

Autoimmunerkrankungen im Zusammenhang mit niedrigem Vitamin D- und Vitamin D-Rezeptor - Juli 2017

Vitamin D und Autoimmunerkrankungen: Ist der Polymorphismus des Vitamin D-Rezeptors (VDR) der Schuldige?

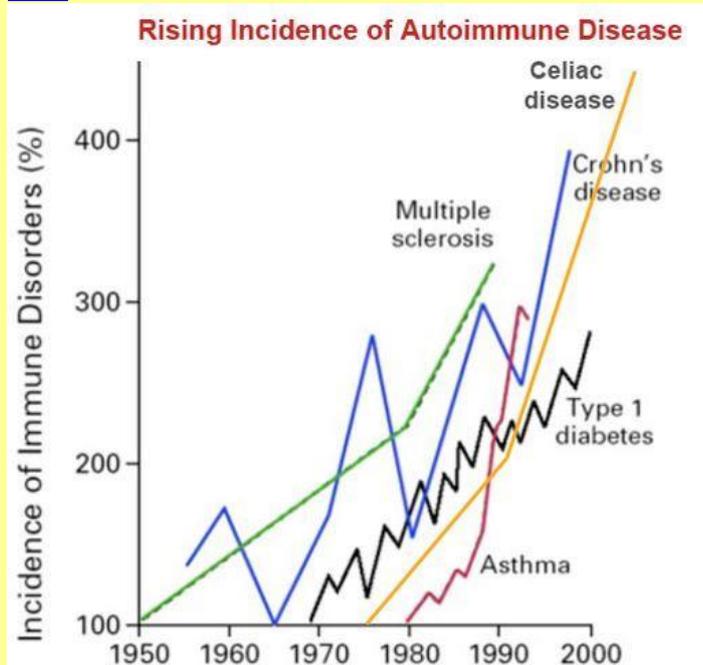
Isr Med Assoc J. 2017 Jul; 19 (7): 438 & ndash; 443.

Vitamin D Leben

- [Resveratrol Rolle bei Autoimmunerkrankungen - Ein Mini-Review. - Dezember 2016](#)

Die Autoimmunkategorie beginnt mit

- [162 Artikel in der Kategorie Autoimmun](#)
- [Vitamin D und **MS Asthma RA Diabetes Darmallergie Heuschnupfen Muskeldystrophie Lupus Psoriasis**](#)
- [Autoimmunkrankheitscluster treten in Familien mit niedrigem D auf](#)
- [Wie Vitamin D Entzündungen reduziert, die Immunität verbessert und die Autoimmunität bekämpft - Rückblick Dezember 2018](#)
- [120 Ärzte und 20.000 MS-Patienten mit hochdosiertem Vitamin D Dezember 2018](#)
- [Vitamin D behandelt seit 16 Jahren Multiple Sklerose und Autoimmunerkrankungen - Coimbra April 2018](#)
- [Vitamin D-Rezeptor ist in über 40 Autoimmunstudien assoziiert](#)
- [Viele Autoimmunerkrankungen im Zusammenhang mit niedrigem Vitamin D oder schlechten Vit D-Genen - Juli 2019](#)



Laden Sie das PDF von Vitamin D Life herunter

Bizzaro G1, Antico A2, Fortunato A3, Bizzaro N4.

1 Zabłudowicz-Zentrum für Autoimmunerkrankungen, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel.

2 Laboratorio Analisi, Ospedale Civile, Santorso, Italien.

3 Patologia Clinica, Gebiet Vasta 5 ASUR Marken, Ascoli-Piceno, Italien.

4 Laboratorio di Patologia Clinica, Ospedale S. Antonio, Tolmezzo, Italien.

HINTERGRUND:

Vitamin D-Mangel wird weltweit zu einem zunehmenden Problem. Es sollte nicht unterschätzt werden, nicht nur wegen der bekannten Folgen eines Vitamin-D-Mangels für die Knochengesundheit, sondern vor allem, weil neuere Studien gezeigt haben, wie die biologisch aktive Form von Vitamin D - 1,25 (OH) 2D - beteiligt ist viele biologische Prozesse, einschließlich der Modulation des Immunsystems. Darüber hinaus wurde in fast allen Immunzellen das Vorhandensein eines Vitamin-D-Rezeptors entdeckt, und es wurde festgestellt, dass einige seiner Polymorphismen mit einer erhöhten Inzidenz von Autoimmunerkrankungen verbunden sind. Dieser Befund führte zu einem vorgeschlagenen Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und Autoimmunerkrankungen. Patienten, die von verschiedenen Autoimmunerkrankungen betroffen waren, wiesen niedrige Vitamin D-Spiegel auf. Es ist jedoch nicht immer klar, ob ein Vitamin D-Mangel die Ursache oder vielmehr eine Folge der Krankheit ist. Einschränkungen der Studien, wie die geringe Anzahl von Patienten, die Heterogenität ausgewählter Gruppen, Umweltbedingungen, Methoden zur Messung der Vitamin D-Serumkonzentration und andere Störfaktoren, führen nicht zu eindeutigen Ergebnissen, um einen direkten Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin D-Spiegeln und zu belegen Autoimmunerkrankung. Daher sind randomisierte Studien erforderlich, um widersprüchliche Ergebnisse zu klären.

PMID: 28786260

Inhaltsverzeichnis

- [Die Autoimmunkategorie](#) beginnt mit
- [Einführung](#)
- [VITAMIN D EMPFÄNGER- UND IMMUNZELLEN](#)
- [WIRKUNGEN VON VITAMIN D AUF DAS IMMUNSYSTEM](#)
- [VITAMIN D UND AUTOIMMUNE DISEASES](#)
- [SYSTEMISCHE SCLEROSIS](#)
- [Multiple Sklerose](#)
- [SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATOSUS](#)
- [DIABETES TYP 1](#)
- [RHEUMATOIDE ARTHRITIS](#)
- [AUTOIMMUNE THYROID-KRANKHEITEN](#)
- [ZUKUNFTSPERSPEKTIVEN](#)
- [Verweise](#)

