

Vitamin D und Krebs

Wolfgang Bayer

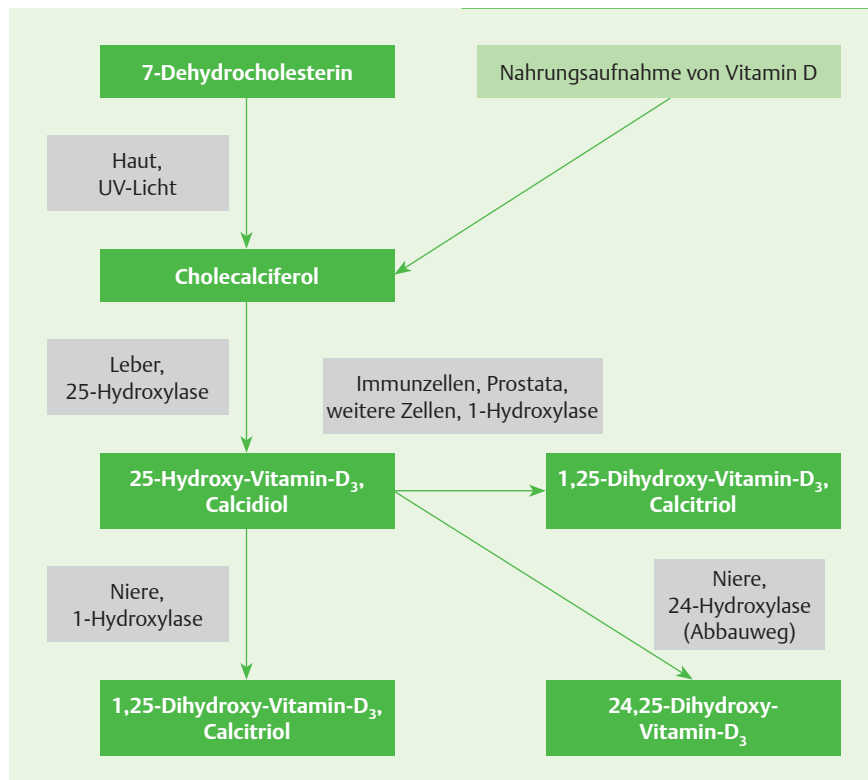
Zusammenfassung

Zirka 60 % der deutschen Bevölkerung weisen einen Vitamin-D-Mangel auf, bestimmt über die Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃. Vitamin D hat antikanzinogene Wirkungen wie Apoptose-Induktion oder Inhibierung der Angiogenese. Sonnenlichtexposition verbessert den Vitamin-D-Status und vermindert das Krebsrisiko für die meisten Tumor-Lokalisationen. Die überwiegende Zahl der Studien zeigt, dass eine niedrige Vitamin-D-Aufnahme oder niedrige Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ mit erhöhter Tumorinzidenz und -mortalität assoziiert sind. Bei Tumorpatienten sind höhere Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ mit niedriger Gesamt- und krebspezifischer Mortalität korreliert.

Schlüsselwörter

Vitamin-D-Mangel, antikanzinogene Wirkungen, Tumorinzidenz und -mortalität, Überlebensrate bei Tumorpatienten

Antikanzinogene Wirkungen von Vitamin D wie Inhibierung der Angiogenese und Induktion von Apoptose konnten in experimentellen Arbeiten gezeigt werden. Zahlreiche epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass eine suboptimale Vitamin-D-Versorgung mit einer erhöhten Tumorinzidenz einhergeht, wenngleich die Datenlage nicht einheitlich ist. In Deutschland weisen ca. 60% der Bevölkerung eine Unterversorgung mit Vitamin D auf (24). Vitamin D kann in der Haut unter dem Einfluss von UV-B-Licht gebildet werden und je stärker die Sonnenexposition ist, desto geringer sind Krebsinzidenz und Tumormortalität. Die Überlebensrate bei Tumo-



► **Abb. 1** Vereinfachte Darstellung des Vitamin-D-Stoffwechsels.

ren, die im Sommer diagnostiziert wurden, ist deutlich höher als für solche, die im Winter nachgewiesen wurden (15, 19). Inzwischen liegen auch erste Interventionsstudien vor, die positive Effekte einer Vitamin-D-Gabe bei Tumorpatienten zeigen.

