

Sonnenlicht und Vitamin D in Kindheit und Jugend heute

Prävention und Therapie

Bad Boll, der 16.1.2015

Gemeinschaftspraxis
Dr T Reckert, A Marx, A Rotar
Kinder- und Jugendärzte – Akupunktur
Lederstraße 120
72764 Reutlingen
till.reckert@icloud.com

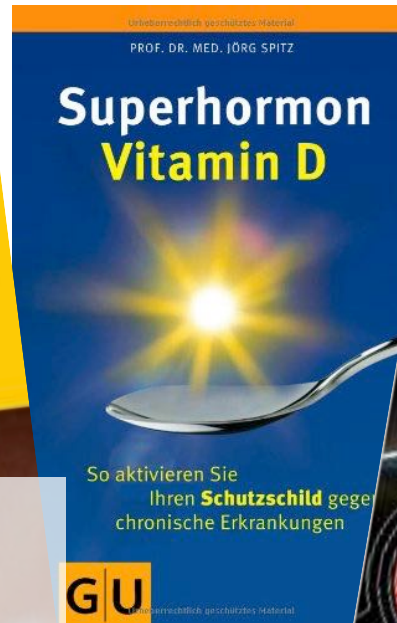
Vitamin D auf Amazon:

Dr. med. Raimund von Helden
Gesund in sieben Tagen
Erfolge mit der Vitamin-D-Therapie

Innerhalb weniger Jahre gelangte ein kleines, 2011 erschienenenes, Buch aus einem kleinen Verlag in die TOP-HITLISTE der 100 meistverkauften Bücher in Deutschland. Siehe: www.vitamindservice.de

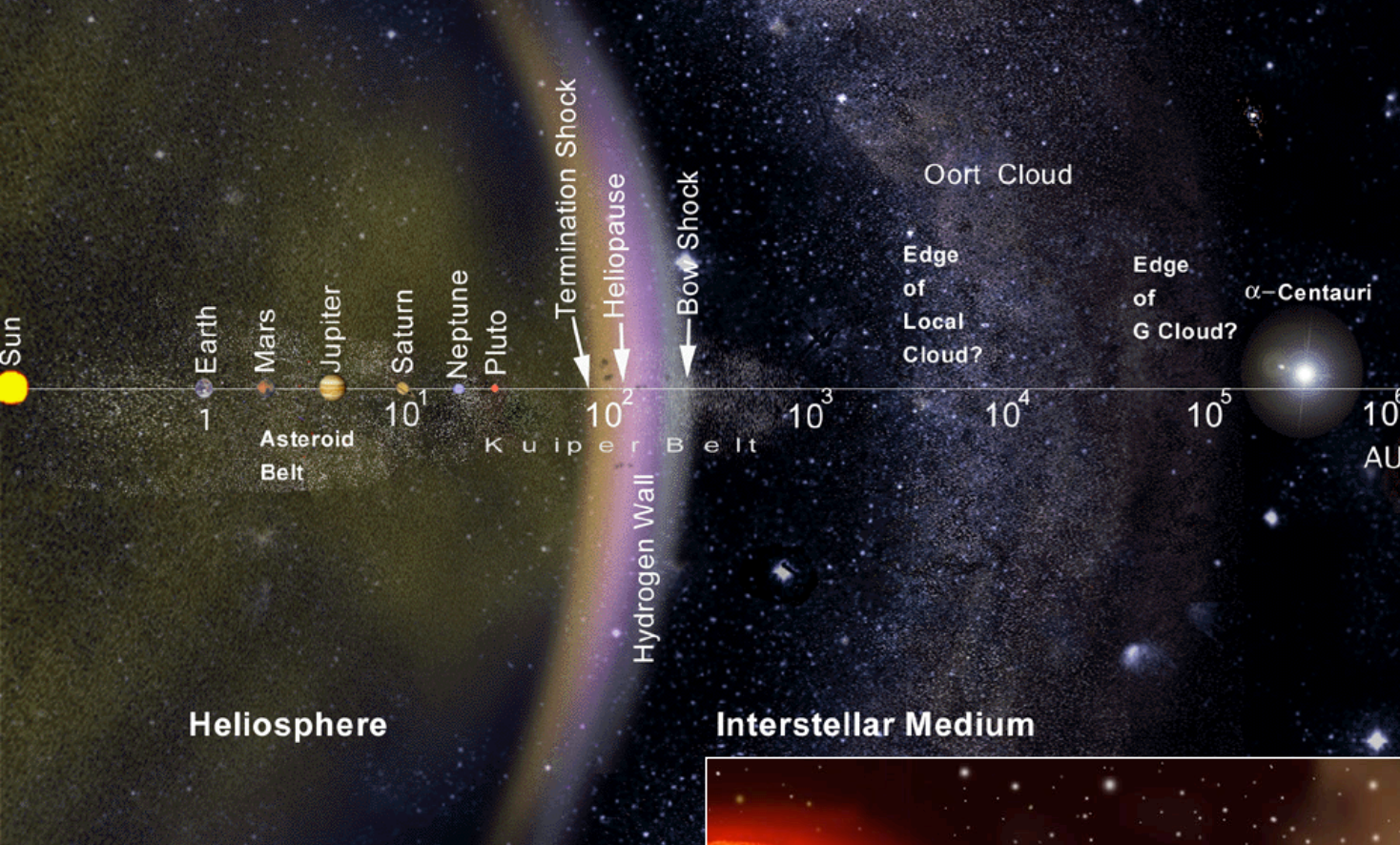
Ein Leitfaden für die Praxis

Hygeia-Verlag



2013: „Die Schulmedizin ist – wenigstens für die Patienten – eine Mausefalle. Die meisten Ärzte studieren ein paar Jahre und üben dann ihren Beruf nur aus, um Geld zu verdienen. Lernen interessiert sie nicht. Ich hingegen habe mehr als 20 Jahre lang Krankheiten und den Alterungsprozess studiert....“