Einführung

25-Hydroxyvitamin D, 25 (OH) D, die wichtigste zirkulierende Form von Vitamin D, mit einer Halbwertszeit von 3 Wochen. Aufgrund seiner langen Halbwertszeit ist 25 (OH) D die zuverlässigste Verbindung zur Beurteilung der einzelnen Vitamin D-Spiegel. Schließlich wird das Molekül in der Niere in die biologisch aktive Form 1,25-Dihydroxyvitamin D - 1,25 (OH) 2D - auch als Calcitriol bekannt - umgewandelt. 1,25 (OH) 2D tritt in die Zielzellen ein, bindet an den Vitamin D-Rezeptor (VDR) und induziert eine Konformationsmodifikation, die zu seiner Wechselwirkung mit dem Retinsäure-Rezeptor (RXR) führt. Der VDR ist ein intrazellulärer Polypeptidteil der Steroid-Thyroid-Retinoid-Säure-Rezeptor-Superfamilie. Es bindet als VDR / VDR-Homodimere oder VDR / RXR-Heterodimere an die Zielzell-DNA, was zu speziellen Proteinsynthesen führt. Obwohl die bekannteste Funktion von Vitamin D die Rolle ist, die es bei der Aufrechterhaltung des richtigen Gleichgewichts zwischen Calcium- und Phosphatserumspiegeln spielt, wodurch die Knochengesundheit gefördert wird, reguliert die Bindung von 1,25 (OH) 2D an den intrazellulären VDR mehr als 900 Gene an vielen physiologischen Prozessen beteiligt. Als solches wurde Vitamin D in jüngster Zeit als essentiell für die Aufrechterhaltung der physiologischen Homöostase angesehen, und sein Mangel wurde mit einer Vielzahl von Krankheiten sowie Herz-Kreislauf- und Stoffwechselstörungen in Verbindung gebracht, darunter Krebs, Bluthochdruck sowie Infektions- und Autoimmunerkrankungen. Vitamin-D-Mangel wird üblicherweise als Spiegel <20 ng / ml definiert [Tabelle 1] und wurde sowohl in gesunden als auch in kranken Populationen weltweit, hauptsächlich in nördlichen Gebieten, dokumentiert [1]. Diese neuen Erkenntnisse legen den Vitamin-D-Mangel als ein Problem dar, das die Pandemie verstärkt.

Die Bindung von 1,25 (OH) 2D an den intrazellulären Vitamin D-Rezeptor (vdR) reguliert mehr als 900 Gene, die an vielen physiologischen Prozessen beteiligt sind, einschließlich der angeborenen und der adaptiven Immunität

Vitamin D, allgemein als „Sonnenscheinvitamin“ definiert, ist ein aus Cholesterin stammendes Steroidhormon. Nur wenige Lebensmittel enthalten auf natürliche Weise Vitamin D, das in der menschlichen Haut hauptsächlich durch Sonneneinstrahlung synthetisiert wird. Da Vitamin D nach Exposition gegenüber ultraviolettem B von der Haut absorbiert wird Licht, seine Synthese wird durch Breitengrad, Jahreszeit, Lebensstil und Hautpigmentierung beeinflusst. Vitamin D wird zunächst als biologisch inaktiver Vorläufer mit einer Halbwertszeit von 12-16 Stunden synthetisiert. In der Leber wird es in umgewandelt

VITAMIN D EMPFÄNGER- UND IMMUNZELLEN

Nach der Stimulation durch biologisch aktives Vitamin D reguliert der VDR die Expression von Genen in einer Vielzahl von auf Vitamin D ansprechenden Geweben. Die Entdeckung von VDR sowie von Vitamin D-aktivierenden Enzymen in anderen Zelltypen als denjenigen, die an der Mineral- und Knochenhomöostase beteiligt sind, weist stark auf die Rolle des Hormons bei anderen physiologischen Zuständen hin. Die Aktivierung von VDR induziert eine Vielzahl von sogenannten nicht-klassischen Effekten mit Modulation des Zellwachstums, der Proliferation, der Apoptose und der Aktivierung von Immunzellen [2].

Tabelle 2. Mechanismen der Vitamin D-Wirkung auf das Immunsystem

	Immune cells	Action/effect	Reference
Innate immune system		Chemotactic capacity	Xu et al. [7]
		Phagocytic capacity	Xu et al. [7]
		Ability to mature	Arnson et al. [15]
		Production of macrophage-specific surface antigens	Arnson et al. [15]
	macrophages	Production lysosomal enzyme acid phosphatase	Arnson et al. [15]
		Secretion hydrogen peroxidase	Arnson et al. [15]
		Induction cathelicidins	Liu et al. [8]
		IL-10	Almerighi et al. [9]
		TNF- α , IL-1 α , IL-6	Almerighi et al. [9]
	dendritic cells	Cell maturation	Cutolo et al. [11]
T cell activation		van Halteren et al. [13]	
Antigen presentation		Cutolo et al. [11]	
Adaptive immune system	T cells	T regulatory cells	Penna et al. [3]
		Th2	Peelen et al. [2]
		IL-4, IL-5, IL-10	Priehl et al. [12]
		Th1	Penna et al. [3]
		IL-2, IL-17, IL-21, INF- γ	Jeffery et al. [14]
	B cells	B cell apoptosis	Chen et al. [10]
		Cell proliferation	Chen et al. [10]
		Plasma-cell differentiation	Chen et al. [10]
		Ig secretion	Chen et al. [10]
		Memory B cell generation	Chen et al. [11]

Genetische Mutationen des Vitamin D-Rezeptors (VDR) können zu einer Veränderung der Effekte führen, die durch die Bindung des Rezeptors an 1,25 (oh) 2D in den Promotorregionen von Genen hervorgerufen werden, die auf Vitamin D reagieren

Das Bewusstsein für die Rolle, die Vitamin D bei der Regulation von Immunantworten spielt, wurde durch die Entdeckung von VDR in fast allen Immunzellen, einschließlich aktivierter CD4⁺ - und CD8⁺ -T-Zellen, B-Zellen, Neutrophilen und Antigen-präsentierenden Zellen (APC) wie z. B. Makrophagen und dendritische Zellen. Es wurde gezeigt, dass ruhende Monozyten und dendritische Zellen VDR intrazellulär exprimieren, während ruhende T- und B-Lymphozyten wenig bis gar kein VDR exprimieren. Die VDR-Expression in T-Zellen ist jedoch bei Aktivierung der Lymphozyten um das Fünffache erhöht [3].

