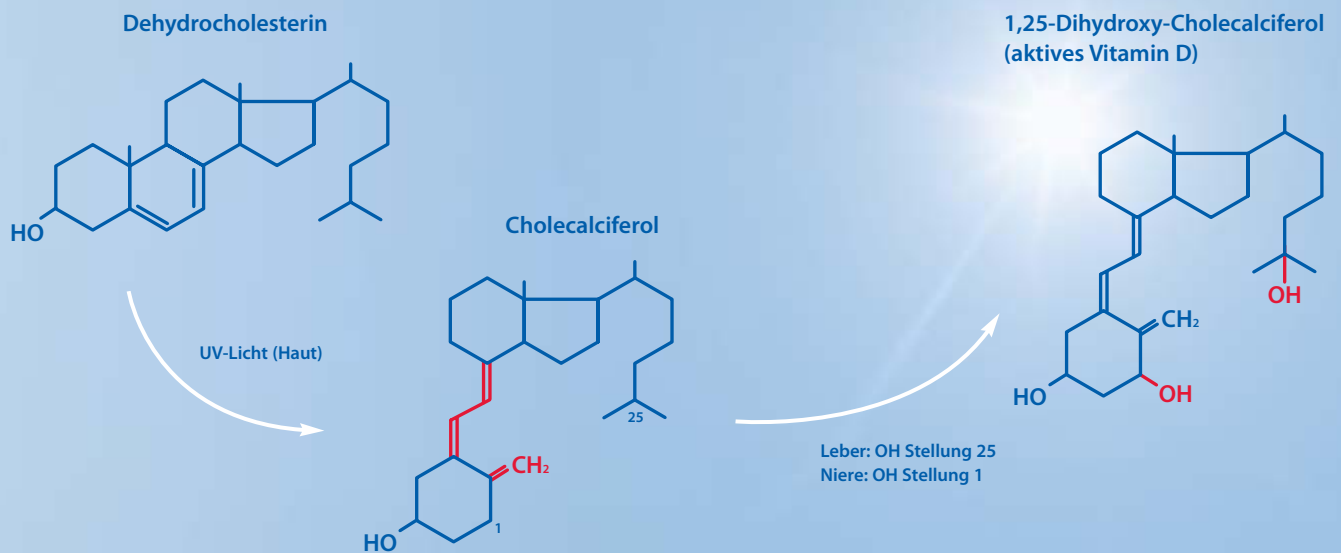


Vitamin D in der Tumorprävention



Vitamin D in der Tumorprävention

In den zurückliegenden Jahren wurden erstaunliche Forschungsergebnisse zur potentiellen Rolle von Vitamin D in der Prävention und möglicherweise auch der Behandlung von Tumoren erzielt. Dabei untersuchten Wissenschaftler den Nutzen von Vitamin D bei nicht weniger als 17 verschiedenen Krebstypen, von Kolon-, Brust- und Prostatakrebs bis hin zu Ovarial-, Speiseröhren-, Nieren- und Blasenkrebs.

Als fettlösliches Vitamin kann Vitamin D im Fettgewebe des Körpers gespeichert und bei Bedarf mobilisiert werden. Die Hauptquelle für Vitamin D ist die Eigensynthese aus 7-Dehydrocholesterin in der Haut unter Einwirkung von Sonnenlicht. Bereits kurzfristige Sonnenexposition genügt zum Auffüllen der Vitamin D-Speicher (> 10.000 – 20.000 IU bei 20 minütiger Ganzkörperexposition).