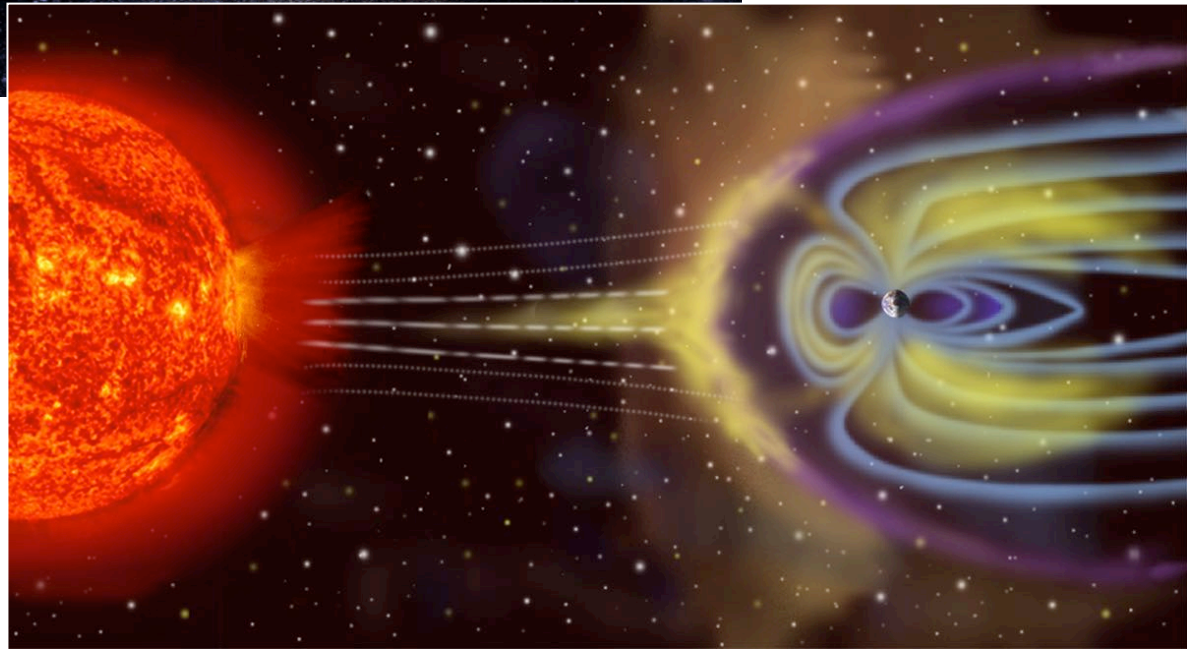
Kosmos Sonne Erde



Heliosphere

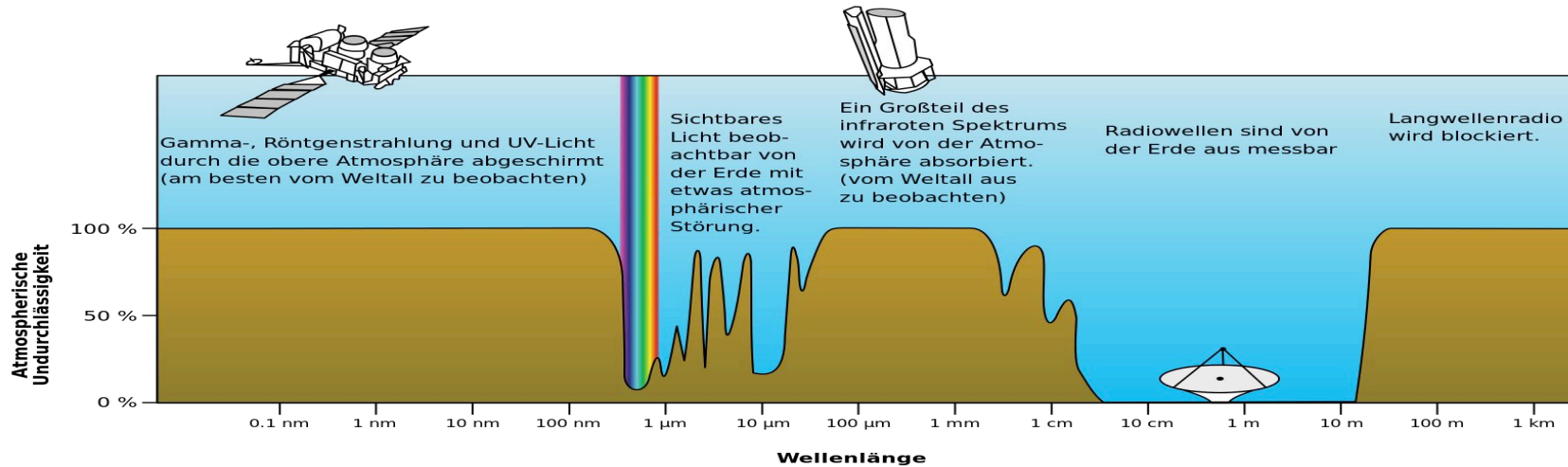
Interstellar Medium

<http://interstellar.jpl.nasa.gov/interstellar/probe/introduction/scale.html>



<http://sec.gsfc.nasa.gov/popscise.jpg>

Sonnenlicht, Erde, Haut



Licht

<UV-C
(<280nm)

UV-B
(280-315nm)

UV-A
(315-400nm)

Licht, Wärme
(>400nm)

