

ÜBERSICHTSARBEIT

Bedeutung von Vitamin D in der Krebsprävention

Konflikt zwischen UV-Schutz und Anhebung niedriger Vitamin-D-Spiegel?

Hajo Zeeb, Rüdiger Greinert

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Das lebensnotwendige Vitamin D wird zum einen mit der Nahrung aufgenommen, zum anderen induziert ultraviolette(UV)-Strahlung die körpereigene Synthese. UV-Strahlung wiederum ist einerseits für steigende Hautkrebszahlen verantwortlich, andererseits werden krebsprotektive Effekte infolge der durch UV-Licht ausgelösten Vitamin-D-Synthese in der Haut diskutiert. Dieser Beitrag fasst Daten zur Bedeutung von Vitamin D bei Krebserkrankungen sowie zum Vitamin-D-Status in der Bevölkerung zusammen und erörtert, ob Empfehlungen zum UV-Schutz abzuändern sind.

Methoden: Eine systematische Literaturübersicht zu Vitamin D und Krebs der International Agency for Research on Cancer (IARC) aus 2008 wird durch selektiv recherchierte Publikationen zu Vitamin D, UV und Hautkrebs ergänzt. Aktuelle Empfehlungen zur Vitamin-D-Aufnahme werden systematisch referiert.

Ergebnisse: Ein inverser Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und einem Risiko für Dickdarmtumoren und -adenomen wurde gefunden. Für Brustkrebs sind diese Zusammenhänge weniger deutlich. Höhere Vitamin-D-Spiegel werden in vielen Studien mit einer niedrigeren Gesamtmortalität assoziiert. Bezüglich optimaler Vitamin-D-Spiegel werden oftmals Werte ≥ 50 nmol/L beziehungsweise 20 ng/mL genannt. Einzelne Autoren favorisieren höhere Serumspiegel. Kurzzeitige UV-Expositionen sind zumeist ausreichend für die Vitamin-D-Produktion.

Schlussfolgerungen: Krebsprotektive Effekte von Vitamin D müssen weiter erforscht werden. Kurze tägliche UV-Expositionen stimulieren die Vitamin-D-Produktion bei vernachlässigbarer Hautschädigung. Eine Erhöhung des Vitamin-D-Spiegels durch verlängerte solare UV-Exposition (> 15 min täglich) oder Solarien ist wegen des Hautkrebsrisikos nicht empfehlenswert. Alternativ ist die orale Einnahme von Vitamin D zu erwägen, besonders für Risikokollektive wie ältere Menschen und bestimmte Migrantengruppen.

Vitamin D ist ein lebensnotwendiges Vitamin, dessen Synthese in der Haut durch ultraviolette Strahlung initiiert wird. Zudem ist Vitamin D in bestimmten Nahrungsmitteln, zum Beispiel in Fisch oder Eiern, enthalten. In der Regel beeinflusst die übliche Nahrungsaufnahme den Vitamin-D-Spiegel, gemessen als 25-Hydroxy-Vitamin-D im Serum, nur mäßig (1, 2) (*eKasten 1*).

In den letzten Jahren wurden neben den bekannten positiven Wirkungen des Vitamin D für den Knochenaufbau und das neuromuskuläre System vermehrt präventive Effekte in Bezug auf chronische Erkrankungen, insbesondere Krebs, diskutiert. Antiproliferative Wirkungen sowie Einflüsse auf die Zelldifferenzierung und Angiogenese werden unter anderem als Mechanismen diskutiert und aktuell intensiv erforscht (3). Für bestimmte Krebserkrankungen wie Darm- (4) und Brustkrebs (5) mehrten sich Hinweise aus epidemiologischen Beobachtungsstudien, dass hohe Vitamin-D-Spiegel protektiv wirken können. Allerdings gibt es neben der Frage, wie gesichert diese Effekte sind, wissenschaftlich derzeit keine Einigkeit über den optimalen Vitamin-D-Gehalt im Serum, der solche schützenden Wirkungen vermitteln würde. Zudem bestehen Kontroversen über die Wege, wie in der breiten Bevölkerung ein ausreichender Vitamin-D-Spiegel zu erreichen ist.

Sonnenlicht ist einerseits die Haupt-UV-Quelle für die Photosynthese von Vitamin D beim Menschen, andererseits auch der zentrale Risikofaktor für nichtmelanozytären und melanozytären Hautkrebs (6). Allein in Deutschland erkranken jährlich, laut Daten des Krebsregisters Schleswig-Holstein für das Jahr 2002 (7), schätzungsweise 140 000 Menschen neu an Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom und malignem Melanom. Hohe und teilweise steigende Inzidenzen für diese malignen Erkrankungen wurden als Public-Health-Problem in vielen Ländern mit einem großen Anteil hellhäutiger Menschen in der Bevölkerung identifiziert. Diese Entwicklung hat zu vielfältigen Empfehlungen geführt, unter anderem durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO), die International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP) und die European Society of Skin Cancer Prevention (EUROSKIN), sowie zu Kampagnen, zum Beispiel durch die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention (ADP)

Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz; Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin, Universität Bremen; Prof. Dr. med. Zeeb
Molekulare Zellbiologie, Dermatologisches Zentrum, Elbe Kliniken, Klinikum Buxtehude; Dr. rer. nat. Greinert

Zitierweise: Dtsch Arztebl Int 2010; 107(37): 638–43
DOI: 10.3238/arztebl.2010.0638

und die Deutsche Krebshilfe (DKH). Diesen Empfehlungen zufolge soll der UV-Schutz so beschaffen sein, dass eine ausreichende Vitamin-D-Bildung nicht gefährdet wird. Es wird nicht empfohlen, sich der UV-Strahlung übermäßig auszusetzen, um einen höheren Vitamin-D-Spiegel zu erreichen. Dies gilt sowohl für solare als auch für künstliche UV-Strahlung in Solarien.

Dieser Beitrag gibt eine Übersicht über epidemiologische Daten zum Vitamin-D-Status und referiert Studien zum Zusammenhang zwischen Vitamin D und Krebs sowie internationale Empfehlungen zur täglichen Vitamin-D-Aufnahme. Unter Berücksichtigung der hautkarzinogenen Wirkung von UV-Strahlung werden Alternativen, einen ausreichenden Vitamin-D-Spiegel zu erreichen, kritisch diskutiert.