Allelvariationen innerhalb des VDR-Gens wurden in die Vermittlung der Anfälligkeit für endokrine Autoimmunerkrankungen einbezogen. Der am meisten untersuchte VDR-Polymorphismus ist TaqI, BsmI, ApaI und FokI. Das Risiko einer Autoimmunerkrankung der Schilddrüse wurde im Zusammenhang mit dem BsmI- oder TaqI-Polymorphismus festgestellt, während der BsmI- und FokI-Polymorphismus mit einem erhöhten Risiko für systemischen Lupus erythematoses (SLE) verbunden ist [4]. Der FokI-Polymorphismus im VDR-Gen könnte die individuelle Anfälligkeit für diabetische Nephropathie beeinflussen [5], während die ApaI-, BsmI- und TaqI-Polymorphismen Anfälligkeitsrisikofaktoren für rheumatoide Arthritis (RA) sein können [6]. Zusammengefasst zeigen diese Daten, dass es einen Zusammenhang zwischen Autoimmunerkrankungen und Vitamin D gibt, der für die Aufrechterhaltung der Immunhomöostase wichtig zu sein scheint.

WIRKUNGEN VON VITAMIN D AUF DAS IMMUNSYSTEM

Vitamin D reguliert sowohl die angeborene als auch die adaptive Immunität [Tabelle 2]. Die angeborene Immunantwort ist durch die Aktivierung von Monozyten und Makrophagen gekennzeichnet, die in der Lage sind, pathogenassoziierte molekulare Muster (PAMPs) zu erkennen und somit eine erste Verteidigungslinie gegen äußere Wirkstoffe bereitzustellen, die antimikrobielle Aktivität von Makrophagen zu erhöhen und die chemotaktische und phagozytische Kapazität dieser Zellen [7]. Umgekehrt beeinträchtigt ein Vitamin-D-Mangel die Fähigkeit von Makrophagen, zu reifen, makrophagenspezifische Oberflächenantigene zu produzieren, das lysosomale Enzym Säurephosphatase zu produzieren und Wasserstoffperoxid abzuscheiden, das für ihre antimikrobielle Funktion wesentlich ist.

Darüber hinaus führt die Hochregulierung von VDR bei der Toll-like-Rezeptor-Aktivierung von Monozyten und Makrophagen zur Induktion von Cathelicidinen, einer Familie von Polypeptiden, die in Lysosomen von Makrophagen und polymorphkernigen Leukozyten gefunden werden und eine entscheidende Rolle bei der angeborenen Immunabwehr spielen. Die Cathelicidin-Produktion wird nach einer Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* (TB) gesteigert, wenn Makrophagen TB-PAMPs erkennen und die VDR-Expression hochregulieren, wodurch die Aktivierung des Cathelicidin-Gens induziert und somit die TB abgetötet wird [8]. In Gegenwart von 1,25 (OH) 2D aktivierte Monozyten zeigen eine verringerte Produktion von TNF- α , IL-1 α und IL-6 und eine erhöhte IL-10-Produktion. Somit kann Vitamin D die Immunantwort entzündungshemmend und regulatorisch modulieren [9].

Die adaptive Immunität wird auch in vielerlei Hinsicht durch Vitamin D beeinflusst. Vitamin D wirkt auf Zellen der Monozyten-Makrophagen-Linie, verhindert die Differenzierung in dendritische Zellen [10] und verringert die Expression der co-stimulierenden Oberflächenmoleküle CD80 und CD86, wodurch die T-Zell-Stimulationskapazität dieser APC-Zellen beeinflusst wird [10]. Darüber hinaus unterdrückt 1,25 (OH) 2D die Reifung dendritischer Zellen, wodurch die Antigenpräsentation und die Aktivität von T- und B-Zellen verringert werden [10, 11]. Die von dendritischen Zellen abgeleitete Cytokin- und Chemokinexpression wird durch Vitamin D moduliert, wodurch das Th1 / Th2-Gleichgewicht zu einer breiteren Th2-Reaktion verzerrt und das regulatorische T-Lymphozyten-Kompartiment erhöht wird [3]. In-vitro-Studien und Tiermodelle belegen zunehmend, dass 1,25 (OH) 2D die Th1- und Th17-Reaktionen unterdrückt und gleichzeitig die Expression von T-regulatorischen Zellen und Th2-Zellen fördern kann, indem die Produktion von IL-4, IL-5 und IL-10 gesteigert wird [12]. Darüber hinaus haben dendritische Zellen nach einer Vitamin-D-Stimulation eine verringerte Fähigkeit, die Proliferation von T-Zellen auszulösen [13]. Zusätzlich zu dendritischen Zellen hat 1,25 (OH) 2D direkte Auswirkungen auf T-Lymphozyten und verändert direkt das Zytokinprofil von T-Zellen, wodurch die proinflammatorische Zytokinproduktion wie IL-2, INF- γ , IL-17 und gehemmt wird IL-21 [14]. Die B-Zellpopulation wird auch durch den Vitamin-D-Weg beeinflusst. Die Exposition von B-Zellen gegenüber 1,25 (OH) 2D hemmt deren Proliferation, Plasmazelldifferenzierung und Immunglobulinsekretion (IgG und IgM) sowie die Erzeugung von Gedächtnis-B-Zellen und induziert die Apoptose von B-Zellen [10].

Um den Zusammenhang zwischen Hypovitaminose D und einer erhöhten Inzidenz von Autoimmunerkrankungen aufrechtzuerhalten, haben Mathieu et al. [19] zeigten, dass eine 1,25 (OH) 2D-Supplementierung allein das Auftreten von Insulinitis reduzieren und Diabetes verhindern konnte, wenn sie 3 Wochen alten nicht adipösen diabetischen Mäusen verabreicht wurde. Nach 8 Wochen war es nur dann wirksam, wenn es mit einem Immunsuppressor assoziiert war, und es war nicht therapeutisch, wenn es nach Beginn der Läsion verabreicht wurde. Diese neuen Ergebnisse führten zu der spekulativen Hypothese, dass bei genetisch prädisponierten Personen, die in hohen Breiten leben und eine chronisch unzureichende oder unzureichende Hormonkonzentration aufweisen, eine frühzeitige Vitamin-D-Supplementierung den Ausbruch von Krankheiten kontrollieren und / oder blockieren könnte. Umgekehrt kann eine Vitamin-D-Supplementierung selbst bei hoher Dosierung nach der immunologischen Reaktion die Schwere der Symptome verringern [20].