Sonne

Korona /
Sonnenwind

Chromosphäre

Photosphäre

Erde

Magnetosphäre
/ Thermosphäre

Stratosphäre

Troposphäre

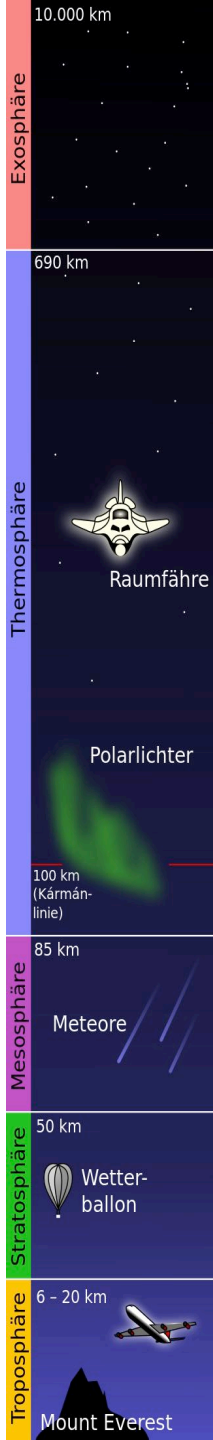
Haut

äußerste
Hornschicht

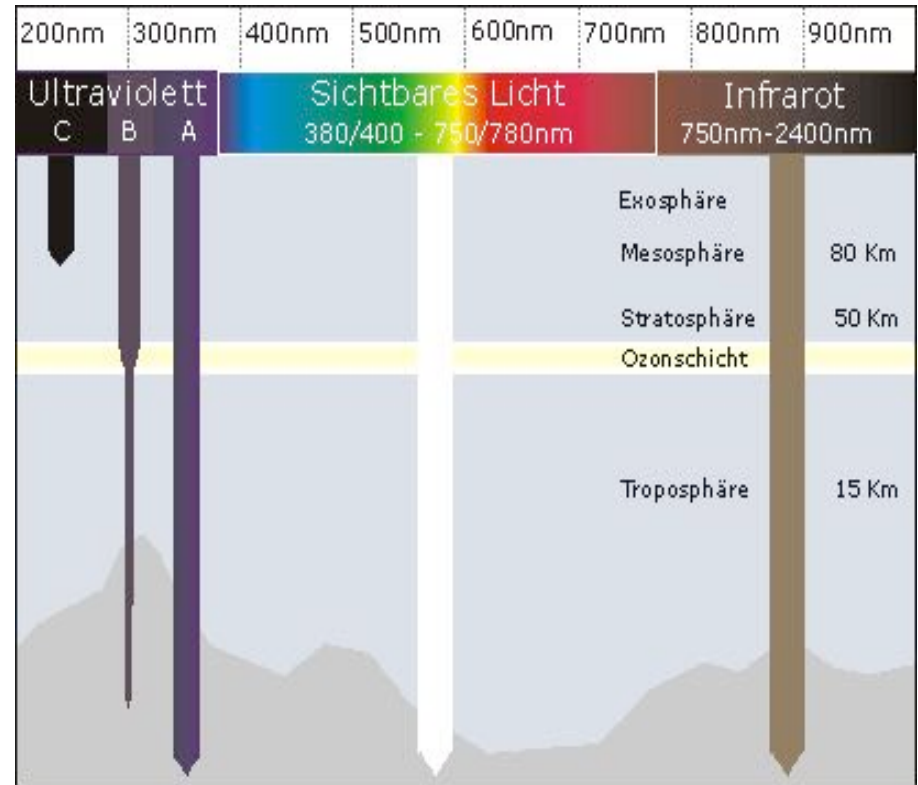
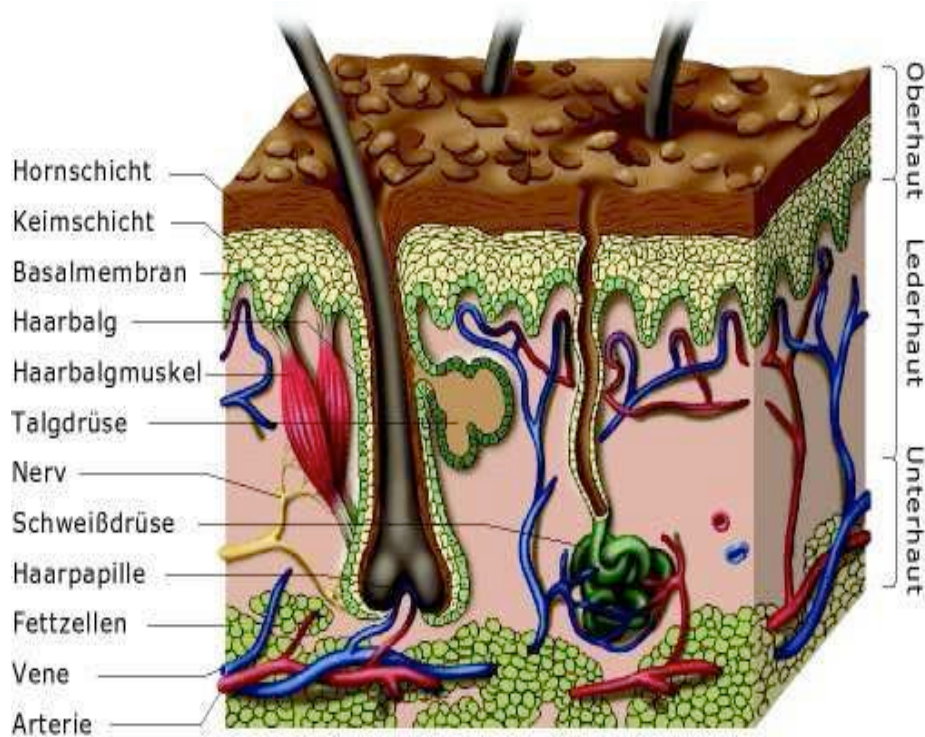
basale
Oberhaut