Methoden

Wesentliche Ergebnisse der vor kurzem erschienenen ausführlichen Dokumentation und systematischen Übersicht zu Vitamin D und Krebs der International Agency for Research on Cancer (IARC) (6) wurden von den Autoren durch eine selektive Literaturrecherche in PubMed ergänzt. Hierzu wurden Publikationen zu den Themen Ätiologie und Prävention chronischer Erkrankungen durch Vitamin D, Serum-Vitamin-D-Spiegel in der Allgemeinbevölkerung sowie zu UV und Hautkrebs gesucht, die zwischen den Jahren 2000 und 2009 veröffentlicht worden sind. Als Schlüsselwörter wurden Kombinationen von „Vitamin D“, „cholecalciferol“, „ultraviolet light“, „sunlight“, „cancer“, „skin cancer“, „prevention“ genutzt. Bezüglich internationaler Empfehlungen zur Vitamin-D-Aufnahme wurden eine systematische Recherche auf den Webseiten entsprechender Fachgesellschaften durchgeführt und Querverweise aus vorhandenen Literaturquellen genutzt.

Ergebnisse

Vitamin-D-Spiegel in der Bevölkerung

Bevölkerungsbezogene Daten zum Vitamin-D-Status liegen international aus einer großen Zahl von epidemiologischen Studien vor. In europäischen Ländern fanden sich Hinweise auf einen Vitamin-D-Mangel nicht nur in bekannten Risikogruppen wie ältere Menschen (8) oder Personen mit Migrationshintergrund, darunter dunkelhäutige Menschen beziehungsweise Menschen, die aus religiösen Gründen ihre Haut weitgehend bedecken (9). Auch in der normalen Erwachsenenbevölkerung mittleren Alters ist Vitamin-D-Mangel (25[OH]Vitamin D < 50 nmol/L) und -Defizienz (25[OH]Vitamin D < 25 nmol/L) häufig (10). Personen, die sich im Sommer häufig der Sonne aussetzen, können Werte um 120 nmol/L erreichen, die im Verlauf des Winters deutlich abfallen (11). Unterschiede bei Messmethoden durch fehlende Standardisierung und bei der Definition von normalen beziehungsweise niedrigen Serumspiegeln erschweren oft die Vergleichbarkeit von Studien zum Vitamin-D-Status.

Daten des Bundesgesundheits surveys aus dem Jahr 1998 zeigen, dass über 50 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmer Werte unter 50 nmol/L aufwiesen (58 %

TABELLE 1

Expositionszeiten zum Erreichen bestimmter Vitamin-D-Konzentrationen in Abhängigkeit vom UV-Index

	UV-Index (1 = niedrig, 12 = hoch)			
	1	3	6	12
Expositionszeit (min) zur Produktion von				
200 IU Vitamin D	46	15	8	4
400 IU Vitamin D	93	31	16	8
600 IU Vitamin D	140	47	24	12
Hauttyp II: Minimale Erythemdosen/Stunde (MED/h)	0,42	1,26	2,52	5,04

Eine minimale Erythemdosis (MED = 210 J/m²) für den Hauttyp II produziert 600 IU Vitamin D (e19) bei Exposition von 6 % der Hautoberfläche. Eine Einheit des UVI entspricht einer Bestrahlungsstärke von 0,42 MED/Std.; Minimale Erythemdosen für weniger UV-empfindliche Hauttypen (Hauttyp III und IV) liegen im Bereich von 350 J/m² und 450 J/m². Mit diesen Angaben ließen sich leicht aus den gemessenen Angaben (600 IU Vit D pro 210 J/m²) für den Hauttyp II (entsprechend der Tabellenangaben) Bestrahlungszeiten für die Hauttypen III und IV berechnen, wenn ein einfacher linearer Zusammenhang zwischen Expositionszeit und Vit-D-Produktion bestünde. Neue Arbeiten zeigen aber, dass an der Produktion von Vit D bis zu 9 unterschiedliche (Photo-)Isomerisierungsreaktionen beteiligt sein können, so dass eine einfache (lineare) Extrapolation der Daten zum Hauttyp II auf andere Hauttypen nicht möglich ist, ohne grob zu vereinfachen. Natürlich verlängern sich aber die in der Tabelle angegebenen Zeiten für die Hauttypen III und IV.

Männer, 57 % Frauen). Dabei wurden auch erhebliche jahreszeitliche Schwankungen mit deutlich niedrigeren Vitamin-D-Spiegeln im Winter bestätigt (12). Von prämenopausalen Frauen, die als Kontrollpersonen an einer Brustkrebs-Fallkontroll-Studie im Rhein-Neckar-Raum teilnahmen, hatten 16 % einen Vitamin-D-Spiegel < 30 nmol/L und 21,5 % Werte von mindestens 75 nmol/L (13).

30 % der Kinder zwischen drei und 17 Jahren mit Migrationshintergrund wiesen im Kinder- und Jugendgesundheits survey des Robert-Koch-Instituts einen Vitamin-D-Spiegel < 25 nmol/L auf, gegenüber circa 18 % der Kinder ohne Migrationshintergrund. Hohe Vitamin-D-Spiegel mit Werten über 75 nmol/L fanden sich bei circa 7 % dieser Kinder (Vergleichsgruppe: 13 %) (14).

Der Einfluss von Vitamin D auf Krebs und Gesamt mortalität

Geografische Korrelationsstudien (ökologische Studien) waren ein wichtiger Ausgangspunkt für die Generierung der Hypothese, dass UV-Strahlung das Auftreten von Krebserkrankungen beeinflusst (15). Auch in der letzten Zeit wurde eine große Zahl von neuen Studien mit ökologischem Ansatz vorgelegt, die jedoch trotz des Versuchs der Kontrolle von Störfaktoren (zum Beispiel Urbanisierung, verschiedene Maße des sozioökonomischen Status, Lungenkrebsrate als Näherung für Rauchen) (16) grundsätzlichen methodischen Problemen unterliegen. Sinkende Krebsinzidenz- oder -mortalitätsraten bei abnehmendem Breitengrad – und damit allgemein steigender UV-Strahlung – sind daher nur wenig aussagekräftig hinsichtlich einer Assoziation von UV-Strahlung, Vitamin D und Krebs.