Es wurde angenommen, dass ein niedriger Vitamin D-Status und ein Polymorphismus des Vitamin D-Rezeptors (VDR) wichtige Umweltrisikofaktoren bei der Entwicklung von Autoimmunerkrankungen sind

VITAMIN D UND AUTOIMMUNE DISEASES

Die Pathogenesefaktoren von Autoimmunerkrankungen sind ein Mosaik aus genetischer Veranlagung, hormonellen Wirkungen und Umweltfaktoren. Ein niedriger Vitamin D-Status und VDR-Polymorphismus wurden als wichtige Umweltrisikofaktoren für die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen vorgeschlagen. Wachsende Erkenntnisse zeigen, dass der VDR-Polymorphismus (insbesondere die Genotypen des BsmI-, ApaI-, TaqI- und FokI-Polymorphismus) mit einer erhöhten Inzidenz von Autoimmunerkrankungen zusammenhängt, und es wurde gezeigt, dass die Wechselwirkung zwischen VDR und seinem Liganden eine entzündungshemmende Wirkung auf die angeborene Immunität und eine regulatorische und immunsuppressive Wirkung auf die adaptive Immunität.

Niedrige Vitamin-D-Spiegel wurden bei mehreren Autoimmunerkrankungen berichtet, darunter Multiple Sklerose (MS), Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM), SLE, RA, entzündliche Darmerkrankungen, Thyreoiditis und Autoimmungastritis [1,15-17]. Es ist jedoch nicht immer klar, ob Vitamin-D-Mangel die Ursache oder vielmehr eine Folge der Krankheit ist.

Eine gut durchdachte Studie [18] untersuchte den Zusammenhang zwischen dem Vitamin 25 (OH) D-Status und der Entwicklung einer Autoimmunerkrankung bei 12.555 Personen aus drei bevölkerungsbezogenen Studien. Das relative Risiko einer Autoimmunerkrankung wurde durch Cox-Regression geschätzt und als Hazard Ratio (HR) mit einem Konfidenzintervall von 95% (CI) ausgedrückt. Es gab 525 Fälle von Autoimmunerkrankungen. Die HR für einen Wert von 10 nmol / l betrug 0,94 (95% CI 0,90-0,98) für jede Autoimmunerkrankung, 0,83 (95% CI 0,72-0,96) für Thyreotoxikose, 0,95 (95% CI 0,88-1,02) für T1DM, 0,89 (95% CI 0,74-1,07) für MS, 1,00 (95% CI 0,86-1,17) für Iridozyklitis, 0,95 (95% CI 0,80-1,13) für Morbus Crohn, 0,88 (95% CI 0,75-1,04) für Colitis ulcerosa, 0,99 (95% CI 0,86-1,13) für Psoriasis vulgaris, 0,97 (95% CI 0,89-1,07) für seropositive RA und 0,94 (0,83-1,06) für Polymyalgia rheumatica.

SYSTEMISCHE SCLEROSIS

Zerr et al. [21] analysierten die Rolle der VDR-Signalübertragung bei Fibrosepatienten mit systemischer Sklerose (SSc), bei der die Vitamin D₃-Spiegel gesenkt werden. Sie charakterisierten VDR als negativen Regulator der TGF- β / Smad-Signalübertragung. Eine beeinträchtigte VDR-Signalübertragung mit verringerter Expression von VDR und verringerten Spiegeln seines Liganden kann daher zu einer hyperaktiven TGF- β -Signalübertragung und einer aberranten Fibroblastenaktivierung in SSc beitragen. Vitamin D wurde aufgrund seines bekannten Überschneidens mit dem Signal des transformierenden Wachstumsfaktors (TGF) - β als antifibrotische Behandlungsoption für den frühen Beginn der Fibrose bei bestimmten Genotypen für VDR vorgeschlagen. In primären menschlichen hepatischen Sternzellen verbesserte die Vitamin-D-Supplementierung die TGF- β -induzierte Fibrogenese sowohl durch VDR-abhängige als auch durch VDR-unabhängige Mechanismen, während bekannte Polymorphismen des VDR (A1012G-Einzelnukleotid-Polymorphismen) die Reaktion auf die Vitamin-D-Behandlung beeinflussen und die Behandlung aufheben können Reduktion der fibrogenen Reaktion.

Multiple Sklerose

Die Prävalenz von MS in Nordeuropa korreliert stark mit dem Vitamin-D-Mangel und dem Risiko des Ausbruchs von Krankheiten. Es ist bekannt, dass Vitamin D immunmodulatorische Funktionen hat und ein Tiermodell von MS unterdrückt. Genomweite Assoziationsstudien haben mehr als 20 anfällige Loci bei MS identifiziert, einschließlich des VDR-Gens und rs2248359. Dieser letzte Ort kann das MS-Risiko erhöhen, indem er die Expression benachbarter Gene reguliert, beispielsweise CYP24A1, die das Enzym codieren, das für den Abbau von 1,25 (OH) 2D verantwortlich ist. rs2248359-C erhöht die CYP24A1-Expression im menschlichen Gehirn, zeigt also eine genetische Verbindung zwischen MS und Vitamin D-Metabolismus und zeigt an, dass die physiologisch aktive Form von Vitamin D schützend ist. Einige Studien, die im Iran, in Japan, Australien und im Vereinigten Königreich durchgeführt wurden, um den Zusammenhang zwischen VDR-Polymorphismen (SNPs, TaqI und ApaI) und MS zu finden, haben Zusammenhänge zwischen Allel- und Genotypfrequenzen und der Krankheit gezeigt. In anderen Studien in Griechenland, den USA und den Niederlanden wurde keine Korrelation gefunden. Diese Diskrepanz unterstreicht die Notwendigkeit randomisierter Studien.

SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATOSUS

Bei Patienten mit SLE wurde eine signifikante inverse Korrelation zwischen Krankheitsaktivität und Vitamin D-Konzentration im Serum berichtet [22], und bei einer Untergruppe von Patienten mit SLE und Antiphospholipid-Syndrom wurden Anti-Vitamin D-Antikörper gefunden [23]. Die Beziehung zwischen VDR-Genpolymorphismus und dem Risiko von SLE ist widersprüchlich. Eine Metaanalyse mit 13 Studien wurde durchgeführt, um die Beziehung zwischen VDR-BsmI (rs1544410), Fok1 (rs2228570), ApaI (rs7975232) und TaqI (rs731236) -Genpolymorphismus zu bewerten und das Risiko von SLE. In dieser Metaanalyse wurden das BsmI B-Allel und der bb-Genotyp, das Fok1 f-Allel und der ff-Genotyp sowie der ApaI aa-Genotyp mit dem SLE-Risiko in der Gesamtpopulation in Verbindung gebracht. Bei Asiaten waren das BsmI B-Allel, der BB-Genotyp und der bb-Genotyp, das Fok1 f-Allel und der ff-Genotyp mit dem Risiko von SLE assoziiert. Bei Afrikanern waren das BsmI B-Allel, der BB-Genotyp und der bb-Genotyp, das Fok1 f-Allel und der ff-Genotyp, das ApaI A-Allel, der AA-Genotyp und der aa-Genotyp mit dem Risiko von SLE assoziiert. VDR BsmI-, Fok1-, ApaI- und TaqI-Genpolymorphismus waren jedoch nicht mit dem SLE-Risiko bei Kaukasiern assoziiert [24].

DIABETES TYP 1

Mehrere Studien deuteten auf einen Zusammenhang zwischen VDR-Polymorphismen und der Pathogenese von Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) hin [25]. Die Wechselwirkungen des genetischen Hintergrunds mit der Entwicklung von T1DM sind in verschiedenen Populationen gut dokumentiert, da bekannt ist, dass die Inzidenz von T1DM im Kindesalter zwischen und innerhalb von Ländern sehr unterschiedlich ist. Eine Studie zur Untersuchung der Beziehung zwischen VDR-Genpolymorphismen (an den Positionen Taq I und Apa I) und der Inzidenz von T1DM bei Ägyptern zeigte eine signifikante Assoziation bei Diabetikern im Vergleich zu Kontrollen [26]. Die Ergebnisse einer Studie an einer iranischen Bevölkerung zeigten, dass sich die Häufigkeit der Genotypen des TaqI-VDR-Polymorphismus zwischen T1DM-Patienten und Kontrollen signifikant unterschied [26]. Die Längsschnittstudie zur Diabetes-Autoimmunität bei jungen Menschen (DAISY) [27] untersuchte den Zusammenhang zwischen sieben Singlenukleotid-Polymorphismen (SNPs) des Vitamin-D-Metabolismus-Gens und dem Risiko der Insel-Autoimmunität (IA), der präklinischen Phase von T1DM. Es wurde festgestellt, dass zwei neue intronische Varianten für die Assoziation mit T1DM, DHCR7 / NADSYN1 und CYP27B1, signifikant mit dem Auftreten von IA assoziiert sind. Interessanterweise wurde bei IA-positiven Kindern kein Zusammenhang zwischen diesen beiden Varianten und dem Fortschreiten von T1DM festgestellt. Sechs der sieben SNPs waren signifikant mit 25 (OH) D-Spiegeln assoziiert. Diese Ergebnisse könnten Einblicke in die komplexe Rolle von Vitamin D in der Ätiologie von T1DM bieten.

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse mit 24 Berichten mit 3489 Patienten zeigte, dass RA-Patienten niedrigere Vitamin D-Spiegel als gesunde Kontrollpersonen hatten und dass eine negative Beziehung zwischen den 25-Hydroxyvitamin D (25OHD) -Serumspiegeln im Serum und dem Krankheitsaktivitätsindex besteht [28]. Eine Studie, die an einer tunesischen Kohorte (108 Patienten mit RA und 152 Kontrollen) durchgeführt wurde, um die Assoziationen von VDR-Genpolymorphismen FokI und BsmI mit der Anfälligkeit für RA festzustellen,

zeigte, dass FokI-Polymorphismus-Allele und -Genotyp in der RA-Gruppe signifikant häufiger waren als in Kontrollen ($P = 0,001$ bzw. $P = 0,005$). Bei Patienten mit RA war der FokI-Polymorphismus signifikant mit dem weiblichen Geschlecht assoziiert ($P = 0,003$). Es wurden keine signifikanten Assoziationen zwischen dem BsmI-Polymorphismus und RA gefunden [29]. Darüber hinaus zeigte eine Fall-Kontroll-Studie mit 106 tunesischen RA-Patienten und einer angemessenen Anzahl gesunder Kontrollpersonen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen VDR-ApaI- und TaqI-Polymorphismen mit dem RA-Risiko ($P > 0,05$) [30]. Eine andere Studie untersuchte die Rolle von Vitamin D bei der RA-Pathogenese, indem sie die Anreicherung von Vitamin D-Antwortelementen (VDREs) an bestätigten RA-Suszeptibilitätsorten untersuchte und Varianten testete, die mit Vitamin D-Spiegeln assoziiert sind, um die Assoziation mit RA zu untersuchen. SNPs im DHCR7 / NADSYN1-Locus zeigten Hinweise auf eine positive Assoziation mit RA ($P = 0,008$, OR 1,14 95% CI 1,03 - 1,24). Die signifikante Anreicherung von VDREs an RA-assoziierten Loci und die bescheidene Assoziation von Varianten in Loci, die die Spiegel von zirkulierendem Vitamin D kontrollieren, stützen die Hypothese, dass Vitamin D eine Rolle bei der Entwicklung von RA spielt [31].

AUTOIMMUNE THYROID-KRANKHEITEN

Einige Studien haben einen Einfluss von Vitamin-D-Rezeptor-Polymorphismen auf die Entwicklung einer Autoimmunerkrankung der Schilddrüse (AITD) vorgeschlagen. Eine Studie untersuchte die Verteilung von VDR-Allelen (FokI-, BsmI-, ApaI-TaqI-Polymorphismen) bei einer Gruppe von 111 türkischen Patienten mit Hashimotos-Thyreoiditis und 159 gesunden Kontrollpersonen. Es zeigte sich, dass die Genotypen des VDR-Gens TaqI TT und FokI FF mit einem erhöhten Risiko für eine Hashimotos-Thyreoiditis assoziiert waren. Der BbAaTtFf-Genotyp schien die Hashimotos-Thyreoiditis in derselben Population zu schützen [32].