Lederhaut

Unterhaut

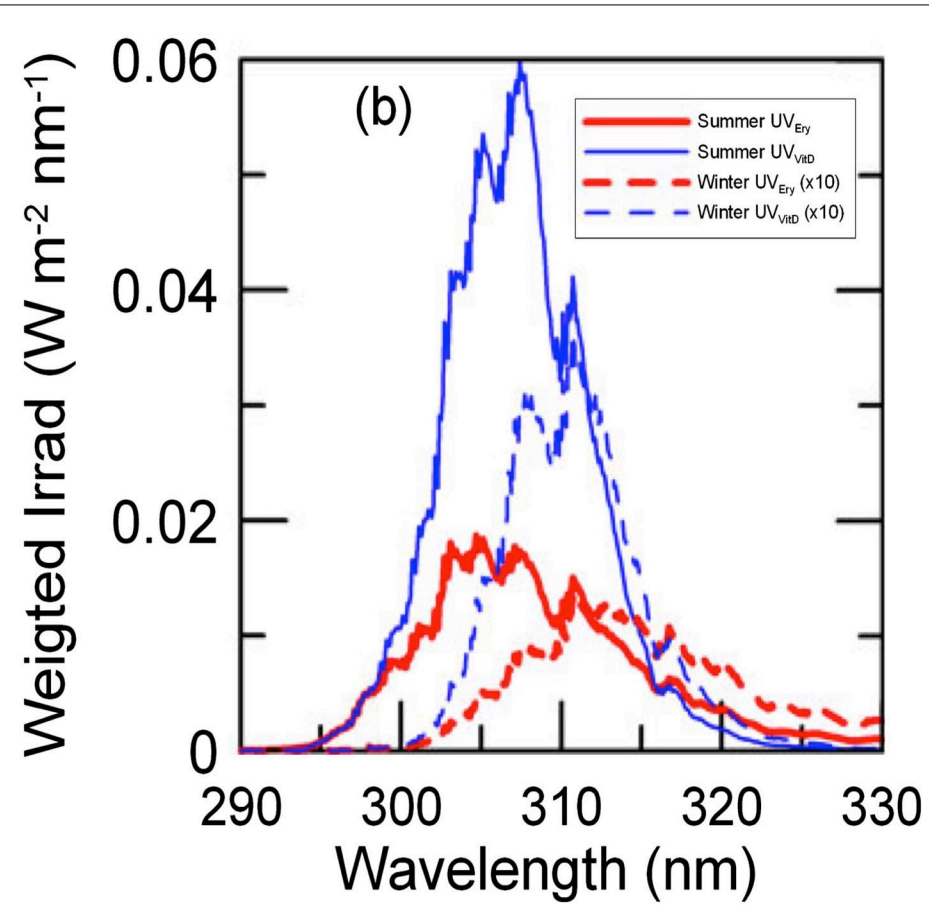
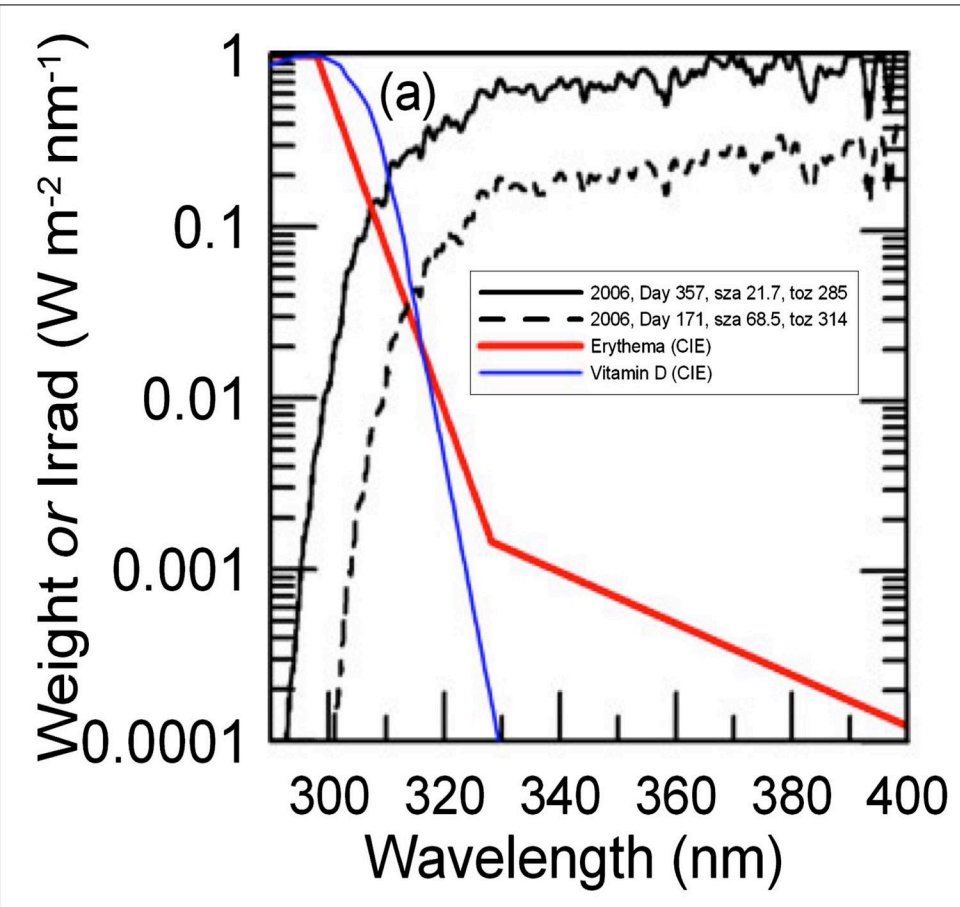


Haut- und Erdatmosphäre



Referenzaktionsspektrum für Sonnenbrand und Vitamin D-Bildung

Sonnenlicht (45°s.B.) im Sommer und im Winter (gestrichelt) **x 10**



UV-Intensität am Boden, UV-Index

Die **UV-B-Intensität am Boden hängt ab** von:

- Vor allem Sonnenstand (kein UV-B, wenn Schatten doppelt so lang ist wie man selbst -> UVI 1-2)
- Leichte Wolkendecke -> -20%
- Je +1000m ü.NN -> +10%
- Schnee reflektiert 80%, Wasser 25%, Sand 10%
- Fensterglas filtert UV-B 100%, (nicht jedoch UV-A)

UV-Index (UVI): Ein einheitliches Maß für sonnenbrandrelevante Bestrahlungsstärke

Berliner UVI bei schönem Wetter:

Oktober bis Februar 0-1,

März und September 2-3,

April, Mai und August 4-5, Juni und Juli: 6-7

Hauttyp, MED und UV-Index

Hauttyp (nach Fitzpatrick)