Für den genannten IARC-Report aus dem Jahr 2008 wurden mehrere Metaanalysen bisheriger Beobachtungsstudien zur Assoziation zwischen Vitamin D und

Krebserkrankungen durchgeführt (6). Die gepoolten Analysen der veröffentlichten Risikoschätzer deuten auf einen inversen Zusammenhang zwischen (25(OH)Vitamin D)-Spiegel und Darmkrebs beziehungsweise -adenomen hin. Für Darmkrebs ergab die gemeinsame Auswertung von neun Fall-Kontroll- und Kohortenstudien ein Relatives Risiko (RR) von 0,85 (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,79–0,91) pro Anstieg des Serumspiegels um 25 nmol/L Vitamin D. Für Adenome (sieben Fall-Kontroll- und Kohortenstudien) lag das RR bei 0,93 (95%-KI 0,88–0,99). Für Brustkrebs ergab die gepoolte Auswertung von fünf Studien (vier Fall-Kontrollen, eine Kohorte) ein auf protektive Effekte deutendes RR von 0,85 (95%-KI 0,71–1,02) pro Anstieg des Serumspiegels um 25 nmol/L Vitamin D. Aus den sechs Fall-Kontroll- und einer Kohortenstudie zu Prostatakrebs ergaben sich keine Hinweise auf protektive Einflüsse von Vitamin D (RR 0,98; 95%-KI 0,92–1,05). Zwei Interventionsstudien im Rahmen der doppelblindeten, placebokontrollierten randomisierten Women's Health Initiative Study (WHI) (36 282 Frauen im Alter von 50 bis 79 Jahren) in den USA (e1, e2) und eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit 2 686 Probanden im Alter von 65 bis 84 in Großbritannien (e3) zeigten darüber hinaus, dass die Supplementierung mit Vitamin D (10 µg [400 IU]/Tag in WHI beziehungsweise 41 µg [1 640 IU]/Tag in der britischen Studie) keinen Effekt auf die Inzidenz von Darm- und Brustkrebs hatte. In einer aktuellen klinischen Studie mit 1 179 Frauen in Nebraska verminderte die Gabe von täglich 27,5 µg (1 100 IU) Vitamin D und Calcium die Brustkrebsinzidenz (e4). Probleme bei den klinischen Studien betrafen insbesondere die Compliance sowie Unklarheiten über die Vitamin-D-Serumspiegel vor der Intervention. Weitere Details der einzelnen Studien werden im IARC-Bericht ausführlich dargelegt.

Positive Effekte auf die Gesamtmortalität unter Vitamin-D-Supplementierung (12 bis 15 µg/Tag) wurden aus einer Metaanalyse von 18 RCTs berichtet (17). Eine Analyse des US-amerikanischen nationalen Gesundheits- und Ernährungssurveys (NHANES III) weist auf eine erhöhte Mortalität bei Personen mit niedrigem Vitamin-D-Spiegel hin. Es konnte jedoch keine spezifische Todesursache für die Unterschiede in der Gesamtmortalität identifiziert werden (www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/datalink.htm). Die Cochrane Collaboration initiiert aktuell systematische Übersichtsarbeiten zu Vitamin D und Krebsprävention beziehungsweise Mortalität (e5, e6).

In einer aktuellen multinationalen prospektiven Studie zum Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Serumspiegeln und sieben selteneren Krebslokalisationen (Endometrium, Ovar, Oesophagus, Magen, Niere, Pankreas, Non-Hodgkin-Lymphom) wurde für keine der Krebsarten ein Zusammenhang gefunden (18).

Was sind optimale Vitamin-D-Spiegel?

Die Frage eines optimalen Vitamin-D-Spiegels lässt sich vermutlich nur in Abhängigkeit vom jeweils angestrebten gesundheitlichen Effekt klären. Eine Über-

sicht aus dem Jahr 2006 (19) untersuchte optimale Serumkonzentrationen in Bezug auf Knochendichte, Funktionsfähigkeit der unteren Extremitäten, Zahngesundheit und Sturzrisiko. Werte um oder über 50 nmol/L werden von vielen internationalen Fachgesellschaften als ausreichend angesehen, allerdings mehrten sich Publikationen (e7, e8), die Werte über 75 nmol/L als optimal beschreiben. Die Proponenten hoher Vitamin-D-Spiegel weisen darauf hin, dass krebsprotektive Effekte vermutlich besonders durch relativ hohe (≥ 75 nmol/L) Serumspiegel erreicht werden könnten (e9). Vitamin D hat eine große therapeutische Breite. Eine Toxizität (Hyperkalzämie) tritt vermutlich erst bei Serumspiegeln ab 500 nmol/L auf (20). Die EU hat einen Blutspiegel von 200 nmol/L (entsprechend einer täglichen Aufnahme von 100 µg [4 000 IU] Vitamin D) als Grenze ohne beobachtete gesundheitsschädigende Effekte festgelegt. Bezieht man einen Sicherheitsfaktor mit ein, ergibt sich als tägliche Höchstmenge eine orale Dosis von 50 µg (2 000 IU) (e10). Bei einem UV-Index von 6 (Sommertag in Deutschland) muss sich ein hellhäutiger Mensch mit Hauttyp II circa 16 Minuten der Sonne aussetzen (wenn 6 % der Hautoberfläche exponiert werden), um 400 IU Vitamin D zu synthetisieren (Tabelle 1).

Internationale Empfehlungen

Es gibt eine Vielzahl von internationalen Empfehlungen zur täglichen Aufnahme von Vitamin D. Generell sind diese risikoadaptiert, daher werden für Schwangere, Stillende, Säuglinge und ältere Menschen meist höhere Tagesdosen angegeben als für Jugendliche und Erwachsene (Tabelle 2). Die Canadian Paediatric Society empfiehlt eine tägliche Zufuhr von mindestens 5 µg (200 IU) und höchstens 50 µg (2 000 IU) Vitamin D für Schwangere und Stillende. Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften in deutschsprachigen Ländern bewegen sich zwischen 5 und 10 µg, je nach Risikogruppe. Eine S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose im Erwachsenenalter mit Angaben zur Vitamin-D-Versorgung liegt vor (www.dv-osteologie.de) (Tabelle 2).