Bevor auf die spezifischen Zusammenhänge zwischen Vitamin D und Tumorerkrankungen eingegangen wird, sollen nachfolgend einige Grundlagen des Vitamin-D-Stoffwechsels, der Diagnostik, der Versorgungslage in Deutschland und einer präventivmedizinisch optimalen Vitamin-D-Versorgung vorgestellt werden.

Nomenklatur

Vitamin D ist ein Gattungsname für eine Gruppe von Seco-Steroiden mit der biologischen Aktivität von Vitamin D. Es handelt sich um fettlösliche Verbindungen mit enger struktureller Verwandtschaft zum Cholesterin. Von besonderer Bedeutung sind

- Vitamin D₃ = Cholecalciferol
- 25-Hydroxy-Vitamin D₃ = Calcidiol
- 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ = Calcitriol

Für Vitamin D ist eine internationale Einheit (I.E.) definiert: Eine I.E. entspricht 0,025 µg Vitamin D bzw. 1 µg Vitamin D sind 40 I. E.

Vitamin-D-Stoffwechsel

Vitamin D kann in der Haut aus der Vorstufe 7-Dehydrocholesterin unter dem Einfluss von UV-B-Licht gebildet werden, sodass der Mensch zu einer Eigensynthese von Vitamin D fähig ist. Über die Nahrung aufgenommenes bzw. in der Haut gebildetes Vitamin D wird in der Leber zu 25-Hydroxy-Vitamin D₃ metabolisiert. Hauptsächlich in der Niere, aber auch in zahlreichen anderen Zellen und Geweben erfolgt eine zweite Hydroxylierung zum 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃, dem eigentlich auf den Kalziumstoffwechsel wirksamen Metaboliten. Regulatoren des Vitamin-D-Stoffwechsels sind Parathormon, Calcitonin und einige weitere Faktoren. Vitamin D muss heute als Prohormon bezeichnet werden, da es zu hoch wirksamen Steroidhormonen metabolisiert werden kann (► Abb. 1).

Die Konzentration von 7-Dehydrocholesterin in der Haut nimmt mit zunehmendem Alter stark ab, was mit einer rückläufigen Eigensynthese von Vitamin D korreliert (28). Inverse Korrelationen bestehen zwischen dem Körperfett bzw. dem BMI und den Vitamin-D-Konzentrationen im Serum, sodass Übergewicht und Adipositas Risikofaktoren für Vitamin-D-Mangel sind (34).

Diagnostik

25-Hydroxy-Vitamin D₃ stellt den Hauptpool der Vitamin-D-Metabolite im Plasma dar. Seine Bestimmung eignet sich als primäre diagnostische Maßnahme zur Erhebung des Vitamin-D-Status. 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ ist der aktivste Metabolit hinsichtlich des Kalziumstoffwechsels. Defizite treten vor allem bei

fortgeschrittener Niereninsuffizienz infolge eines Mangels des nierenständigen Enzyms 1- α -Hydroxylase auf.

25-Hydroxy-Vitamin D₃ ist einer nur geringen homöostatischen Regulation unterworfen, sodass direkte Beziehungen zwischen der Vitamin-D-Aufnahme bzw. der Eigensynthese in der Haut und den Konzentrationen dieses Vitamin-D-Metaboliten bestehen. Unter hoch dosierter Zufuhr kommt es zu einem schnellen Anstieg der Konzentrationen dieses Vitamin-D-Metaboliten, die ein Vielfaches der Ausgangswerte erreichen können.

1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ ist hingegen einer engen homöostatischen Regulation unterworfen, sodass es bei nierengesunden Patienten erst bei langfristiger Einschränkung der Vitamin-D-Zufuhr zu einer Verminderung der Serumkonzentrationen kommt (► Abb. 2).

Vitamin-D-Bedarf

Die Expertenmeinungen über eine bedarfsdeckende nutritive Zufuhr bezüglich Vitamin D gehen weit auseinander. Im deutschsprachigen Raum hat die gemeinsame Kommission der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaft für Ernährung (10) die Zufuhrempfehlung 2012 sehr deutlich erhöht von 200 I.E. (5 μ g) auf jetzt 800 I.E. (20 μ g) pro Tag für Kinder und Erwachsene. Aktualisierte Empfehlungen aus den USA (25) nennen 600 I.E. (15 μ g) bis zu einem Alter von 70 Jahren und 800 I.E. (20 μ g) für über 70-Jährige. Daten epidemiologischer Untersuchungen (24) zeigen jedoch, dass die Vitamin-D-Aufnahme in Deutschland bei Männern bei 2,6 μ g pro Tag und bei Frauen bei 2,3 μ g

pro Tag liegt, sodass nur wenige die Bedarfsdeckung erreichen.