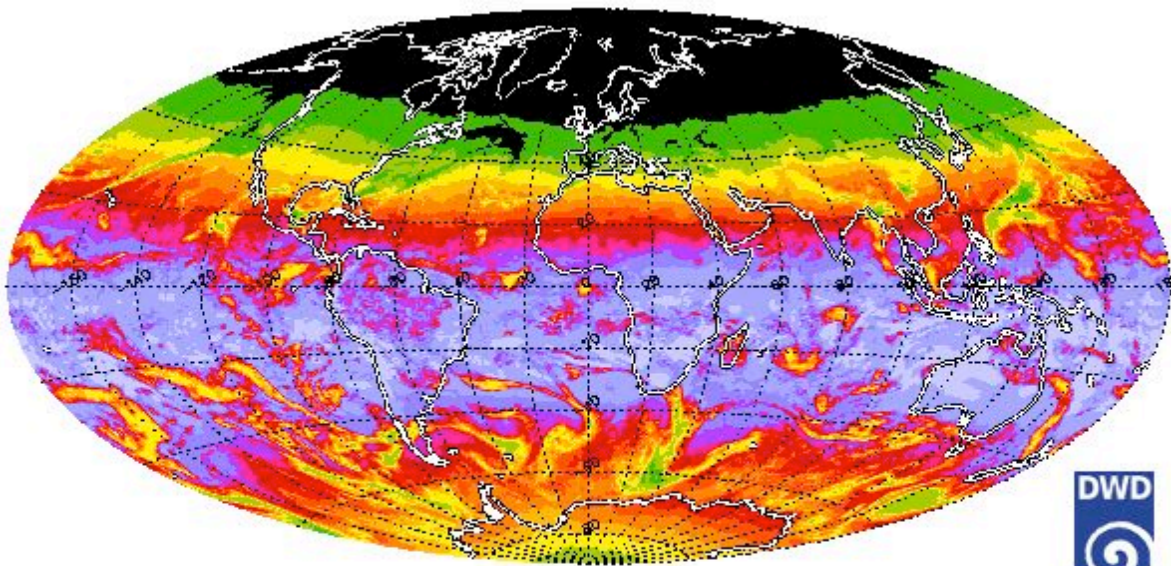
| | MED in J_{ery}/m^2 |
|---|----------------------|
| 1: Rote Haare, blaue Augen, keine Sonnenbräune, immer Sonnenbrand | 200 |
| 2: Blonde Haare, blaue Augen, etwas Sonnenbräune, oft Sonnenbrand | 250 |
| 3: Braune Haare, braune Augen, immer Sonnenbräune, selten Sonnenbrand | 350 |
| 4: Schwarze Haare, braune Augen, immer Sonnenbräune, nie Sonnenbrand | 450 |
| 5+6: Immer natürlich braune/schwarze Haut, schwarze Haare | --- |



UVI über 3:

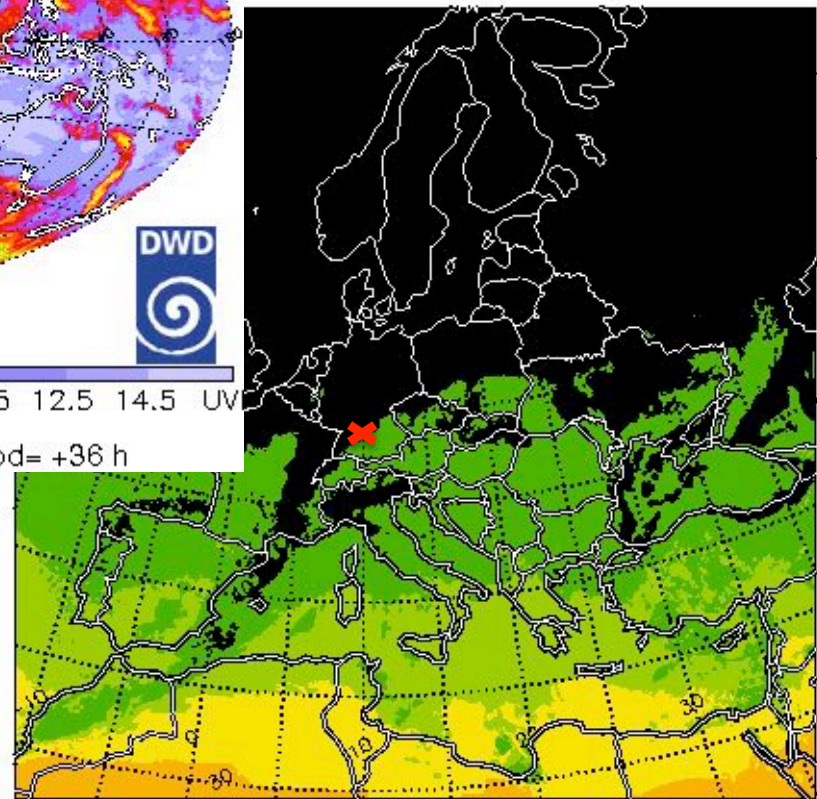
„Seek shade during midday hours, slip on a shirt, slap on a hat and slop on sunscreen!“

UVI-Prognose für den 15.1.15



0 0.5 1.5 2.5 3.5 4.5 5.5 6.5 7.5 8.5 9.5 10.5 12.5 14.5 UV

Daily maximum of UV Index cloudy, 15.01.15 00:00 UTC period= +36 h



0 0.5 1.5 2.5 3.5 4.5 5.5 6.5 7.5 8.5 9.5 10.5 12.5 14.5 UV

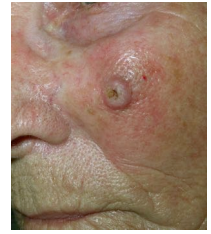
Daily maximum of UV Index cloudy, 15.01.15 00:00 UTC period= +36 h

UV-Wirkungen: Sonnenbrand

- UV-Strahlen spürt man nicht direkt, sondern nur begleitende IR-Strahlung als Wärme -> Vorsicht Frühjahr und Berge
- Sonnenbrand entsteht durch kumulative UV-Belastung über den Tag (Reparaturen nachts)
- Eine dunkle Sonnenbräunung auf sonst heller Haut hat einen LSF 1,5 – 4.