Tumorerkrankungen treten häufiger bei dunkelhäutigen, adipösen Menschen sowie in Regionen mit geringerer UV-B Strahlung durch das Sonnenlicht auf. Hierbei sind niedrige Vitamin D-Blutspiegel festzustellen. Darüber hinaus sind die Überlebensraten besonders dann niedriger, wenn die Diagnose in Monaten niedriger Sonneneinstrahlung gestellt wird. Dies legt einen Zusammenhang zwischen Vitamin D-Versorgung und -Umsatz im Kalziumstoffwechsel, UV-B-Exposition und Tumorentstehung nahe. Es stellt sich aber auch die Frage, ob die Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung von täglich 200 IU Vitamin D zur Tumorprävention ausreicht. Studien belegen, dass Vitamin D vor einer ganzen Reihe von Tumorformen schützt, einschließlich der weit vorherrschenden Krebsarten Kolon-, Prostata-, Brust- und Lungenkrebs.

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse weisen darauf hin, dass bei der Krebsabwehr durch Vitamin D mehrere

Mechanismen involviert sind. Diskutiert werden für die physiologisch aktive Form, Vitamin D3 (1,25-Dihydroxycholecalciferol),^{2,3} als Wirkungen:

- Förderung der Zelldifferenzierung
- Förderung der Apoptose
- Hemmung der Zellproliferation
- Hemmung der Metastasierung
- Hemmung der Angiogenese

Eine aktuelle Übersichtsarbeit, in der 30 Kolon-, 13 Brust-, 26 Prostata- und 7 Ovarialkarzinome aus 63 klinischen Studien ausgewertet wurden, findet einen eindeutig positiven Zusammenhang zwischen „ausreichendem“ Vitamin D-Status und verringertem Krebsrisiko. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine Verbesserung des Vitamin D-Status der Bevölkerung zu einer Verringerung der Krebsinzidenz und -mortalität bei niedrigsten Kosten führen könnte.

Eine Nahrungsergänzung mit Vitamin D-Präparaten ist bereits bei leicht erniedrigten Serumspiegeln unterhalb 30 ng/ml sinnvoll zur Krebsprävention, auch wenn keine klinischen Anzeichen einer Hypovitaminose, wie Muskelschwäche und Mineralisationsstörungen an Knochen und Zähnen, erkennbar sind.⁴

Kolonkarzinom

Die umfangreichsten Ergebnisse zur Senkung des Tumorrisikos durch Vitamin D liegen beim Kolonkarzinom vor. In einer Studie aus dem Jahre 2005 wurde das Verhältnis zwischen Vitamin D-Aufnahme, Vitamin D-Serumspiegel und kolorektalen Tumoren untersucht. Die Einnahme von täglich ≥ 1.000 IU Vitamin D (als 25-Hydroxyvitamin D) verringerte das kolorektale Tumorrisiko um 50% (Serumspiegel bis zu 33 ng/ml) gegenüber der niedrigsten Vitamin D-Zufuhr von 100 IU/d Vitamin D (Serumspiegel unter 13 ng/ml). Angesichts dieser Ergebnisse empfehlen die Autoren eine deutliche Anhebung der täglichen Zufuhr auf 1.000 IU Vitamin D.⁵

Auch eine epidemiologische Arbeit an der Harvard Medical School kommt zu dem Schluss, dass die typischerweise über die Nahrung aufgenommene Menge von 200–400 IU/d zur Prävention von Dickdarntumoren wahrscheinlich zu niedrig ist. Die Studie stellt eine enge Korrelation zwischen Überlebensrate und Vitamin D-Status zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose und während der Therapie fest.⁶

Im kürzlich abgeschlossenen „Polyp Prevention Trial“ untersuchten die Autoren den Einfluss unterschiedlicher diätetischer Faktoren auf das Wiederauftreten adenomatöser Polypen im Kolon.⁷ Adenomatöse Polypen gelten als Vorstufe zur Malignität und daher als Vorläufer des Kolonkrebesses. Eine geringe Aufnahme von Kalzium und Vitamin D war verknüpft mit einem erhöhten Risiko für das Wiederauftreten der prä-malignen Polypen. Optimaler Vitamin D- und Kalziumstatus sind daher von großer Bedeutung für die Prävention von Dickdarntumoren.

