in vitamin D intoxication: effects of clodronate therapy. *Bone.* 1994;15(2):193–8.
 80. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb;87(2):489–99.
 81. Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Geoepidemiology of autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2010 Aug;6(8):468–76.
 82. Stagnaro-Green A, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Negro R. High rate of persistent hypothyroidism in a large-scale prospective study of postpartum thyroiditis in southern Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Mar;96(3):652–7.
 83. Brabant G. Hyperthyreose. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, editors. 19. Auflag. ABW Verlag; 2016. Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/1667502#/ebook_1667502_SL66733194 BT - Harrisons Innere Medizin
 84. Weetman AP. Immunity, thyroid function and pregnancy: molecular mechanisms. *Nat Rev Endocrinol.* 2010 Jun;6(6):311–8.

85. Lepez T, Vandewoestyne M, Deforce D. Fetal microchimeric cells in blood and thyroid glands of women with an autoimmune thyroid disease. *Chimerism*. 2012;3(1):21–3.
86. Tempfer C. Asymmetrische X-Chromosomen-Inaktivierung. In: Keck C, editor. 1 Auflage. Georg Thieme Verlag; 2013. Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/928852#/ebook_928852_SL35676517 BT - Kinderwunschbehandlung in der gynäkologischen Praxis
87. Brix TH, Knudsen GPS, Kristiansen M, Kyvik KO, Orstavik KH, Hegedus L. High frequency of skewed X-chromosome inactivation in females with autoimmune thyroid disease: a possible explanation for the female predisposition to thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Nov;90(11):5949–53.
88. Simmonds MJ, Kavvoura FK, Brand OJ, Newby PR, Jackson LE, Hargreaves CE, et al. Skewed X chromosome inactivation and female preponderance in autoimmune thyroid disease: an association study and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jan;99(1):E127–31.
89. Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan M, Braverman LE. National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Nov;92(11):4236–40.
90. Tomer Y. Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:147–56.
91. Vanderpump MPJ. How should we manage patients with mildly increased serum thyrotrophin concentrations? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Apr;72(4):436–40.
92. Stathatos N, Daniels GH. Autoimmune thyroid disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Jan;24(1):70–5.
93. Hadj Kacem H, Rebai A, Kaffel N, Masmoudi S, Abid M, Ayadi H. PDS is a new susceptibility gene to autoimmune thyroid diseases: association and linkage study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 May;88(5):2274–80.
94. Yoshida A, Hisatome I, Taniguchi S, Shirayoshi Y, Yamamoto Y, Miake J, et al. Pendrin is a novel autoantigen recognized by patients with autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Feb;94(2):442–8.
95. Fischli S, Ziegler R. Chronische Thyreoiditis (Hashimoto). In: Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT, Dill T, et al., editors. 4., überar. Georg Thieme Verlag; 2018. Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/2263057#/ebook_2263057_SL85319680 BT - Duale Reihe Innere Medizin
96. Pearce SHS, Leech NJ. Toward precise forecasting of autoimmune endocrinopathy. Vol. 89, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. United States; 2004. p. 544–7.
97. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedus L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin

- cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Feb;86(2):930–4.
98. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun*. 2009;32(3–4):231–9.
 99. Dikbas O, Soy M, Bes C, Ankarali H, Bugdayci G, Zeyrek A. Thyroid autoimmunity in patients with Familial Mediterranean Fever: preliminary results. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Nov;17(22):3024–30.
 100. Fischli S, Ziegler R. Immunhyperthyreose. In: Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT, Dill T, et al., editors. 4., überar. Georg Thieme Verlag; 2018. Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/2263057#/ebook_2263057_SL85319252_BT - Duale Reihe Innere Medizin
 101. Hadecke J, Schneyer U. [Endocrinological findings in endocrine orbitopathy]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2005 Jan;222(1):15–8.
 102. Elmadfa I, Hasenegger V, Wagner K, Putz P, Weidl N-M, Wottawa D, et al. Österreichischer Ernährungsbericht 2012. Inst für Ernährungswissenschaften. 2012 Sep;
 103. Kudlacek S, Schneider B, Peterlik M, Leb G, Klaushofer K, Weber K, et al. Assessment of vitamin D and calcium status in healthy adult Austrians. *Eur J Clin Invest*. 2003 Apr;33(4):323–31.