Um Klarheit über die Höhe eines für die Gesundheit positiven, dabei sicher individuell stark variierenden Vitamin-D-Spiegels zu erlangen, müssen laut IARC-Report (6) folgende Fragen beantwortet werden:

- Bedingen niedrige Vitamin-D-Spiegel ein erhöhtes Risiko für Krebs?
- Ist ein niedriger Vitamin-D-Spiegel die Konsequenz eines schlechten Gesundheitszustands?

Die IARC favorisiert zur Beantwortung dieser kausalen Fragen die Durchführung neuer randomisierter Studien, unter anderem zur Supplementierung mit oralem Vitamin D. Nur so könne der Einfluss von Vitamin D auf die Krebsinzidenz und Mortalität aussagekräftig untersucht werden. Allerdings werden entsprechende Studien vermutlich erst nach vielen Jahren Resultate ergeben. Darüberhinaus sind Probleme zum Beispiel mit der Compliance und mit der Quantifizierung der individuellen UV-Exposition über viele Jahre zu erwarten.

TABELLE 2

Aktuelle Empfehlungen für die tägliche Zufuhr von Vitamin D in verschiedenen Ländern

Land/Institution	Alter in Jahren					Schwan- gere	Stillende	Datum der Empfehlung
	0–13	14–18	19–50	51–70	71 +			
USA (e20–e22): – Food & Nutrition Board (FNB)/Institute of Medicine* ¹ – American Academy of Paediatrics (AAP)* ² – National Osteoporosis Foundation	5 µg 10 µg 10 µg	5 µg 10 µg 10 µg	5 µg – 10–20 µg	10 µg – 20–25 µg	15 µg – 20–25 µg	5 µg – –	5 µg – –	1997 August 2008 Juli 2007
DACH-Referenzwerte (e23): – Deutsche Gesellschaft für Ernährung DGE – Österreichische Gesellschaft für Ernährung ÖGE – Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung SGE – Schweizerische Vereinigung für Ernährung SVE	10 µg	5 µg	5 µg	5 µg* ³	10 µg* ³	5 µg	5 µg	2000
Kanada (e24–e25): – Health Canada* ⁴ – Canadian Cancer Society* ⁵ – Canadian Paediatric Society* ⁶	5–10 µg – 10 µg	5 µg – 10 µg	5 µg 25 µg –	10 µg 25 µg –	15 µg 25 µg –	5 µg – 50 µg	5 µg – 50 µg	IOM 1997 Juni 2007 2007
Australien und Neuseeland (e26): – National Health and Medical Research Council	5 µg	5 µg	5 µg	10 g	15 g	5 µg	5 µg	2006
Irland (e27): – Food and Safety Authority* ⁷	5 µg	–	–	–	–	–	–	2007
Großbritannien* ⁸ (e28): – Health Department	10 µg	–	–	–	–	10 µg	10 µg	2007
Nordische Länder* ⁹ (e29):	7,5 µg	7,5 µg	7,5 µg	7,5 µg	10 µg	–	–	2004
Niederlande (e30): – Health Council* ¹⁰	10 µg	10 µg	10 µg	10/20 µg	10/20 µg	10 µg	10 µg	2008

1 µg (Mikrogramm) = 40 IU (International Units); DACH: D = Deutschland, A = Österreich, CH = Schweiz; IOM = Institute of Medicine

¹ Das IOM arbeitet an einer Aktualisierung der Empfehlungen

² Diese Empfehlung gilt für Kinder und Jugendliche, die täglich weniger als 1 000 mL Säuglingsmilchnahrungen (Basisvitaminierung) oder Milch trinken

³ Die Empfehlung ist 10 µg für Säuglinge ab dem Ende der 1. Lebenswoche bis zum Ende des 1. Lebensjahres, dann 5 µg bis 65 Jahre und 10 µg ab dem 65. Lebensjahr

⁴ Seit 2004 ist die Empfehlung für Kleinkinder (0–12 Monate) 10 µg

⁵ Erwachsenen wird empfohlen, 25 µg im Herbst und Winter zu nehmen. Ältere Menschen, Menschen mit dunkler Haut, Menschen, die nur selten im Freien sind und solche, die fast den ganzen Körper verdeckende Kleidungsstücke tragen, sollen 25 µg das ganze Jahr über nehmen

⁶ Säuglinge/Kleinkinder, die im Norden leben, sollen 20 µg Vitamin D im Winter (Oktober–April) bekommen

⁷ Die Empfehlung ist für Säuglinge/Kleinkinder (0–12 Monate). Empfehlungen für ältere Kinder und Erwachsene sollen bearbeitet werden

⁸ Schwangeren, Stillenden und Kindern unter 4 Jahren wird empfohlen, im Winter Vitamin D zu nehmen. Der Allgemeinbevölkerung wird empfohlen, Vitamin-D-reiches Essen wie Fisch zu verzehren, und im Sommer 15–30 Minuten täglich in der Sonne zu verbringen. Menschen mit dunkler Haut wird empfohlen, mehr Zeit in der Sonne zu verbringen

⁹ Die Empfehlung ist 7,5 µg für 2- bis 60-Jährige und 10 µg für Personen älter als 60 Jahre.

¹⁰ 10 µg gilt für: Kinder unter 4 Jahre, die nicht mindestens 500 mL Säuglings- oder Aufbaumilch trinken; dunkelhäutige Frauen unter 50 Jahre (Männer < 70 Jahre) und/oder solche, die nur selten im Freien sind; schleiertragende Frauen unter 50 Jahre; hellhäutige Frauen ab 50 Jahre und Männer ab 70 Jahre; 20 µg gilt für: Personen mit Osteoporose; Personen in Pflegeheimen; dunkelhäutige Frauen ab 50 Jahre (Männer ab 70 Jahre) oder Personen dieses Alters, die nur selten im Freien sind; schleiertragende Frauen ab 50 Jahre

Prävention von Hautkrebs

Solare UVA- und UVB-Strahlung erreichen die Erdoberfläche, wobei UVB bei der Erytheminduktion und der Erzeugung von DNA-Schäden eine vielfach höhere biologische Wirksamkeit als UVA aufweist. UVB ist andererseits auch für die Induktion der Vitamin-D-Synthese verantwortlich. Die Aktionsspektren für die Vitamin-D-Produktion und die Induktion der DNA-Schädigungen überlappen dabei weitgehend (eKasten 2).