In einer anderen Studie wurde getestet, ob die funktionellen VDR-Polymorphismen (TaqI rs731236, ApaI rs7975232, FokI rs2228570 und BsmI rs1544410), das gruppenspezifische Komponentengen (GC) (rs7041 und rs4588) und CYP2R1 (rs10741657) an der Pathogenese von AITD beteiligt sind [334]. Unter Verwendung des Polymerasekettenreaktions-Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus wurden 139 Patienten mit Morbus Basedow, 116 HT-Patienten und 76 Kontrollpersonen genotypisiert. Die Häufigkeit des TT-Genotyps für den TaqI-Polymorphismus war bei Morbus Basedow-Patienten höher als bei HT-Patienten ($P = 0-0147$). Die Häufigkeit des C-Allels für den ApaI-Polymorphismus war bei Patienten mit Morbus Basedow höher als bei Kontrollpersonen ($P = 0-0349$). Die Häufigkeit des CC-Genotyps für den FokI-Polymorphismus war bei HT-Patienten höher als bei Kontrollpersonen ($P = 0-0174$) und Morbus Basedow-Patienten ($P = 0-0149$). Die Häufigkeit des GcI GcI-Genotyps für den GC-Polymorphismus und des AG-Genotyps für den CYP2R1-Polymorphismus war bei schwer zu behandelnder Morbus Basedow niedriger als bei Morbus Basedow in Remission ($P = 0-0093$ bzw. $0-0268$). Diese Studie zeigte, wie genetische Unterschiede im VDR-Gen an der Entwicklung von AITD und der Aktivität von Morbus Basedow beteiligt sein können. Acht Studien wurden identifiziert und metaanalytisch untersucht, um die Assoziation der Polymorphismen des VDR-Gens FokI (rs2228570), TaqI (rs731236), BsmI (rs1544410) und ApaI (rs7975232) mit dem AITD-Risiko zu untersuchen [34]. Das Ergebnis zeigt, dass die BsmI- oder TaqI-Polymorphismen signifikant mit dem AITD-Risiko assoziiert sind ($P_z = 0,001$ für B vs. b; $P_z = 0,010$ für t vs. T), während dies beim ApaI- oder FokI-Polymorphismus nicht der Fall ist. In der Subgruppenanalyse bei Europäern blieb das verringerte AITD-Risiko für die B- oder t-Variante bestehen. Diese genbasierte Analyse zeigt, dass basierend auf aktuellen Erkenntnissen aus veröffentlichten Studien die kumulative Wirkung von BsmI- oder TaqI-Polymorphismen bei VDR signifikant mit AITD assoziiert ist.

Eine weitere kürzlich durchgeführte Metaanalyse untersuchte den Zusammenhang zwischen Vitamin D-Spiegel und AITD durch eine genaue systematische Literaturrecherche [35]. Nachdem Hunderte von Referenzen identifiziert worden waren, betrachteten die Autoren 20 Artikel, die ihre Einschlusskriterien erfüllten. Wang und Co-Autoren [35] analysierten die Studien und kamen zu dem Schluss, dass Serum 25 (OH) D bei AITD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen niedriger war und sich AITD eher bei Personen mit niedrigen Serum 25 (OH) -Spiegeln entwickelte. D, was darauf hindeutet, dass ein Vitamin-D-Mangel eine Rolle im pathologischen Prozess der AITD spielen könnte.

Andere Studien konnten jedoch keine feste Korrelation nachweisen. Efraimidis et al. [36] zeigten, dass Vitamin-D-Mangel nicht mit frühen Stadien der Schilddrüsenautoimmunität assoziiert ist, während eine in der indischen Gemeinschaft durchgeführte Umfrage nur eine schwache inverse Korrelation zwischen Serum 25 (OH) D-Werten und Anti-Thyropoxidase-Antikörpertitern ergab [37].

Daher werden von der wissenschaftlichen Gemeinschaft kontroverse Meinungen über die Rolle von Vitamin D beim Ausbruch von Autoimmunerkrankungen geäußert [38]. Kritische Beobachter behaupten, dass viele Studien starke Einschränkungen aufweisen, die den Prozess der Erzielung unwiderlegbarer und klarer Ergebnisse behindern. Obwohl die meisten Beobachtungsstudien mäßige bis starke inverse Assoziationen zwischen Vitamin D und Autoimmunerkrankungen berichteten, hatte die Vitamin D-Supplementierung in den meisten Studien keinen Einfluss auf die untersuchten Erkrankungen. Diese Diskrepanz zwischen Beobachtungs- und Interventionsstudien legt nahe, dass ein Vitamin-D-Mangel das Ergebnis und nicht die Ursache der Krankheiten sein könnte. Zusätzliche Co-Faktoren können das Ergebnis epidemiologischer Studien wie Fettleibigkeit, Rauchen, Schwangerschaft und Bewegungsmangel beeinflussen. Beispielsweise können bei SLE-Patienten viele Faktoren zu einem Vitamin-D-Mangel führen, darunter chronischer Steroidkonsum, enzymatische Probleme aufgrund einer Nierenbeteiligung, Anti-Vitamin-D-Antikörper und die Notwendigkeit, Sonneneinstrahlung zu vermeiden [23]. Darüber hinaus werden Studiendesigns häufig an kleinen Patientenkohorten mit nur teilweiser Fall-Kontroll-Übereinstimmung mit Heterogenität der ausgewählten Gruppen und Umgebungsbedingungen durchgeführt. Diese widersprüchlichen Daten werden weiterhin durch die Ungenauigkeit und Variabilität der Analysemethoden zur Messung des Vitamin D-Spiegels im Blut beeinflusst, wodurch die Möglichkeit eindeutiger Ergebnisse verweigert wird, die einen direkten Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin D-Spiegeln und Autoimmunerkrankungen belegen.

Die Heterogenität der verwendeten Analysemethoden spiegelt sich in der mangelnden Übereinstimmung der gemessenen Konzentrationen wider [39]. Um die Bestimmung von Vitamin D in Laboratorien mit unterschiedlichen Methoden direkt vergleichbar zu machen, startete das US-amerikanische Amt für Nahrungsergänzungsmittel der National Institutes of Health 2010 ein Gemeinschaftsprojekt zwischen institutionellen Organisationen, wissenschaftlichen Gesellschaften und Industrien mit dem Namen Vitamin D Standardization Program (VDSP). [40]. Ziel dieses Programms war es, neben der Kompatibilität der mit verschiedenen Methoden erzielten Ergebnisse sicherzustellen, dass die gemessenen Konzentrationen genau und mit der tatsächlichen Konzentration des in der Probe enthaltenen Analyten übereinstimmen, um angemessene Informationen für klinische Zwecke und für gesundheitspolitische Maßnahmen zu erhalten.