Prostatakarzinom

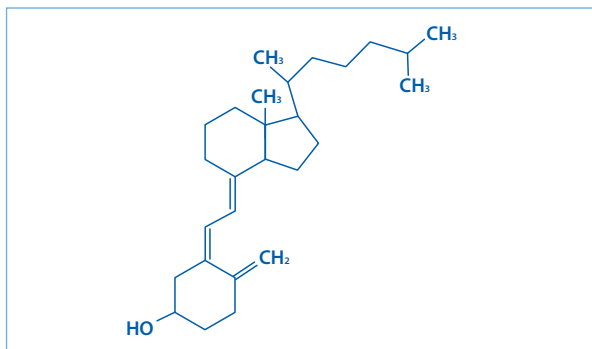
Neuere klinische Studien lassen erwarten, dass Vitamin D und seine Analoga eine wichtige Rolle in der Therapie des Prostatakarzinoms spielen.

In einer Studie aus dem Jahr 2005 wurde der Zusammenhang zwischen Sonnenexposition und Prostata-tumoren untersucht. 450 Männer mit fortgeschrittenem Prostatakrebs wurden mit 450 gesunden Männern verglichen. Diejenigen Männer mit hoher Sonnenexposition zeigten ein um 50% geringeres Risiko für die Ausbildung eines Prostatakarzinoms als Männer mit geringer Sonnenexposition. Aufgrund der Problematik von Sonnenexposition und der Entwicklung verschiedener Hautkrebsformen wird allerdings festgehalten, dass eine Steigerung der Vitaminaufnahme über die Nahrung bzw. Nahrungsergänzungsmittel die sicherste Lösung zur Aufrechterhaltung ausreichender Vitamin D-Spiegel sei.⁸

In einer weiteren Studie aus 2005 konnte auch gezeigt werden, dass Vitamin D eine therapeutische Rolle bei Tumoren der Prostata zukommt: Sechzehn vorher wegen Prostatakarzinomen behandelte Männer erhielten täglich 2.000 IU Vitamin D. Das prostataspezifische Antigen (PSA) wurde als Marker für das Wiederauftreten und die Progression des Prostatakarzinoms über 2 Jahre hinweg verfolgt. Bei 9 Patienten sanken die PSA-Spiegel während der Einnahme oder blieben unverändert. Bei Patienten mit steigendem PSA wurde eine signifikante Verlängerung der Verdopplungszeit des PSA-Spiegels im Mittel um 75% erzielt (je länger die PSA-Verdopplungszeit, desto besser die Prognose). Dies deutet darauf hin, dass durch Vitamin D-Gabe ein erneuter Krankheitsausbruch bei behandelten Patienten verlangsamt oder verhindert werden kann.⁹ Mit einer Vitamin D-Supplementierung konnte bei Prostatakarzinom-Patienten mit Knochenmetastasen zudem eine Reduktion der Schmerzen, eine Steigerung der Muskelkraft und eine allgemeine Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden.¹⁰

Mammakarzinom

Eine ganze Reihe von Belegen liegt für eine Senkung der Brustkrebsinzidenz durch Vitamin D-Supplementierung vor. In einer prospektiven Subgruppenanalyse anhand von Serumproben aus der „Nurses' Health Study“ wurde das Verhältnis zwischen Vitamin D-Derivaten im Blut und dem Risiko einer Tumorerkrankung der Brust berechnet. Bestimmt wurden 25-Hydroxyvitamin D und 1,25-Dihydroxyvitamin D. Es zeigte sich, dass Frauen, die im Untersuchungszeitraum ein Mammakarzinom entwickelten, im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen durchschnittlich verringerte 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel im Blut aufwiesen. Hohe Spiegel von beiden Metaboliten waren mit einem verringerten Brustkrebsrisiko verbunden, insbesondere bei Frauen im Alter von 60 Jahren und älter.¹¹