 104. Tamer G, Arik S, Tamer I, Coksert D. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2011 Aug;21(8):891–6.
 105. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, Shapira Y, Nagy E V, Danko K, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol*. 2011 May;8(3):243–7.
 106. Unal AD, Tarcin O, Parildar H, Cigerli O, Eroglu H, Demirag NG. Vitamin D deficiency is related to thyroid antibodies in autoimmune thyroiditis. *Cent J Immunol*. 2014;39(4):493–7.
 107. Mansournia N, Mansournia MA, Saeedi S, Dehghan J. The association between serum 25OHD levels and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2014 May;37(5):473–6.
 108. Shin DY, Kim KJ, Kim D, Hwang S, Lee EJ. Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid peroxidase antibody in autoimmune thyroiditis. *Yonsei Med J*. 2014 Mar;55(2):476–81.
 109. Muscogiuri G, Mari D, Prolo S, Fatti LM, Cantone MC, Garagnani P, et al. 25 Hydroxyvitamin D Deficiency and Its Relationship to Autoimmune Thyroid Disease in the Elderly. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2016 Aug;13(9). Available from: <http://europepmc.org/articles/PMC5036683>
 110. Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, Miyashita K, Takahara M, Sakamoto F, et al. Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease. Vol. 42, *Endocrine*. United States; 2012. p. 739–41.
 111. Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, Miyashita K, Takahara M, Sakamoto F, et al. Serum vitamin D levels are decreased in patients without remission of

- Graves' disease. Vol. 43, Endocrine. United States; 2013. p. 230–2.
112. Effraimidis G, Badenhop K, Tijssen JGP, Wiersinga WM. Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity. *Eur J Endocrinol.* 2012 Jul;167(1):43–8.
 113. Zhang H, Liang L, Xie Z. Low Vitamin D Status is Associated with Increased Thyrotropin-Receptor Antibody Titer in Graves Disease. *Endocr Pract.* 2015 Mar;21(3):258–63.
 114. Han Y, Cheng YK, Chen YJ, Li YM, Jiang YQ, Zhang SF. Abnormality of serum 25 (OH) D level and its associations with thyroid hormones and auto-antibody in patients with Graves' disease. *Chin J Clin Res.* 2013;26:642–6.
 115. Miao W, Ma J, Guo R, Wang YJ, Wang G, Guan HX. Research about the correlation between Serum 25 (OH) D with Graves' disease. *Chin J Pr Intern Med.* 2013;33:394–5.
 116. Huang ZL. The study on relationship between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentration and Hashimoto thyroiditis. Master Dissertation, Jilin University, Jilin, China; 2013.
 117. Liu XH. The study on relation between vitamin D3 level and immune disorder in patients with autoimmune thyroid disease. Master Dissertation, Zhengzhou University, Zhengzhou, China; 2012.
 118. Xuan LY, Yang YH, Lai XY. The association between the serum 25 (OH) D3 of autoimmune thyroid diseases patients and the level of sFas. *Shandong Med J.* 2014;38:61–3.
 119. Li D, Cai W, Gu R, Zhang Y, Zhang H, Tang K, et al. Th17 cell plays a role in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis in patients. *Clin Immunol.* 2013 Dec;149(3):411–20.
 120. Zhang QQ, Sun M, Wang ZX, Fu Q, Shi Y, Yang F, et al. Relationship between serum 25-hydroxy vitamin D and thyroid autoimmunity among middle-aged and elderly individuals. *Acta Univ Med Nanjing (Nat Sci).* 2014;34:486–9.
 121. Jyotsna VP, Sahoo A, Singh AK, Sreenivas V, Gupta N. Bone mineral density in patients of Graves disease pre-& post-treatment in a predominantly vitamin D deficient population. *Indian J Med Res.* 2012;135(1):36.
 122. Zhang D, Bobulescu IA, Maalouf NM, Adams-Huet B, Poindexter J, Park S, et al. Relationship between serum uric Acid and bone mineral density in the general population and in rats with experimental hyperuricemia. *J Bone Miner Res [Internet].* 2015 Jun;30(6):992–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25491196>
 123. Wang YC. Analysis of the Relationship between 25 (OH) D, IGF-1 and Bone Metabolism in Patients with Graves' Disease. Master Dissertation, Anhui Medical University, Hefei, China; 2014.