Angesichts hoher Hautkrebszahlen werden in vielen Ländern Kampagnen zur Primärprävention hoher UV-Expositionen durchgeführt. Hauptziel ist die Senkung von Morbidität und Mortalität durch Hautkrebs (21). In Deutschland wird dies zum Beispiel seit vielen Jahren im Lebensphasenprogramm (22) der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention e.V. (ADP) und der Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH) umgesetzt, indem vor allem Jugendliche in unterschiedlichen Lebensphasen mit spezifischen Informationen über gesundheitli-

che Risiken von UV-Strahlung aufgeklärt werden. Das im Juli 2008 eingeführte Hautkrebscreening soll einen Beitrag zur Früherkennung (Sekundärprävention) von Hautkrebs in höheren Altersgruppen (ab 35 Jahren) leisten. Grundlage für diese Aktivitäten in Deutschland und weltweit ist die durch eine Vielzahl wissenschaftlicher Arbeiten gesicherte Erkenntnis, dass UV-Strahlung (UVA und UVB allein und in Kombination) ein vollständiges Karzinogen darstellt, das ursächlich mit der Induktion, Promotion und Progression von Hautkrebs verbunden ist (e11–e16). In Bezug auf das maligne Melanom erhöhen Sonnenbrände und intermittierende UV-Expositionen das Erkrankungsrisiko, nicht aber niedrige chronische Sonnenexpositionen. Nicht-melanozytäre Hautkrebsarten sind dagegen mit der kumulativen Exposition über die Lebenszeit assoziiert (23). In einer aktuellen Neubewertung stuft die IARC sowohl solare als auch künstliche UV-Strahlung (aus Solarien) in die Gruppe 1 der Karzinogene ein (24).

Fazit

Für einzelne Krebsarten deuten sich krebisprotektive Effekte des Vitamin D an, es besteht aber noch erheblicher Forschungsbedarf. Eine hohe und zunehmende Hautkrebshäufigkeit auch in jungen Altersgruppen legt nahe, dass auf einen umfassenden UV-Schutz auch in Zukunft nicht verzichtet werden kann. Entsprechende nationale und internationale Empfehlungen betonen, dass Sonnenbrände sowie Sonnenexposition in Zeiten höchster UV-Intensität um den solaren Tagesmittelpunkt vermieden werden sollten. Kurze UV-Expositionen von bis zu 15 Minuten täglich auf unbedeckte Körperteile wie Gesicht, Hände und Arme werden in sonnigen Monaten als ausreichend für die Vitamin-D-Synthese angesehen und sind im Sinne einer physiologischen Vitamin-D-Produktion auch gerade für die genannten Risikogruppen zu empfehlen. Das mit solchen zeitlich begrenzten Aufenthalten in der Sonne verbundene Hautkrebsrisiko erscheint in der Risikoabwägung als vernachlässigbar. Besonders in nördlichen Regionen ist allerdings davon auszugehen, dass die solare UV-Intensität im Herbst und Winter nicht für die Vitamin-D-Synthese ausreicht. Entsprechend bleiben für die Anhebung der in vielen Bevölkerungsgruppen als zu niedrig angesehenen Vitamin-D-Spiegel drei theoretische Optionen:

- künstliche UV-Expositionen, etwa durch Solarien
- erhöhte Vitaminaufnahme mit der üblichen Nahrung
- Supplementation beziehungsweise Behandlung.

Die künstliche UV-Exposition in Solarien ist wie solare UV-Strahlung ein nachgewiesener Risikofaktor für die Hautkrebsentstehung. Übliche Intensitäten in Solarien erreichen oder überschreiten die der Äquatorialsonne zur Mittagszeit, so dass die Gefahr der Überschreitung der minimalen Erythemdosis mit entsprechenden gesundheitlichen Folgen besteht (25). Zudem sind die typischen Besucher von Solarien üblicherweise nicht Personen mit einem erhöhten Risiko für einen Vitamin-D-Mangel (zum Beispiel Kinder, Ältere, Migranten), sondern genau die Personen, die aufgrund ihres Hauttyps einem erhöhten UV-bedingten Hautkrebsrisiko unterliegen. Als Option für eine Erhöhung des Vitamin-D-Spiegels erscheinen Solarien und überhöhte Expositionen (mehr als 15 Minuten täglich) gegenüber solarem UV zu risikoreich und sind daher nicht zu empfehlen.

Die Aufnahme von Vitamin D über die Nahrung ist an ausgewählte Bestandteile gekoppelt und dürfte nur in Ausnahmefällen, etwa durch den regelmäßigen Genuss von Fischölen, steigerbar sein. Bei älteren Frauen in Japan sind hohe Vitamin-D-Spiegel mit regelmäßigem Fischverzehr (≥ 4 mal pro Woche) assoziiert (e17). Verfügbarkeit und Preis legen einen erhöhten Fischkonsum jedoch nicht als breit umsetzbare Strategie zur Verbesserung des Vitamin-D-Status nahe.

Als grundsätzliche Maßnahme in der klinischen Praxis und der gezielten Gesundheitsförderung ist eine maßvolle Steigerung der individuellen Sonnenlichtexposition unter Beachtung grundlegender UV-Schutzmaßnahmen zu erwägen, zum Beispiel durch mehr körperliche Aktivität im Freien. Begleitend oder als Alternative

bietet sich die Vitamin-D-Supplementation an, für die auch weitere positive, zum Beispiel antihypertensive Effekte diskutiert werden (e18). Insbesondere bei klinisch relevantem Vitamin-D-Mangel wird die orale Einnahme von Vitamin D als Behandlungsmaßnahme indiziert sein. Vor dem Hintergrund der aktuellen Überlegungen zu optimalen Vitamin-D-Spiegeln erscheint es angemessen, gegebenenfalls höhere Dosierungen von Vitamin D je nach individuellem Vitamin-D-Status, Jahreszeiten und Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe zu diskutieren. Hautkrebsprävention und Verbesserung des Vitamin-D-Status lassen sich nach Überzeugung der Autoren kombinieren, ohne dass die jeweiligen Ziele der präventiven Interventionen aufgegeben werden müssten.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 4. 5. 2009, revidierte Fassung angenommen: 17. 11. 2009