Strukturformel von Vitamin D3

Die Aufnahme von Vitamin D und Kalzium wurde in einer Gruppe von Frauen im Alter von 40–60 Jahren bei einem mammographischen Screening erfasst. Frauen mit einer täglichen Zufuhr von 100 IU Vitamin D oder mehr kombiniert mit 750 mg Kalzium oder mehr zeigten deutlich weniger Auffälligkeiten in der Gewebemorphologie als Frauen, die weniger zu sich nahmen. Die Untersuchungen kommen zu dem Schluss, dass durch die Aufnahme adäquater Mengen Vitamin D und Kalzium das Risiko einer Brustkrebserkrankung deutlich verringert werden kann.¹²

Lungentumoren

Lungenkrebs ist aufgrund seiner Aggressivität eine besondere therapeutische Herausforderung. In einer Studie an 456 Männern mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen im Frühstadium wurden die postoperativen rezurrenzfreien 5-Jahres-Überlebensraten und die Gesamt-Überlebensraten erhoben. Die Patienten mit den höchsten Vitamin D-Indizes aufgrund höherer alimentärer Vitamin D-Zufuhr und intensiverer Sonnenexposition wiesen deutlich längere rezurrenzfreie Intervalle auf und lebten signifikant länger als Patienten mit niedrigem Vitamin D-Status.¹³

In einer Studie aus dem Jahre 2005 an einem Lungenkrebs-Tiermodell wurde durch die Zufuhr von Vitamin D die Bildung von Metastasen signifikant gehemmt.¹⁴ Diese Beobachtungen lassen erwarten, dass die Einführung einer Vitamin D-Therapie zu einer Verbesserung der Überlebensraten von Lungentumorpatienten führen kann.

Für zahlreiche andere Tumorerkrankungen gibt es wissenschaftliche Belege dafür, dass ein optimaler Vitamin D-Status zur Senkung des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos beitragen kann; dies sind Tumoren von Blase, Ösophagus, Magen, Ovar, Uterus, Zervix, Pankreas, Kehlkopf, Mundhöhle und Gallenblase, sowie Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome.² Zusätzlich unterstützt Vitamin D die immunologische Abwehr von Tumorzellen und fördert die Gesundheit von Knochen und Muskeln. In Anbetracht der überzeugenden Datenlage zum Nutzen von Vitamin D in der Tumörprävention erscheint eine ausreichende Versorgung der Bevölkerung mit diesem Vitamin von großer Bedeutung für die Volksgesundheit und die Gesundheitsökonomie.

GANZIMMUN

Vitamin D-Status

Der Vitamin D3-Status lässt sich sicher mittels HPLC-Analytik aus Serum ermitteln. Gemessen wird der 25-Hydroxyvitamin D-Serumspiegel. Bei Messwerten von < 50 nmol/l (< 20 ng/ml) spricht man bereits von einer behandlungsbedürftigen Hypovitaminose. Präventiv erstrebenswert ist ein 25-Hydroxyvitamin D-Serumspiegel von über 100 nmol/l (entsprechend über 40 ng/ml).¹⁵

Normwerte

Vitamin D-Status^{15, 16, 17, 18}

- schwere Hypovitaminose D:
 < 25 nmol/l = < 10 ng/ml
 - moderate Hypovitaminose D:
 $25 - 50$ nmol/l = $10 - 20$ ng/ml
- präventiv: > 100 nmol/l = > 40 ng/ml

Analytik – Vitamin D

Probenmaterial	Serum
Probenversand	keine Besonderheiten

Abrechnung nach GOÄ

GOÄ	4138*
EBM	32413
Preis Selbstzahler	21,56 €
Preis Privatpatient	21,56 €

* Methode: HPLC; $\frac{1}{2}$ -Berechnung aufgrund Doppelbestimmungsverfahren

Vitamin D3 Steckbrief

Vitamin D ist eigentlich kein echtes Vitamin, da es in der Haut bei Sonneneinstrahlung synthetisiert wird. Seine Aufnahme mit der Nahrung ist daher nur unter besonderen, wenngleich in bestimmten Regionen und Bevölkerungsgruppen sehr häufigen Umständen notwendig. Aufgrund seiner Struktur und Wirkmechanismen ist das physiologisch aktive 1,25 (OH) D3 eher den Hormonen als den Vitaminen zuzurechnen.