 124. Kang DH, Wang Y, Cao W, Wang P, Zhang HM. Higher prevalence of vitamin D deficiency in female patients with Graves' disease. *Acta Nutr Sin.* 2013;25:299–301.

125. Wang ZS, Wu YP, Song QH. Bone mineral density and bone metabolism of Graves' disease in premenopausal women. *Guangdong Med J*. 2014;35:1743–6.
126. Wang X, Zynat J, Guo Y, Osiman R, Tuhuti A, Zhao H, et al. Low Serum Vitamin D Is Associated with Anti-Thyroid-Globulin Antibody in Female Individuals. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:285290.
127. Goswami R, Marwaha RK, Gupta N, Tandon N, Sreenivas V, Tomar N, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians: a community-based survey. *Br J Nutr*. 2009 Aug;102(3):382–6.
128. Yasmeh J, Farpour F, Rizzo V, Kheradnam S, Sachmechi I. HASHIMOTO THYROIDITIS NOT ASSOCIATED WITH VITAMIN D DEFICIENCY. *Endocr Pract*. 2016 Jul;22(7):809–13.
129. Pike JW. Vitamin D3 receptors: structure and function in transcription. *Annu Rev Nutr*. 1991;11:189–216.
130. Guarneri F, Benvenga S. Environmental factors and genetic background that interact to cause autoimmune thyroid disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007 Oct;14(5):398–409.
131. Baker AR, McDonnell DP, Hughes M, Crisp TM, Mangelsdorf DJ, Haussler MR, et al. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1988 May;85(10):3294–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2835767>
132. Issa LL, Leong GM, Eisman JA. Molecular mechanism of vitamin D receptor action. *Inflamm Res*. 1998 Dec;47(12):451–75.
133. Szpirer J, Szpirer C, Riviere M, Levan G, Marynen P, Cassiman JJ, et al. The Sp1 transcription factor gene (SP1) and the 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor gene (VDR) are colocalized on human chromosome arm 12q and rat chromosome 7. *Genomics*. 1991 Sep;11(1):168–73.
134. Smolders J, Peelen E, Thewissen M, Menheere P, Tervaert JWC, Hupperts R, et al. The relevance of vitamin D receptor gene polymorphisms for vitamin D research in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2009 Jun;8(7):621–6.
135. Brcic L, Baric A, Gracan S, Brdar D, Torlak Lovric V, Vidan N, et al. Association of established thyroid peroxidase autoantibody (TPOAb) genetic variants with Hashimoto's thyroiditis. *Autoimmunity*. 2016 Nov;49(7):480–5.
136. Duraes C, Moreira CS, Alvelos I, Mendes A, Santos LR, Machado JC, et al. Polymorphisms in the TNFA and IL6 genes represent risk factors for autoimmune thyroid disease. *PLoS One*. 2014;9(8):e105492.
137. Ban Y, Tozaki T, Taniyama M, Tomita M, Ban Y. Association of a CTLA-4 3' untranslated region (CT60) single nucleotide polymorphism with autoimmune thyroid disease in the Japanese population. *Autoimmunity*. 2005 Mar;38(2):151–3.
138. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and

- diseases. *Clin Chim Acta*. 2006 Sep;371(1–2):1–12.
139. Simmons JD, Mullighan C, Welsh KI, Jewell DP. Vitamin D receptor gene polymorphism: association with Crohn's disease susceptibility. *Gut*. 2000 Aug;47(2):211–4.
 140. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen T V, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*. 1994 Jan;367(6460):284–7.
 141. Hustmyer FG, Peacock M, Hui S, Johnston CC, Christian J. Bone mineral density in relation to polymorphism at the vitamin D receptor gene locus. *J Clin Invest*. 1994 Nov;94(5):2130–4.
 142. Ogunkolade B-W, Boucher BJ, Prah J, Bustin SA, Burrin JM, Noonan K, et al. Vitamin D receptor (VDR) mRNA and VDR protein levels in relation to vitamin D status, insulin secretory capacity, and VDR genotype in Bangladeshi Asians. *Diabetes*. 2002 Jul;51(7):2294–300.