Optimierung des Vitamin-D-Status

Der Vitamin-D-Status wird über die Bestimmung der Serumkonzentration des Metaboliten 25-Hydroxy-Vitamin D₃ festgestellt. Nach Lehrbuchangaben (35) beträgt der Referenzbereich bei unter 50-Jährigen 50–175 nmol/l, bei über 65-Jährigen 63–175 nmol/l. Daten des Robert Koch-Institutes (24) zeigen, dass die Grenze von 50 nmol/l von 57,5% der deutschen Erwachsenen unterschritten wird, in der Bevölkerungsgruppe über 65 Jahren von 75%, sogar in der Sommerzeit. Diese Daten bestätigen einen endemischen Vitamin-D-Mangel in Deutschland.

Aus präventivmedizinischer Sicht zur Optimierung des Kalzium- und Knochenstoffwechsels sowie zur Verminderung von Frakturen und Stürzen sowie zur Prävention von Tumor- und Autoimmunerkrankungen werden von zahlreichen Autoren höhere Zielwerte angegeben, die in einem Bereich von 80–100 nmol/l liegen (8, 22). Zur Erreichung solcher Konzentrationen ist eine zusätzliche Vitamin-D-Aufnahme von 2000–4000 I.E./Tag über mehrere Monate hinweg erforderlich.

Für eine Gabe von 5000 I.E. Cholecalciferol/Tag über 3 Monate konnten wir zeigen, dass sich die erreichten Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ um den Faktor 3 unterschieden (7), was auch von anderen Autoren bestätigt wurde (6). Es gibt daher keine Einzeldosis für die Vitamin-D-Substitu-

Vitamine

Untersuchung	Ergebnis	Vorbefund	Normalbereich	Einheit	Diagramm
Vitamin D (25-OH-Vitamin D ₃)	21–		50–175	nmol/l	
1,25-Dihydroxy-Vitamin D ₃	46		17–53	pg/ml	

© Labor Dr. Bayer, Stuttgart

► **Abb. 2** Laborbefund der Vitamin-D-Metabolite. Das Beispiel zeigt, dass der Mensch auch bei ausgeprägten Konzentrationsminderungen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ noch normale Werte von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ aufrechterhalten kann.

tion, vielmehr gilt: messen, substituieren, kontrollieren.

Sonnenexposition und Tumormortalität

Erste Arbeiten hinsichtlich einer inversen Beziehung zwischen Sonnenexposition und Tumormortalität stammen aus dem Jahr 1941 (5), gerieten aber rasch in Vergessenheit. Im letzten Jahrzehnt wurden dann umfangreiche Arbeiten von Grant und Mohr (20, 21) publiziert, die eine inverse Beziehung zwischen der Sonnen-(UV-B-)Exposition und der Tumorzinzenz und der Tumormortalität für Tumoren unterschiedlicher Organe sehr wahrscheinlich machen. Norwegische Arbeitsgruppen konnten für Mamma-, Kolon-, Lungen- und Prostatakarzinome sowie für Lymphome und sogar für Melanome nachweisen, dass eine Diagnosestellung der Erkrankung im Sommer und Herbst mit einer um ca. 20% verminderten Mortalität assoziiert war (Übersicht bei [31]).

Vitamin D, Tumorzinzenz und Tumormortalität

2006 wurden von Giovannucci et al. Ergebnisse der Health Professionals Follow up Study zum Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Status und Tumorzinzenz und -mortalität publiziert. Bei 1095 von insgesamt 47 800 Teilnehmern der Studie wurde die Plasmakonzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ gemessen. Unter Zugrundelegung wichtiger Determinanten des Vitamin-D-Stoffwechsels wie Vitamin-D-Aufnahme, Sonnenlichtexposition, Hautpigmentierung, BMI und anderer Größen wurden die Konzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ in der gesamten Studienkohorte berechnet. In einer 14-jährigen Beobachtungsphase traten 4286 Karzinome und 2025 karzinomassoziierte Todesfälle auf. Unter Berücksichtigung verschiedener Variablen konnte in dieser Studie festgestellt werden, dass eine Erhöhung der Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ um 25 nmol/l zu einer 17%igen Reduktion der gesamten Tumorzinzenz und einer 29%igen Reduktion der karzinom-