Vorkommen:

- Ergocalciferol (Vitamin D2) in Pflanzen und Cholecalciferol (Vitamin D3) in fettem Fisch und Lebertran
- Eigensynthese in der Haut durch UV-B Bestrahlung aus 7-Dehydrocholesterin
- Umwandlung in der Leber zu 25-Hydroxyvitamin D (zirkulierende Form)
- Umwandlung in den Nieren zu 1,25-Dihydroxyvitamin D
- pharmazeutische Formen: Calcitriol, Doxercalciferol und Calcipotriol

Physiologische Wirkungen:

- Regulation des Stoffwechsels
- Förderung der Absorption von Kalzium und Phosphat im Dünndarm
- Mobilisierung der Kalziumreserven und Freisetzung von Kalzium aus den Knochen bei Unterversorgung

Wichtige Quellen für VitaminD:

- Milch und Milchprodukte
- fetter Fisch wie Thunfisch, Sardinen, Hering and Makrele
- Eier in Abhängigkeit vom Vitamin D-Gehalt in der Nahrung

Literaturangaben

- ¹ Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Frankfurt am Main <http://www.krebsgesellschaft.de/krebshaeufigkeit,11267.html>
- ² Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev* 2005;10(2):94-111.
- ³ van den Bemd GJ, Chang GT. Vitamin D and vitamin D analogs in cancer treatment. *Curr Drug Targets* 2002;3(1):85-94.
- ⁴ Garland CF et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006;96(2):252-261.
- ⁵ Gorham ED, Garland CF, Garland FC et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97(1-2):179-194.
- ⁶ Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and colorectal cancer: recent findings. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22(1):24-29.
- ⁷ Hartman TJ et al. The association of calcium and vitamin D with risk of colorectal adenomas. *J Nutr* 2005;135:252-259.
- ⁸ John EM, Schwartz GG, Koo J, Van Den BD, Ingles SA. Sun exposure, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of advanced prostate cancer. *Cancer Res* 2005;65:5470-5479.
- ⁹ Woo TC, Choo R, Jamieson M, Chander S, Vieth R. Pilot study: potential role of vitamin D (cholecalciferol) in patients with PSA relapse after definitive therapy. *Nutr Cancer* 2005;51(1):32-36.
- ¹⁰ van Veldhuizen PJ et al. Treatment of vitamin D deficiency in patients with metastatic prostate cancer may improve bone pain and muscle strength. *J Urol* 2000;163(1):187-190.
- ¹¹ Bertone-Johnson ER et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1991-1997.
- ¹² Bérubé S et al. Vitamin D, calcium, and mammographic breast densities. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(9):1466-1472.
- ¹³ Zhou W, Suk R, Liu G et al. Vitamin D is associated with improved survival in early-stage non-small cell lung cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14,10:2303-2309.
- ¹⁴ Nakagawa K et al. 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a preventive factor in the metastasis of lung cancer. *Carcinogenesis* 2005;26(2):429-440.
- ¹⁵ Ringe JD, Burckhardt P (Hrsg). *Vitamin D, Kalzium in der Osteoporosetherapie*. Stuttgart: Gustav Thieme Verlag 1999.
- ¹⁶ Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(1): 185-191.
- ¹⁷ Bothe V, Schmidt-Gayk H. Competitive protein binding assay for the diagnosis of hyper- and hypovitaminosis D. In: Schmidt-Gayk H, Armbruster FP, Bouillon R (Hrsg). *Calcium regulating hormones, vitamin D metabolites, and cyclic AMP. Assays and their clinical application*. Heidelberg: Springer 1990; 258-279.
- ¹⁸ Peacock M. Osteomalacia and rickets. In: Nordin BEC, Need AG, Morris HA (Hrsg). *Metabolic bone and stone disease*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1993; 83-108.