ZUKUNFTSPERSPEKTIVEN

Wachsende Erkenntnisse belegen, dass der Anstieg von 25 (OH) D, der auf eine Vitamin D₃-Supplementierung zurückzuführen ist, je nach funktionellen gemeinsamen genetischen Unterschieden in den Genen Vitamin D 25-Hydroxylase (CYP2R1), 24-Hydroxylase (CYP24A1) und VDR variieren kann.

Einige Studien, die an repräsentativen Fallserien durchgeführt wurden, fanden einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen spezifischen Polymorphismen von VDR, einzelnen Nukleotiden und Autoimmunerkrankungen. Diese Mutationen können zu einer phänotypischen Veränderung und einer Veränderung der biologischen Wirkungen führen, die durch die Bindung des Rezeptors an 1,25 (OH) 2D in den Promotorregionen von Genen hervorgerufen werden, die auf Vitamin D reagieren, was zu einer Unwirksamkeit der durch das Hormon in den Zellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems.

Daher müssen prospektive Studien zum Nachweis des Zusammenhangs zwischen Vitamin D-Mangel und Autoimmunität genetische Unterschiede und VDR-Polymorphismen bewerten, da diese Faktoren die therapeutische Interventionsstrategie zu beeinflussen scheinen.

Korrespondenz Dr. N. Bizzaro: Laboratorio di Patologia Clinica, Ospedale S. Antonio, Tolmezzo 33028, [nic.bizzaro bei gmail.com](mailto:nic.bizzaro@gmail.com)

Verweise

1. Agmon-Levin N., Theodor E., Segal RM, Shoenfeld Y. Vitamin D bei systemischen und organspezifischen Autoimmunerkrankungen. Clin Rev Allergy Immunol 2013; 45: 256 & ndash; 66.
2. Peelen E., Knippenberg S., Muris AH, et al. Auswirkungen von Vitamin D auf das periphere adaptive Immunsystem: eine Übersicht. Autoimmun Rev 2011; 10: 733 & ndash; 43.
3. Penna G., Amuchastegui S., Giarratana N. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ moduliert selektiv tolerogene Eigenschaften in myeloischen, aber nicht plasmazytoiden dendritischen Zellen. J Immunol 2007; 178: 145 & ndash; 53.

4. Xiong J, He Z, Zeng X, Zhang Y, Hu Z. Assoziation von Vitamin-D-Rezeptor-Genpolymorphismen mit systemischem Lupus erythematosus: eine Metaanalyse. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: 174 & ndash; 81.
5. Liu Z, Liu L, Chen X, He W, Yu X. Assoziationsstudie zu Vitamin-D-Rezeptor-Genpolymorphismen mit diabetischen mikrovaskulären Komplikationen: eine Metaanalyse. *Gene* 2014; 546: 6-10.
6. Mosaad YM, Hammad EM, Fawzy Z. et al. Polymorphismus des Vitamin-D-Rezeptor-Gens als möglicher Risikofaktor bei rheumatoider Arthritis und rheumatoider Osteoporose. *Hum Immunol* 2014; 75: 452 & ndash; 61.
7. Xu H, Soruri A, Gieseler RK, Peters JH. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ übt gegen IL-4 entgegengesetzte Wirkungen auf die MHC-Klasse-II-Antigenexpression, die akzessorische Aktivität und die Phagozytose menschlicher Monozyten aus. *Scand J Immunol* 1993; 38: 535 & ndash; 40.
8. Liu PT, Stenger S., Li H. et al. Toll-like Rezeptor, der eine Vitamin D-vermittelte antimikrobielle Reaktion des Menschen auslöst. *Wissenschaft* 2006; 311: 1770 & ndash; 3.
9. Almerighi C, Sinistro A, Cavazza A, Ciaprini C, Rocchi G, Bergamini A. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D₃ hemmt die CD40L-induzierte proinflammatorische und immunmodulatorische Aktivität in menschlichen Monozyten. *Cytokine* 2009; 45: 190-7.
10. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatorische Wirkungen von 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ auf die Differenzierung menschlicher B-Zellen. *J Immunol* 2007; 179: 1634 & ndash; 47.
11. Cutolo M, Paolino S., Sulli A., Smith V., Pizzorni S., Serio B. Vitamin D, Steroidhormone und Autoimmunität. *Ann NY Acad Sci* 2014; 1317: 39-46.
12. Prietl B., Treiber G., Mader J. K., et al. Eine hochdosierte Cholecalciferol-Supplementierung erhöht die peripheren CD4⁺-Tregs bei gesunden Erwachsenen signifikant, ohne die Häufigkeit anderer Immunzellen negativ zu beeinflussen. *Eur J Nutr* 2014; 53: 751 & ndash; 9.
13. van Halteren AG, Tysma OM, van Etten E., Mathieu C., Roep BO. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D₃ oder analog behandelte dendritische Zellen modulieren humane autoreaktive T-Zellen über die selektive Induktion von Apoptose. *J Autoimmun* 2004; 23: 233-9.
14. Jeffery LE, Burke F., Mura M. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D (3) und IL-2 hemmen zusammen die T-Zell-Produktion von entzündlichen Zytokinen und fördern die Entwicklung von regulatorischen T-Zellen, die CTLA-4 und FoxP3 exprimieren. *J Immunol* 2009; 183: 5458 & ndash; 67.
15. Arnson Y, Amital H, Schönfeld Y. Vitamin D und Autoimmunität: neue ätiologische und therapeutische Überlegungen. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1137 & ndash; 42.
16. Antico A, Tozzoli R, Giavarina D, Tonutti E, Bizzaro N. Hypovitaminose D als prädisponierender Faktor für atrophische Typ-A-Gastritis: eine Fall-Kontroll-Studie und Überprüfung der Literatur zur Wechselwirkung von Vitamin D mit dem Immunsystem. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 42: 355 & ndash; 64.
17. Altieri B., Muscogiuri G., Barrea L. et al. Spielt Vitamin D bei endokrinen Autoimmunerkrankungen eine Rolle? Ein Proof of Concept. *Rev Endocr Metab Disord* 2017. DOI 10.1007 / s11154-016-9405-9.
18. Skaaby T, Husemoen LL, Thuesen BH, Linneberg A. Prospektive bevölkerungsbasierte Studie zum Zusammenhang zwischen Vitamin D-Status und Inzidenz von Autoimmunerkrankungen. *Endokrine* 2015; 50: 231 & ndash; 8.
19. Mathieu CH, Casteels K, Bouillon R. Vitamin D und Diabetes. In Feldman D (Hrsg.) *Vitamin D*. New York: Academic Press, 1997: 1183-96.
20. Antico A, Tampona M, Tozzoli R, Bizzaro N. Kann eine Ergänzung mit Vitamin D das Risiko verringern oder den Verlauf von Autoimmunerkrankungen verändern? Eine systematische Überprüfung der Literatur. *Autoimmun Rev* 2012; 12: 127-36.
21. Zerr P., Vollath S., Palumbo-Zerr K. et al. Der Vitamin D-Rezeptor reguliert die TGF- β -Signalübertragung bei systemischer Sklerose. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: e20.
22. Amital H., Szekanecz Z., Szucs G. et al. Serumkonzentrationen von 25-OH-Vitamin D bei Patienten mit systemischem Lupus erythematosus (SLE) stehen in umgekehrter Beziehung zur Krankheitsaktivität: Ist es an der Zeit, Patienten mit SLE routinemäßig mit Vitamin D zu ergänzen? *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1155 & ndash; 7.
23. Carvalho J., Blank M., Kiss E., Tarr T., Amital H., Shoenfeld Y. Antivitamin D., Vitamin D in SLE: vorläufige Ergebnisse. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1109: 550 & ndash; 7.
24. Zhou TB, Jiang ZP, Lin ZJ, Su N. Assoziation des Vitamin-D-Rezeptor-Genpolymorphismus mit dem Risiko eines systemischen Lupus erythematosus. *J Recept Signal Transduct Res* 2014; 22: 1-7.
25. Mohammadnejad Z., Ghanbari M., Ganjali R., Afshari J. T., Heydarpour M., Taghavi SM. Assoziation zwischen Vitamin-D-Rezeptor-Genpolymorphismen und Typ-1-Diabetes mellitus in der iranischen Bevölkerung. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 831-7.
26. Kamel MM, Fouad SA, Salaheldin O., El-Rahman A., El-Razek A., El-Fatah AIA. Einfluss von Vitamin-D-Rezeptor-Genpolymorphismen auf die Pathogenese von Typ-1-Diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 5505-10.