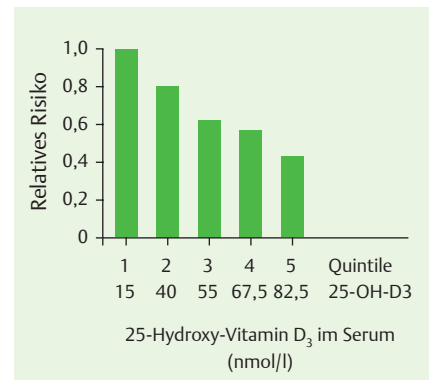
assoziierten Mortalität führt. Signifikant inverse Beziehungen fanden sich insbesondere für kolorektale Karzinome (Risikoreduktion 37%), Pankreaskarzinom (Risikoreduktion 51%) und Ösophaguskarzinom (Risikoreduktion 63%) (16).

Daten der Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Studie (32) zeigten eine Risikoreduktion von 55% hinsichtlich der Tumormortalität für die Patienten in der höchsten Quartile bezüglich der Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃, verglichen mit der niedrigsten Quartile bei einer Beobachtungszeit von 7,75 Jahren.

Die in den USA durchgeführte NHANES-III-Studie an 16 818 Teilnehmern ergab keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ und der Gesamtkrebsmortalität unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Rasse und Rauchverhalten. Die Mortalität für kolorektale Karzinome zeigte jedoch eine Reduktion um 72%, wenn Personen mit Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ über 80 nmol/l mit solchen unter 50 nmol/l verglichen wurden (13).

Datenlage häufig uneinheitlich

Allerdings sind die Daten zu Vitamin D und Tumorzinzenz und Tumormortalität inkonsistent. So wurden in verschiedenen im Jahr 2010 publizierten Arbeiten aus einer multinationalen prospektiven Studie (Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers) keine Zusammenhänge zwischen den Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ und selteneren Krebslokalisationen (Magen, Pankreas, Ösophagus, Endometrium) gefunden (3, 23, 38). Auch beim Prostatakarzinom sind die Daten uneinheitlich, wobei in einer Studie aus dem Jahr 2008 (4) keine Zusammenhänge zwischen den Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ und dem Prostatakarzinom-Risiko festgestellt wurden. Vielmehr weisen diese Daten darauf hin, dass höhere Konzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ möglicherweise sogar mit einem erhöhten Risiko für aggressive Tumoren assoziiert sein könnten.



► **Abb. 3** Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit von den Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃; nach (18).

Keine Zweifel mehr bei Darm- und Brustkrebs

Relativ einheitlich ist die Datenlage für kolorektale Karzinome mit einer deutlichen Reduktion von Tumorzinzenz und -mortalität (18, 30, 33, 37) bei höherer Vitamin-D-Aufnahme bzw. höheren Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ sowie für das Mammakarzinom (1, 2, 14, 17).

Eine in Deutschland durchgeführte Fall-Kontroll-Studie an Patientinnen mit einem postmenopausalen Mammakarzinom ergab eine Risikoreduktion von 69%, wenn die Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ über 75 nmol/l lagen im Vergleich zu Konzentrationen unter 30 nmol/l [1]. Für kolorektale Karzinome konnte eine fast lineare inverse Beziehung zwischen den Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ und dem Krebsrisiko gezeigt werden, wobei Werte über 82,5 nmol/l mit einer 50%igen Risikoreduktion im Vergleich zu Werten unter 30 nmol/l assoziiert waren (18) (► **Abb. 3**).

Vitamin D und Mortalität bei bestehenden Tumorerkrankungen

Verschiedene Studien befassen sich mit der Frage der Mortalität bei Krebspatienten in Abhängigkeit von der Vitamin-D-Versorgung.

Bei 304 Teilnehmern der Nurses' Health Professionals Follow-up Study wurde im Untersuchungszeitraum ein

kolorektales Karzinom diagnostiziert. Diejenigen Patienten, die Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ in der höchsten Quartile aufwiesen, hatten ein um 48% geringeres Risiko für die Gesamtmortalität und ein um 39% reduziertes Risiko der tumorspezifischen Mortalität im Vergleich zu denjenigen Probanden in der niedrigsten Quartile (26).

Untersuchungen an 512 Patientinnen mittleren Alters (Durchschnitt 50,4 Jahre) mit Mammakarzinomen in frühen Stadien ergaben im Verlauf einer 11,6 Jahre langen Beobachtungszeit, dass Patientinnen mit Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ < 50 nmol/l im Vergleich zu solchen > 72 nmol/l eine um 94% höhere Rezidivrate und ein um 73% höheres Todesfallrisiko (17) hatten.