Nichtmelanotische Hautkrebse



- Häufigste Krebserkrankungen, zunehmend, äquatornäher häufiger (Australien 1000:100.000). In Deutschland:
- Basaliome: Inzidenz 180:100:000
- Plattenepithelkarzinome: Inzidenz 50:100.000
- Vor allem ab dem 70. Lj., RF lebenslange kumulative UV-Strahlung, Aktionsspektrum wie bei Sonnenbrand.
- Freiluftarbeiter haben eine OR von 1,2-2,2 -> Krankheit der Bauern.

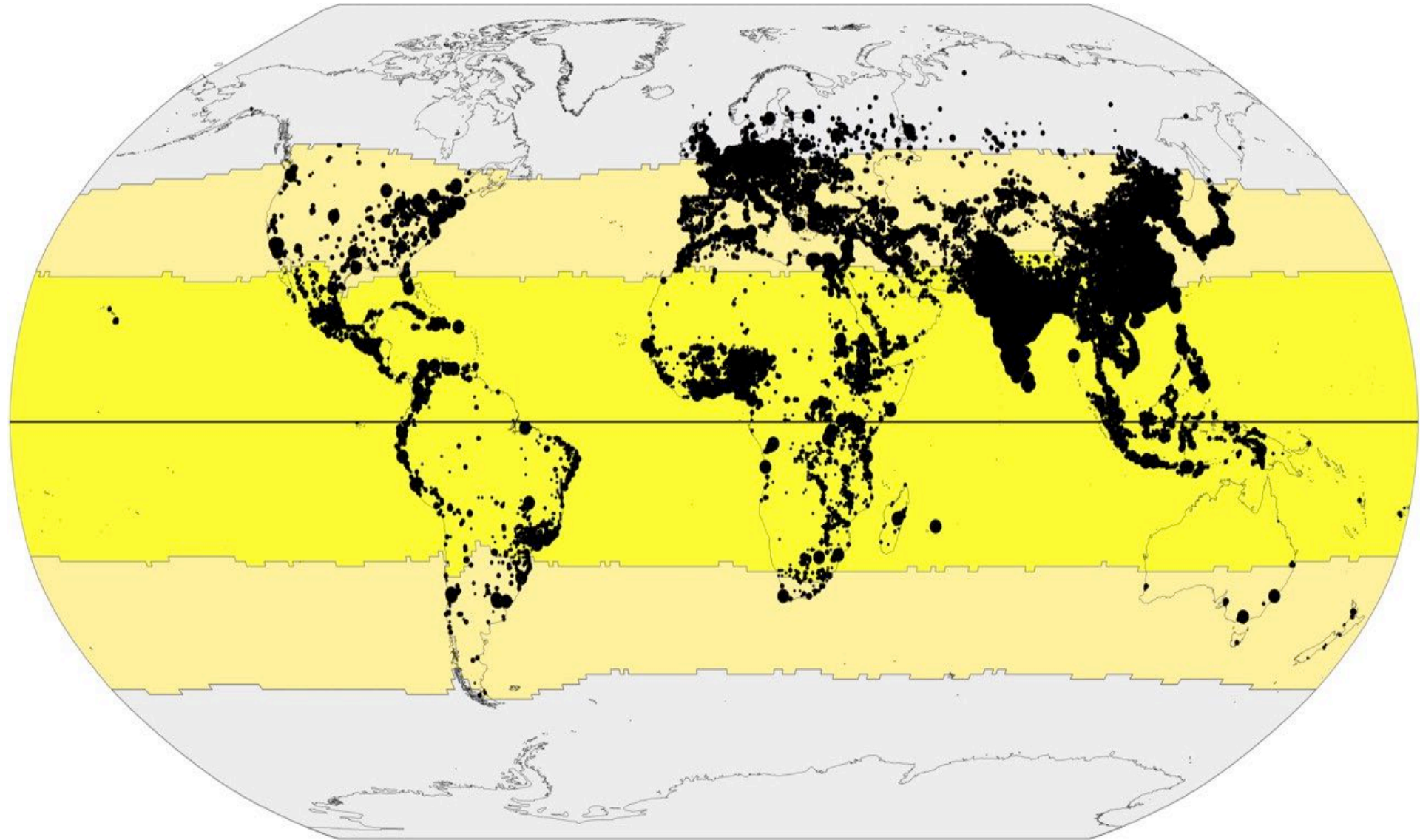
Malignes Melanom



- Früher selten, seit 1950ern häufiger in Industrieländern (+5:100.000 in 10 Jahren)
- Hauttyp 1+2 nach Fitzpatrick, äquatornah (Australien 12-42° südl. Breite, dort 50:100.000).
- Hier: 18:100.000, mit 4% aller Krebsneuerkrankungen fünfthäufigster Tumor. Mortalität bei ca. 3:100.000, <1% aller Krebssterbefälle.
- RF: Innenraumarbeiter, UV-A, intermittierendes UV-B im Urlaub (Fernflüge), Sonnenbrände (v. a. vor 20. Lj., viele Nävi) eingeschränktes Immunsystem, weniger fieberhafte Erkrankungen in Anamnese.