LITERATUR

1. Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Holick MF: An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 1075–81.
2. Holick MF, Chen TC: Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080S–6S.
3. Davis CD: Vitamin D and cancer: current dilemmas and future research needs. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 565S–9S.
4. Wei MY, Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Giovannucci E: Vitamin D and prevention of colorectal adenoma: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 2958–69.
5. Bertone-Johnson ER: Vitamin D and Breast Cancer. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 462–7.
6. IARC Working Group on Vitamin D: Vitamin D and Cancer. Lyon: IARC 2008.
7. Katalinic A, Kunze U, Schafer T: Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol* 2003; 149: 1200–6.
8. Hirani V, Primates P: Vitamin D concentrations among people aged 65 years and over living in private households and institutions in England: population survey. *Age Ageing* 2005; 34: 485–91.
9. Andersen R, Molgaard C, Skovgaard LT, et al.: Pakistani immigrant children and adults in Denmark have severely low vitamin D status. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 625–34.
10. Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
11. Barger-Lux MJ, Heaney RP: Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4952–6.
12. Hintzpete B, Mensink GB, Thierfelder W, Muller MJ, Scheidt-Nave C: Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 1079–89.
13. Abbas S, Linseisen J, Slinger T, et al.: Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer—results of a large case-control study. *Carcinogenesis* 2008; 29: 93–9.
14. Hintzpete B, Scheidt-Nave C, Muller MJ, Schenk L, Mensink GB: Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. *J Nutr* 2008; 138: 1482–90.
15. Mohr SB: A brief history of vitamin D and cancer prevention. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 79–83.

16. Grant WB, Garland CF: The association of solar ultraviolet B (UVB) with reducing risk of cancer: multifactorial ecologic analysis of geographic variation in age-adjusted cancer mortality rates. *Anticancer Res* 2006; 26: 2687–99.
17. Autier P, Gandini S: Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730–7.
18. Helzlsouer KJ, VDP Steering Committee: Overview of the cohort consortium vitamin D pooling project of rarer cancers. *Am J Epidemiol* 2010; 172: 4–9.
19. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B: Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18–28.
20. Jones G: Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 582S–6S.
21. Greinert R, Breitbart EW, Mohar P, Volkmer B: Health initiatives for the prevention of skin cancer. *Adv Exp Med Biol* 2008; 624: 125–36.
22. Breitbart EW, Greinert R, Volkmer B: Effectiveness of information campaigns. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 167–72.
23. Leiter U, Garbe C: Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer—the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol* 2008; 624: 89–103.
24. El GF, Baan R, Straif K, et al.: A review of human carcinogens—part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009; 10: 751–2.
25. Oliver H, Ferguson J, Moseley H: Quantitative risk assessment of sunbeds: impact of new high power lamps. *Br J Dermatol* 2007; 157: 350–6.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Hajo Zeeb
 Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS)
 Universität Bremen
 Linzer Straße 10, 28359 Bremen
 E-Mail: zeeb@bips.uni-bremen.de

SUMMARY

The Role of Vitamin D in Cancer Prevention—Does UV Protection Conflict With the Need to Raise Low Levels of Vitamin D?

Background: Vitamin D is essential for life. Part of the body's supply of vitamin D is ingested in food, but UV induced vitamin D synthesis in the body plays an even more important role. UV irradiation is a cause for the currently rising incidence of skin cancer in many countries; on the

other hand, Vitamin D might be protective against some cancers. In this paper we summarize the current data on vitamin D and cancer and on the vitamin D status of populations in Europe and discuss whether current recommendations on UV protection require changes.

Methods: In 2008, the International Agency for Research on Cancer (IARC) published a systematic review on vitamin D and cancer. We describe its main findings and review additional publications retrieved by a selective literature search on vitamin D, UV light, and skin cancer. In addition, we systematically review the current recommendations on vitamin D supplementation.

Results: Higher vitamin D levels are associated with a lower risk of colon cancer. For breast cancer, the situation is less clear. In general, higher vitamin D levels are associated with lower overall mortality. Concerning optimal Vitamin D levels, serum values ≥ 50 nmol/L (ie., ≥ 20 ng/mL) are frequently discussed, and a few authors favor markedly higher values. Brief UV exposures are usually adequate for endogenous vitamin D synthesis.

Conclusion: More research is needed into the possible protective effects of vitamin D against cancer. Brief, daily UV exposure stimulates vitamin D production and causes negligible skin damage. Raising the vitamin D level even further by extended solar UV exposure or irradiation in a solarium is inadvisable because of the risk of skin cancer. Oral vitamin D supplementation can be considered as an alternative, particularly for persons at high risk, such as the elderly and members of certain ethnic groups.

Zitierweise: Dtsch Arztebl Int 2010; 107(37): 638–43
DOI: 10.3238/arztebl.2010.0638



Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit3710

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

eKästen unter:
www.aerzteblatt.de/10m638

ÜBERSICHTSARBEIT

Bedeutung von Vitamin D in der Krebsprävention

Konflikt zwischen UV-Schutz und Anhebung niedriger Vitamin-D-Spiegel?