27. Frederiksen BN, M. Kroehl, TE Fingerlin et al. Zusammenhang zwischen Genpolymorphismen des Vitamin-D-Metabolismus und dem Risiko einer Inselautoimmunität und dem Fortschreiten zu Typ-1-Diabetes: Die Diabetes-Autoimmunitätsstudie bei jungen Menschen (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: e1845-e51.
28. Lin J, Liu J, Davies ML, Chen W. Vitamin D-Spiegel im Serum und Aktivität bei rheumatoider Arthritis: Überprüfung und Metaanalyse. *PLoS One* 2016; 11: e0146351.
29. Karray EF, Ben Dhifallah I., Ben Abdelghani K. et al. Assoziationen von Vitamin-D-Rezeptor-Genpolymorphismen FokI und BsmI mit der Anfälligkeit für rheumatoide Arthritis und Behcet-Krankheit bei Tunesiern. *Joint Bone Spine* 2012; 79: 144-8.
30. Tizaoui K., Kaabachi W., Ouled Salah M., Ben Amor A., Hamzaoui A., Hamzaoui K. Vitamin-D-Rezeptor-TaqI- und Apal-Polymorphismen: eine vergleichende Studie bei Patienten mit Behcet-Krankheit und rheumatoider Arthritis in der tunesischen Bevölkerung. *Cell Immunol* 2014; 290: 66 & ndash; 71.
31. Yarwood A., Martin P., Bowes J. et al. Die Anreicherung von Vitamin D-Antwortelementen in RA-assoziierten Loci unterstützt eine Rolle von Vitamin D bei der Pathogenese von RA. *Genes Immun* 2013; 14: 325-9.
32. Yazici D, Yavuz D, Tarcin O, Sancak S, Deyneli O, Akalin S. Vitamin-D-Rezeptor-Gen-Apal-, TaqI-, FokI- und BsmI-Polymorphismen bei einer Gruppe türkischer Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis. *Minerva Endocrinol* 2013; 38: 195-201.
33. Inoue N., Watanabe M., Ishido N. et al. Die funktionellen Polymorphismen von VDR, GC und CYP2R1 sind an der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse beteiligt. *Clin Exp Immunol* 2014; 178: 262 & ndash; 9.
34. Feng M, Li H, Chen SF, Li WF, Zhang FB. Polymorphismen im Vitamin-D-Rezeptor-Gen und Risiko einer Autoimmunerkrankung der Schilddrüse: eine Metaanalyse. *Endokrine* 2013; 43: 318 & ndash; 26.
35. Wang J., Lv S., Chen G. et al. Metaanalyse des Zusammenhangs zwischen Vitamin D und Autoimmunerkrankung der Schilddrüse. *Nährstoffe* 2015; 7: 2485 & ndash; 98.
36. Effraïmidis G, Badenhoop K, Tijssen JG, Wiersinga WM. Ein Vitamin-D-Mangel ist nicht mit frühen Stadien der Schilddrüsenautoimmunität verbunden. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 43-8.
37. Goswami R., Marwaha R. K., Gupta N. et al. Prävalenz des Vitamin-D-Mangels und seine Beziehung zur Autoimmunität der Schilddrüse bei asiatischen Indern: eine gemeindenahere Umfrage. *Br J Nutr* 2009; 102: 382 & ndash; 6.
38. Bizzaro G, Shoenfeld Y. Vitamin D: ein Allheilmittel gegen Autoimmunerkrankungen? *Can J Physiol Pharmacol* 2015; 4: 1-3.
39. Holmes EW, Garbincius J., McKenna KM. Analytische Variabilität zwischen Methoden zur Messung von 25-Hydroxyvitamin D: erhöht immer noch das Rauschen. *Am J Clin Pathol* 2013; 140: 550 & ndash; 60.
40. Nationale Gesundheitsinstitute, Amt für Nahrungsergänzungsmittel. Vitamin D Standardisierungsprogramm (VDSP). <http://ods.od.nih.gov/Research/vdsp.aspx>.

Erstellt von [admin](#) . Letzte Änderung: Dienstag, 7. Januar 2020, 00:14:51 GMT-0000 von [admin](#) . (Version 7)

Quelle: <https://www.vitad.org/Autoimmune+diseases+associated+with+low+Vitamin+D+and+Vitamin+D+Receptor+-+July+2017>

20200502 DD