447 Patienten mit einem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom in frühen Stadien wurden 72 Monate beobachtet. Dabei ergab sich eine statistisch nicht signifikante Reduktion der Mortalität für die Patienten mit Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ in der höchsten im Vergleich zur niedrigsten Quartile (39). Für fortgeschrittenere Stadien erreichte dieser Unterschied statistische Signifikanz.

Interventionsstudien

2006 wurden Daten aus der Women's Health Initiative (WHI) publiziert (36), einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 36282 Frauen, die täglich 400 I.E. Vitamin D plus 1000mg Kalzium erhielten. Während einer 7-jährigen Beobachtungszeit verstarben 726 Patienten an einer Tumorerkrankung. Für die Vitamin D plus Kalzium Gruppe ergab sich im Vergleich zu Placebo eine nicht signifikante Reduktion der Tumormortalität um 11%. Dabei muss darauf hingewiesen werden, dass eine tägliche Gabe von 400 I.E. Vitamin D nicht ausreichend ist, um präventivmedizinisch optimale Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ einzustellen.

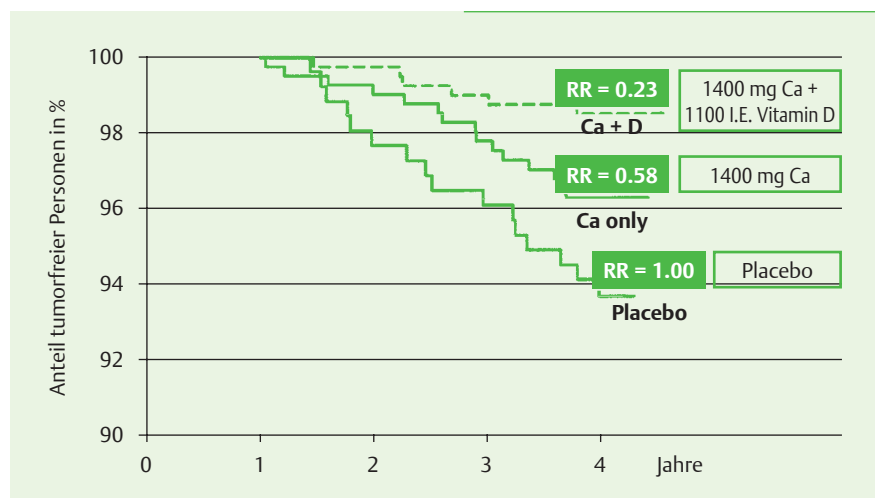
Höhere Dosierungen kamen in einer von Lappe et al. (27) publizierten Studie zur Anwendung. In 3 Gruppen wurde die Gabe von Placebo [Gruppe 1] verglichen mit Kalzium-Supplementierung (1400mg/Tag) [Gruppe 2] bzw. Kalzium

(1400mg/Tag) plus 1100 I.E. Vitamin D [Gruppe 3]. Es ergab sich für Vitamin D plus Kalzium eine Risikoreduktion von 77% im Vergleich zu Placebo, für die Kalziumgabe allein eine Risikoreduktion um 42% (► Abb. 4).