Hajo Zeeb, Rüdiger Greinert

eLITERATUR

- e1. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al.: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 684–96.
- e2. Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, et al.: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1581–91.
- e3. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT: Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326: 469.
- e4. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP: Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586–91.
- e5. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Gluud C: Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* (4), CD007470. DOI: 10.1002/14651858.CD007470. 2008.
- e6. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Gluud C: Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* (4), CD007469. DOI: 10.1002/14651858.CD007469. 2008.
- e7. Heaney RP: Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1535–41.
- e8. Mosekilde L: Vitamin D requirement and setting recommendation levels: long-term perspectives. *Nutr Rev* 2008; 66: S170–7.
- e9. Grant WB, Garland CF, Gorham ED: An estimate of cancer mortality rate reductions in Europe and the US with 1,000 IU of oral vitamin D per day. *Recent Results Cancer Res* 2007; 174: 225–34.
- e10. EC Scientific Committee on Food: Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin D. 2002. Bruxelles: European Commission, Health and Consumer Protection Directorate-General. http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out157_en.pdf, Abfrage 7.10.2008
- e11. Matsumura Y, Ananthaswamy HN: Short-term and long-term cellular and molecular events following UV irradiation of skin: implications for molecular medicine. *Expert Rev Mol Med* 2002; 4: 1–22.
- e12. Melnikova VO, Ananthaswamy HN: Cellular and molecular events leading to the development of skin cancer. *Mutat Res* 2005; 571: 91–106.
- e13. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al.: Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005; 41: 45–60.
- e14. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al.: Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2040–59.
- e15. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al.: Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005; 41: 28–44.
- e16. Armstrong BK, Kricger A: The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001; 63: 8–18.
- e17. Nakamura K, Nashimoto M, Hori Y, Yamamoto M: Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and related dietary factors in peri- and postmenopausal Japanese women. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1161–5.
- e18. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR: Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6: 621–30.
- e19. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF: Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1165–8.
- e20. Food & Nutrition Board (FNB)/Institute of Medicine: Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin D. <http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitaminD.asp>; Aufruf 07.10.2008
- e21. American Academy of Paediatrics (AAP): New vitamin D recommendation for children. <http://dr-razavi.blogspot.com/2008/08/new-vitamin-d-recommendation-for.html>; Aufruf 07.10.2008
- e22. National Osteoporosis Foundation: www.nof.org/prevention/calcium_and_VitaminD.htm; Aufruf 07.10.2008
- e23. DACH: Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr: www.acibas.net/DACH-Werte/index.shtml; Aufruf 07.10.2008
- e24. Health Canada http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/food-guide-aliment/context/evid-fond/vita_d-eng.php; www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/child-enfant/infant-nourisson/vita_d_supp-eng.php; Aufruf 07.10.2008
- e25. Canadian Paediatric Society: www.cps.ca/english/statements/II/FNIM07-01.htm; Aufruf 07.10.2008
- e26. National Health and Medical Research Council. Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand Including Recommended Dietary Intakes. Canberra: Commonwealth of Australia and New Zealand Government, 2006.
- e27. www.fsai.ie/publications/reports/vitaminD.pdf; Aufruf 07.10.2008
- e28. www.healthystart.nhs.uk/en/fe/page.asp?n1=1&n2=8&n3=97&n4=100; Aufruf 07.10.2008
- e29. Becker (2005) Nordic Nutrition recommendations 2004, based on scientific evidence <http://journals.sfu.ca/coaction/index.php/fnr/article/viewFile/1524/1392>; Aufruf 07.10.2008
- e30. Health Council of the Netherlands. Towards an adequate intake of vitamin D. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2008; publication no. 2008/15; www.gr.nl/referentie.php?ID=1756; Aufruf 30.1.2009
- e31. Lamberg-Allardt C: Vitamin D in foods and as supplements. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 33–8.
- e32. Slaper H, Velders GJ, Daniel JS, de Grijijl FR, van der Leun JC: Estimates of ozone depletion and skin cancer incidence to examine the Vienna Convention achievements. *Nature* 1996; 384: 256–8.

- e33. Rosenstein BS, Mitchell DL: Action spectra for the induction of pyrimidine(6-4)pyrimidone photoproducts and cyclobutane pyrimidine dimers in normal human skin fibroblasts. *Photochem Photobiol* 1987; 45: 775–80.
- e34. Matsumura Y, Ananthaswamy HN: Molecular mechanisms of photocarcinogenesis. *Front Biosci* 2002; 7: d765–83.
- e35. Melnikova VO, Ananthaswamy HN: Cellular and molecular events leading to the development of skin cancer. *Mutat Res* 2005; 571: 91–106.
- e36. Cleaver JE, Crowley E: UV damage, DNA repair and skin carcinogenesis. *Front Biosci* 2002; 7: d1024–43.
- e37. Mouret S, Baudouin C, Charveron M, Favier A, Cadet J, Douki T: Cyclobutane pyrimidine dimers are predominant DNA lesions in whole human skin exposed to UVA radiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 13765–70.
- e38. Tian XQ, Chen TC, Matsuoka LY, Wortsman J, Holick MF: Kinetic and thermodynamic studies of the conversion of previtamin D3 to vitamin D3 in human skin. *J Biol Chem* 1993; 268: 14888–92.
- e39. Adams JS, Clemens TL, Parrish JA, Holick MF: Vitamin-D synthesis and metabolism after ultraviolet irradiation of normal and vitamin-D-deficient subjects. *N Engl J Med* 1982; 306: 722–5.
- e40. CIE: Action spectrum for the production of previtamin D3 in human Skin. Technical report 2006; 174, 1–12.
- e41. Wolpowitz D, Gilchrist BA: The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 301–17.
- e42. de Gruijl FR: Skin cancer and solar UV radiation. *Eur J Cancer* 1999; 35: 2003–9.
- e43. Holick MF: The cutaneous photosynthesis of previtamin D3: a unique photoendocrine system. *J Invest Dermatol* 1981; 77: 51–8.
- e44. MacLaughlin JA, Anderson RR, Holick MF: Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D3 and its photoisomers in human skin. *Science* 1982; 216: 1001–3.
- e45. Webb AR, DeCosta BR, Holick MF: Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D3 by causing its photodegradation. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 882–7.

ÜBERSICHTSARBEIT

Bedeutung von Vitamin D in der Krebsprävention

Konflikt zwischen UV-Schutz und Anhebung niedriger Vitamin-D-Spiegel?

Hajo Zeeb, Rüdiger Greinert

eKASTEN 1

Vitamin D: Physiologie und Quellen

Die 25-Hydroxy-Vitamin-D-(25[OH]D)-Konzentrationen (als Biomarker für den Vitamin-D-Status) ist für die Erhaltung der Gesundheit und Funktion vieler Körpersysteme von großer Bedeutung. Aus dem Vorläufer 7-Dehydrocholesterol wird durch Photoisomerisierung bei UVB-Exposition zunächst Cholecalciferol (Vitamin D₃) gebildet. In der Leber wird Vitamin D₃ dann zu 25(OH)D metabolisiert und kann als intermediärer Metabolit gespeichert oder in die Blutzirkulation freigegeben werden. Erst durch Rückkopplung aus dem Calcium- oder Phosphorstoffwechsel wird insbesondere in der Niere die biologisch aktive Form 1,25(OH)₂D gebildet. Eine große Anzahl von Zielorganen, unter anderem Niere, Darm und Knochen, trägt Rezeptoren für die aktive Form von Vitamin D.