 143. Feng M, Li H, Chen S-F, Li W-F, Zhang F-B. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis. *Endocrine* [Internet]. 2013 Apr;43(2):318–26. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9812-y>
 144. Stefanic M, Karner I, Glavas-Obrovac L, Papic S, Vrdoljak D, Levak G, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with susceptibility to Graves' disease in Eastern Croatian population: case-control study. *Croat Med J*. 2005 Aug;46(4):639–46.
 145. Yazici D, Yavuz D, Tarcin O, Sancak S, Deyneli O, Akalin S. Vitamin D receptor gene Apal, TaqI, FokI and BsmI polymorphisms in a group of Turkish patients with Hashimoto's thyroiditis. *Minerva Endocrinol*. 2013 Jun;38(2):195–201.
 146. Djurovic J, Stojkovic O, Ozdemir O, Silan F, Akurut C, Todorovic J, et al. Association between FokI, Apal and TaqI RFLP polymorphisms in VDR gene and Hashimoto's thyroiditis: preliminary data from female patients in Serbia. *Int J Immunogenet*. 2015 Jun;42(3):190–4.
 147. Giovinazzo S, Vicchio TM, Certo R, Alibrandi A, Palmieri O, Campennì A, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms/haplotypes and serum 25(OH)D3 levels in Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine* [Internet]. 2017 Feb;55(2):599–606. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0942-5>
 148. Maalej A, Petit-Teixeira E, Chabchoub G, Hamad M Ben, Rebai A, Farid NR, et al. Lack of association of VDR gene polymorphisms with thyroid autoimmune disorders: familial and case/control studies. *J Clin Immunol*. 2008 Jan;28(1):21–5.
 149. Meng S, He S, Jiang W, Xiao L, Li D, Xu J, et al. Genetic susceptibility to autoimmune thyroid diseases in a Chinese Han population: Role of vitamin D receptor gene polymorphisms. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015 Dec;76(6):684–9.
 150. Ramos-Lopez E, Kurylowicz A, Bednarczyk T, Paunkovic J, Seidl C,

- Badenhoop K. Vitamin D receptor polymorphisms are associated with Graves' disease in German and Polish but not in Serbian patients. *Thyroid*. 2005 Oct;15(10):1125–30.
151. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul;357(3):266–81.
 152. Final Recommendation Statement: Vitamin D Deficiency: Screening. U.S. Preventive Services Task Force. 2016.
 153. Zittermann A, Pilz S. Vitamin D in Klinik und Praxis. *Frauenheilkd up2date* [Internet]. 2017 Aug 21;11(03):247–62. Available from: https://eref.thieme.de/ejournals/1611-650X_2017_03#/10.1055-s-0043-112871
 154. Zittermann A. Neuere Erkenntnisse über Vitamin D. *Ernährung & Medizin*. 2018;33(01):25–8.
 155. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1, 25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6):1717S–1720S.
 156. Baeke F, Korf H, Overbergh L, van Etten E, Verstuyf A, Gysemans C, et al. Human T lymphocytes are direct targets of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ in the immune system. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;121(1–2):221–7.
 157. Bischoff-Ferrari HA. Optimal serum 25-hydroxyvitamin D levels for multiple health outcomes. In: *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer*. Springer; 2008. p. 55–71.
 158. Tomer Y, Menconi F. Type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: the genetic connection. Vol. 19, *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. United States; 2009. p. 99–102.
 159. Lontiris MI, Mazokopakis EE. A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients. Points that need more investigation. *Hell J Nucl Med*. 2017;20(1):51–6.
 160. Vitamin-D-Mangel: Lösungsansätze nach internationalem Vorbild. *Aktuel Ernährungsmed*. 2018;43(06):454.
 161. Choi YM, Kim WG, Kim TY, Bae SJ, Kim H-K, Jang EK, et al. Low levels of serum vitamin D₃ are associated with autoimmune thyroid disease in premenopausal women. *Thyroid*. 2014 Apr;24(4):655–61.
 162. Kim D. The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 Sep;18(9). Available from: <http://europepmc.org/articles/PMC5618598>