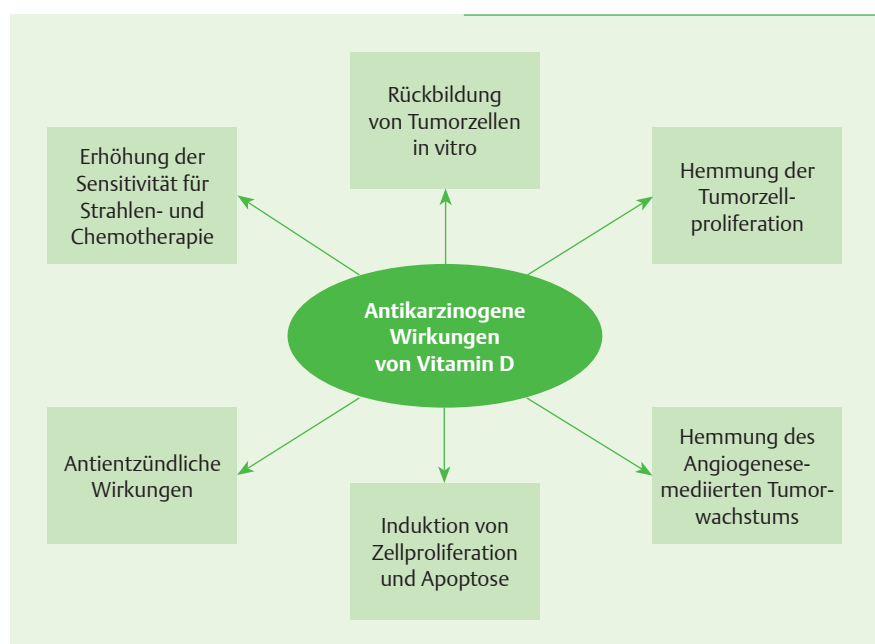
Vitamin D und Chemotherapie

Einige Studien haben sich mit dem Einfluss einer Chemotherapie auf den Vitamin-D-Status befasst. So haben Patienten mit metastasierenden kolorektalen Karzinomen und Chemotherapie ein

3,7fach höheres Risiko für einen schweren Vitamin-D-Mangel (25-Hydroxy-Vitamin D₃ < 37,5 nmol/l) als Patienten vor Beginn der Chemotherapie (12). Patientinnen mit Mammakarzinom unter Chemotherapie bei gleichzeitiger Gabe von Bisphosphonaten und 400 I.E. Cholecalciferol/Tag wiesen zu 85% Konzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ < 75 nmol/l auf (9). Eine Vitamin-D-Zufuhr von 400 I.E. ist damit nicht ausreichend, um einen präventivmedizinisch optimalen Vitamin-D-Status bei diesen Patientinnen einzustellen.



► **Abb. 4** Anteil tumorfreier Personen unter Gabe von Placebo, Kalzium und Kalzium + Vitamin D (RR = relatives Risiko); aus (27).



► **Abb. 5** Antikarzinogene Wirkungen von Vitamin D.

Antitumorale Wirkungen von Vitamin D

Über die in vielen experimentellen Arbeiten beschriebene Angiogenesehemmung und Apoptoseinduktion (11, 29) dürften dem Vitamin D eine ganze Reihe weiterer antitumoraler Wirkungen zukommen, wobei nicht zuletzt auch die in vielen Studien gezeigten antientzündlichen und immunmodulatorischen Wirkungen hervorzuheben sind (► Abb. 5).

Diskussion

Die überwiegende Mehrheit der deutschen Bevölkerung erreicht nicht die Zufuhrempfehlungen der deutschsprachigen Ernährungsgesellschaften (10) und es muss in Deutschland von einem endemischen Vitamin-D-Mangel ausgegangen werden. Zirka 57% der Bevölkerung unterschreiten den Schwellenwert von 50 nmol/l bezüglich der Serumkonzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ und haben damit einen laborchemisch nachweisbaren Vitamin-D-Mangel. Zahlreiche Arbeiten weisen darauf hin, dass ein Bereich von 80–100 nmol/l bezüglich 25-Hydroxy-Vitamin D₃ als präventivmedizinisch optimal einzustufen ist.

Prospektive Follow-up-Studien und kontrollierte randomisierte Studien zeigen, dass ein optimaler Vitamin-D-Status mit einer verminderten Inzidenz und Progression von Tumorerkrankungen einhergeht. Dabei sind die Daten für Mammakarzinome und kolorektale Karzinome in guter Übereinstimmung, während sich für andere Tumoren wie Prostata-, Ösophagus- oder Pankreas-Ca. in der Literatur durchaus widersprüchliche Angaben hinsichtlich eines inversen Zusammenhangs zwischen der Vitamin-D-Versorgung bzw. den Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ und der Tumorzinidenz finden. Betrachtet man die Gesamt- und die tumorassoziierte Mortalität, so belegen die meisten der publizierten Studien eine deutliche Risikosenkung mit ansteigenden Vitamin-D-Konzentrationen. Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ in einer Größenordnung von 75–90 nmol/l dürften dabei für einen optimalen protektiven Effekt erforderlich sein.

Erste Interventionsstudien ergeben positive Daten hinsichtlich einer Risikosenkung durch zusätzliche Vitamin-D-Gaben (meist in Zusammenhang mit Kalziumgaben), müssen jedoch durch weitere Studien an größeren Kollektiven bestätigt werden.