Der überwiegende Anteil des zirkulierenden 25-Hydroxy-Vitamin D wird infolge UVB-Exposition gebildet. Übliche Nahrungsmittelquellen tragen weniger zum Vitamin-D-Spiegel bei (e31), wobei der genaue Anteil stark variiert und von der individuellen Ernährung und saisonalen Faktoren abhängt. Fisch, insbesondere stark fetthaltige Arten, ist der gehaltvollste Vitamin-D-Träger in der Ernährung; Fleisch, Ei und Milchprodukte enthalten deutlich geringere Mengen an Vitamin D. In einigen Ländern wird Vitamin D zu Margarine, Zerealien oder anderen Lebensmitteln zugesetzt. Vitamin D liegt in Tablettenform mit unterschiedlichen Dosen vor. In Deutschland ist Vitamin D in Tabletten von 5 µg (= 200 IU) bis 25 µg (= 1 000 IU) erhältlich, oft in Kombination mit Calciumcarbonat. Auch andere Darreichungsformen (hochdosierte Kapseln, Öle, intramuskuläre Depotpräparate) liegen vor.

eKASTEN 2

UV-Strahlung: DNA-Schädigung und Vitamin-D-Produktion

Der ultraviolette (UV-) Bereich des elektromagnetischen Spektrums des Sonnenlichts wird in 3 Wellenlängenbereiche unterteilt:

- UVC: 100 bis < 280 nm,
- UVB: 280 bis < 315 nm und
- UVA: 315 bis < 400 nm

An die Erdoberfläche gelangen nur UVA- und UVB-Strahlung, wobei erstere mit circa 95 % den Hauptteil der Gesamt-UV-Belastung ausmacht (e32). Allerdings ist die Wirksamkeit der kurzwelligen UVB-Strahlung für die Auslösung biologischer Effekte im Allgemeinen circa 1 000 mal höher als die der UVA-Strahlung. Dies gilt zum Beispiel für die Induktion des Erythems der Haut, aber auch für die Herbeiführung von DNA-Schäden wie dem Cyclobutan-Pyrimidindimer (CPD) (e33). Dieser klassische pre-mutagene DNA-Schaden kann Mutationen im Genom verursachen, die spezifisch für UV-induzierte DNA-Schädigung sind (sogenannte „UV-signature-mutations“: CC-TT oder C-T) (e34). Der kausale Zusammenhang zwischen solchen DNA-Schäden und der Entstehung von Hautkrebs ist gut belegt (e35, e36). Vor kurzem konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass auch UVA-Strahlung in der Lage ist, in menschlicher Haut In-vivo-CPDs zu induzieren (e37). Dieser Befund unterstreicht wegen des hohen Anteils im solaren Spektrum deutlich die mutagene und karzinogene Wirkung von UV-Strahlung.

UVB-Strahlung ist die Form, die in der Haut die Photosynthese von Vitamin D induziert. Dabei wird das Pro-Vitamin D3 (7-Dehydrocholesterol, 7-DHC) nach Absorption von UVB-Strahlung in das Prä-Vitamin D3 photochemisch umgewandelt. Diese Reaktion vollzieht sich in wenigen Sekunden, wohingegen für die thermisch induzierte Isomerisierung von Prä-Vitamin D3 zu Vitamin D in der Haut schon eine Halbwertszeit von circa 2,5 Stunden angegeben wird (e38). Der Maximalwert der Konzentration des im Blut zirkulierenden Vitamin D3 wird 12 bis 24 Stunden nach UVB-Exposition erreicht (e38, e39). Bedeutsam ist, dass das Aktionsspektrum für die Prä-Vitamin-D3-Produktion einen Bereich von 260 bis 315 nm umfasst (e40,) wobei die maximale Effektivität im Bereich 297 bis 303 nm liegt. Das Aktionsspektrum für die Vitamin-D-Produktion überlappt damit in großen Bereichen mit dem für die (UV-abhängige) Induktion von prämutagenen CPDs, die für die Hautkrebsentstehung verantwortlich gemacht werden, sowie mit dem Aktionsspektrum für die Erzeugung von Plattenepithelkarzinomen der Haut beim Menschen (e41, e19, e42). Daraus folgt, dass die Produktion von Vitamin D und die Entstehung von UV-vermittelten DNA-Schäden parallel verlaufen.

Überhöhte UV-Expositionen verstärken einerseits das Hautkrebsrisiko, führen andererseits aber nicht zu einem stetigen Anstieg von Vitamin D, da schon nach 5 bis 10 Minuten einer UVB-Exposition der nackten Haut Prä-Vitamin D3 in die inaktiven Isomere Lumisterol und Tachysterol konvertiert wird. Diese Isomere bilden ein quasistationäres Gleichgewicht mit Prä-Vitamin D3. Erst wenn sich die Konzentration von Prä-Vitamin D3 wieder verringert, bewirkt eine erneute UVB-Exposition die Neusynthese von Prä-Vitamin D3 und unterstützt zusätzlich die Rück-Isomerisierung von Lumisterol und Tachysterol zu Prä-Vitamin D3. Als Ergebnis wird nie mehr als 10 bis 15 % der 7-DHC-Konzentration in bioverfügbares Vitamin D3 überführt (e43, e44). Darüber hinaus ist Vitamin D3 sehr empfindlich gegenüber dem UV-Anteil des Sonnenspektrums, wenn es erst einmal in der Haut durch thermisch induzierte Isomerisierung aus (Prä-)Vitamin D3 gebildet ist. Weitere UV-Expositionen verursachen dann eine schnelle Photodegradierung mit einer Reihe von Photoprodukten wie 5,6 Transvitamin D oder Suprasteol I und II. Nach 10 Minuten (30 Minuten, 60 Minuten) UV-Exposition an einem Sommertag in Boston wurden in einer experimentellen Untersuchung 30 % (50 %, 75 %) des Vitamin D3 in der Haut zerstört (e45). Dies erklärt, warum auch chronisch Sonnenexponierte zwar hochnormale, aber keineswegs extreme Vitamin-D-Spiegel aufweisen (11). *Tabelle 1* gibt einige UV-Expositionszeiten an, die notwendig sind, um bei Exposition von nur 6 % der gesamten Hautoberfläche (Hände und Gesicht) bei unterschiedlichen UV-Belastungen bestimmte Mengen an Vitamin D zu produzieren. Dunkelhäutige Personen benötigen durchschnittlich längere Expositionszeiten zur Erreichung eines vergleichbaren Serumspiegels.