Vor dem Hintergrund der weit verbreiteten suboptimalen Vitamin-D-Versorgung, viel versprechenden (wenngleich nicht einheitlichen) Daten aus epidemiologischen und Interventionsstudien und einer einfachen und kostengünstigen Substitutionsmöglichkeit sollte daher die Vitamin-D-Zufuhr optimiert werden. Dafür können Zufuhrmengen erforderlich sein, die die jetzt angepassten Empfehlungen überschreiten. Günstige Wirkungen sind dabei auch im Hinblick auf kardiovaskuläre, neurologische, metabolische und Autoimmunerkrankungen zu erwarten. Bei Patienten mit bereits bestehender Tumorerkrankung sollte der Vitamin-D-Status geprüft und ggf. durch eine individuell optimierte Substitution verbessert werden.

Literatur

- 1 Abbas S et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer – results of a large case-control study. *Carcinogenesis* 2008; 29: 93–99
- 2 Abbas S et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and premenopausal breast cancer in a German case-control-study. *Int J Cancer* 2009; 124: 250–255
- 3 Abnet CC et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of esophageal and gastric cancer: Cohort consortium vitamin D pooling project of rarer cancers. *Am J Epidemiol* 2010; 172: 94–106
- 4 Ahn J et al. Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 796–804
- 5 Apperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Res* 1941; 1: 191–195
- 6 Baggerly C. Higher vitamin D intake needed to reduce cancer risk [Vortrag]. Vitamin D – Update 2011. Kongress Berlin; 09.04.2011
- 7 Bayer W, Wührer K. Hochdosierte Vitamin D-Substitution: Einfluss auf Vitamin D und Parathormon. *Z Orthomol Med* 2010; 4: 1–8
- 8 Bischoff-Ferrari HA et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18–28
- 9 Crew KD et al. High prevalence of vitamin D deficiency despite supplementation in premenopausal women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2151–2156
- 10 Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung, Hrsg. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Aufl., 4. korr. Nachdruck. Neustadt/Weinstraße: Neuer Umschau Buchverlag; 2012
- 11 Diaz GD et al. Apoptosis is induced by the active metabolite of vitamin D3 and its analogue EB1089 in colorectal adenoma and carcinoma cells: possible implications for prevention and therapy. *Cancer Res* 2000; 60: 2304–2312
- 12 Fakhri MG et al. Chemotherapy is linked to severe vitamin D deficiency in patients with colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 219–224
- 13 Freedman DM et al. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1594–1602
- 14 Garland CF et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 708–711
- 15 Giovannucci E et al. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review. *Cancer Causes Control* 2005; 16: 83–95
- 16 Giovannucci E et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 451–459
- 17 Goodwin JP et al. Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3271–3273
- 18 Gorham ED et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007; 32: 210–216
- 19 Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U. S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 2002; 94: 1867–1875



Dr. rer. nat. Wolfgang Bayer
Labor Dr. Bayer
im synlab MVZ
Leinfelden-Echterdingen GmbH
Max-Lang-Str. 58
70771 Leinfelden-Echterdingen

Siehe Seite 60.

info@labor-bayer.de

- 20 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: 2687–2700
- 21 Grant WB, Mohr SB. Ecological studies of ultraviolet B, vitamin D and cancer since 2000. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 446–454
- 22 Heaney RP. The vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 13–19
- 23 Helzlsouer KJ. Overview of the cohort consortium vitamin D pooling project for rarer cancers. *Am J Epidemiol* 2010; 172: 4–9
- 24 Hintzpetter B et al. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 1079–1089
- 25 Institute of Medicine of the National Academies (USA). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D [Report Brief]. November 2010
- 26 Kimmie N et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and survival in patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2984–2991
- 27 Lappe JM et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586–1591
- 28 MacLaughlin J et al. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D. *J Clin Invest* 1985; 76: 1536–1538
- 29 Mantell DJ et al. 1- α ,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circulation Res* 2000; 87: 214–220
- 30 Martinez ME et al. Calcium, vitamin D and occurrence of colorectal cancer among women. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1375–1382
- 31 Moan J et al. Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increasing sun exposure. *PNAS* 2008; 105: 668–673
- 32 Pilz S et al. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D predict fatal cancer in patients referred to coronary angiography. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 1228–1233
- 33 Raman M et al. Vitamin D and gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Ther Adv Gastroenterol* 2011; 4: 49–63
- 34 Snijder M et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4119–4123
- 35 Thomas L, Hrsg. Labor und Diagnose. 7. Aufl. Frankfurt: TH-Books; 2008
- 36 Wactawski-Wende J et al. Calcium and Vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 684–696
- 37 Wu K et al. A nested case-control study of plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1120–1129
- 38 Zelenluch-Jacquotte A et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of endometrial cancer: Cohort consortium vitamin D pooling project of rarer cancers. *Am J Epidemiol* 2010; 172: 36–46
- 39 Zhou W et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels predict survival in early-stage non-small cell lung cancer patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 479–485

Aktualisierter Nachdruck aus Deutsche Zeitschrift für Onkologie 2011; 41: 106–111 mit freundlicher Genehmigung.

Anzeige

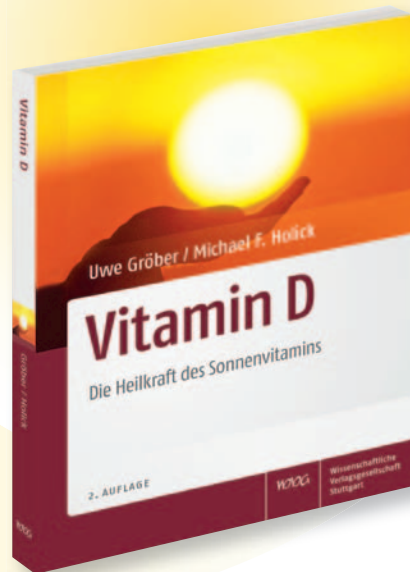
GESUND MIT VITAMIN D

Weltweit zählt ein Mangel an Vitamin D zu den häufigsten Gesundheitsproblemen unserer Zeit. Viele Wohlstandskrankheiten entfalten sich auf dem Boden eines Vitamin-D-Mangels: Herzinfarkt, Schlaganfall, Diabetes, Krebs, Multiple Sklerose und Osteoporose, um nur einige zu nennen.

Das Sonnenvitamin ist das Bindeglied zwischen Sonne und Gesundheit, der Schlüssel zur Prävention. Wie man sich erfolgreich vor Krankheiten

schützen, die Lebensqualität mit Vitamin D verbessern und eine Therapie optimieren kann, das erfährt der Leser in diesem Buch!

Mit zahlreichen Tipps, anschaulichen Fallbeispielen und den aktuellen Erkenntnissen aus der weltweiten Vitamin-D-Forschung bringen der renommierte Mikronährstoff-Experte Uwe Gröber und die Koryphäe der Vitamin-D-Forschung Michael F. Holick von der Universität Boston Licht ins Dunkel!



Gröber · Holick

Vitamin D

Die Heilkraft des Sonnenvitamins

Von Apotheker Uwe Gröber und Prof. Dr. med. Michael F. Holick 2., durchgesehene und aktual. Auflage 2013. 304 S., 155 farbige Abbildungen. 17 farbige Tabellen. Format: 17x21,5 cm. Broschiert. € 39,80 [D]

Subskriptionspreis gültig bis 31.07.2013: € 34,80 [D]
ISBN 978-3-8047-3177-6

WVVG

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft
Stuttgart

BESTELLUNG

Bitte liefern Sie mir aus der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart, Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart:

Gröber · Holick. **Vitamin D**.
2., durchgesehene und akt. Auflage 2013. Broschiert. € 39,80 [D]
— Expl. **Subskriptionspreis gültig bis 31.07.2013: € 34,80 [D]**

Name/Vorname _____

Firma/Institution _____

Straße/Hausnummer _____

PLZ/Ort _____

E-Mail _____@_____

Kunden-Nummer _____

Datum/Unterschrift _____

AZ Gröber 3177 2013-05-15 gje/GO:

Sofortbestellung:

Mo. - Fr. von 8 - 18 Uhr sind wir persönlich für Sie erreichbar: Tel. 0711 2582 341 · Fax 0711 2582 390
Bestell Service: 0800 2990 000 ...
Ferngespräche zum Nulltarif mit Bandaufzeichnung.

E-Mail:
service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Internet:
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Preise jeweils inklusive MwSt. [D], sofern nicht anders angegeben. Lieferung innerhalb Deutschlands versandkostenfrei. Lieferung ins Ausland zuzüglich Versandkosten.

Vertrauens-Garantie: Diese Bestellung kann binnen zwei Wochen, ab Zugang der Ware, durch schriftliche Erklärung gegenüber der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart, widerrufen werden. Zur Wahrung der Frist genügt die rechtzeitige Absendung des Widerrufs.