Menschen siedeln, wo Haut Vit. D bildet

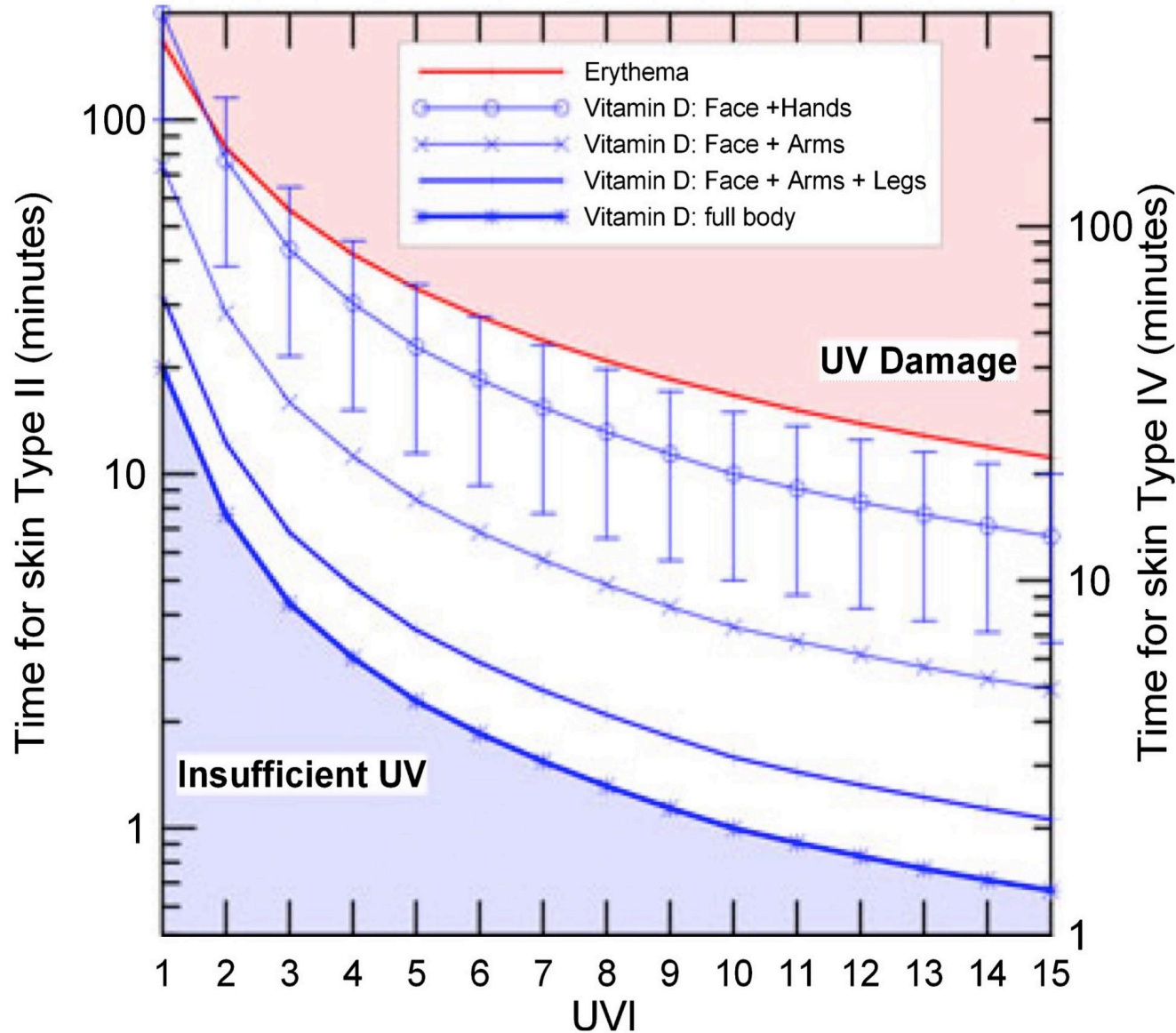
(wo dies nicht möglich ist, essen sie Fisch)



Tgl. Vitamin-D-Bedarf: ca. 800IE

- Hält bei Gesunden Blutspiegel von 20µg/l
- Erforderlich für gute Knochendichte, normales Parathormon, geringere Sturzneigung, Frakturprophylaxe bei Älteren, Vorbeugung der Demenz, für Langzeitastronauten
- Ca-Aufnahme aus Darm hat bei 10-15µgl ein Plateau (interventionelle Studien).
- Hohe intermittierende Dosen (>20.000IE) steigern eher verschiedene Gesundheitsrisiken

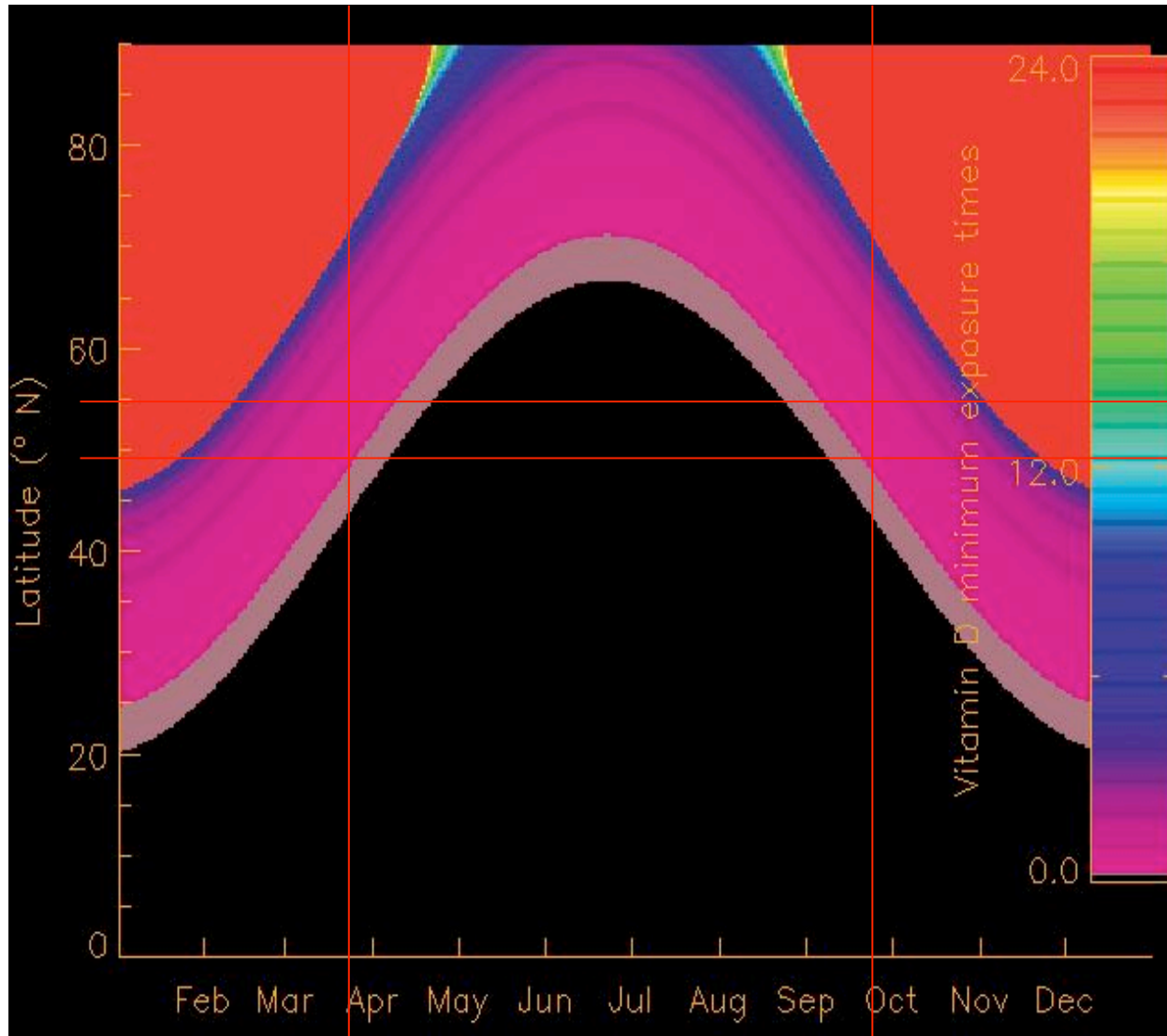
Simulation:



Sonnenzeiten für **1000IE VitD** und für **Sonnenbrand**, abhängig von:

- Hauttyp,
- UVI
- Besonntem Hautareal

Vitamin-D-(Polar-)Winter



Helle Haut,
Kopf, Arme, Nacken,
klarer Himmel,
Meereshöhe,
Mittagszeit,

Deutschland (48-55°)

schwarz: Minuten

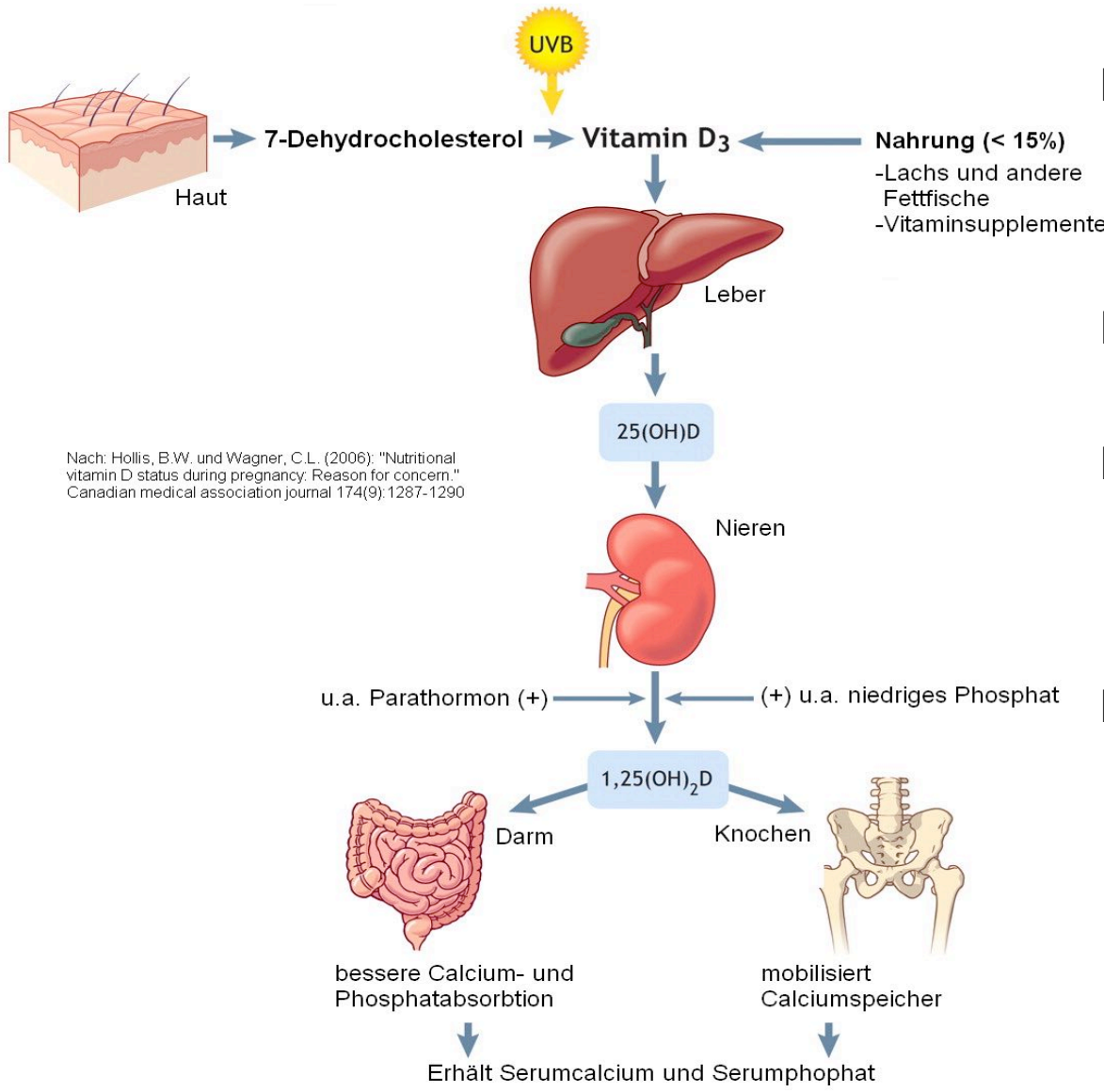
violett: 1-4 Stunden

rot und **blau:** Nicht
möglich (Vitamin D
Winter)

Nach: Webb AR and Engelsen O: Calculated Ultraviolet Exposure Levels for a Healthy Vitamin D Status. Photochemistry and Photobiology 2006, 82:1697-1703.

Volltext über: http://nadir.nilu.no/~olaeng/fastrt/README_VitD_quartMED.html

Vitamin D: Entwickelt Wirksamkeit über 4 Stufen



Nach: Hollis, B.W. und Wagner, C.L. (2006): "Nutritional vitamin D status during pregnancy: Reason for concern." Canadian medical association journal 174(9):1287-1290

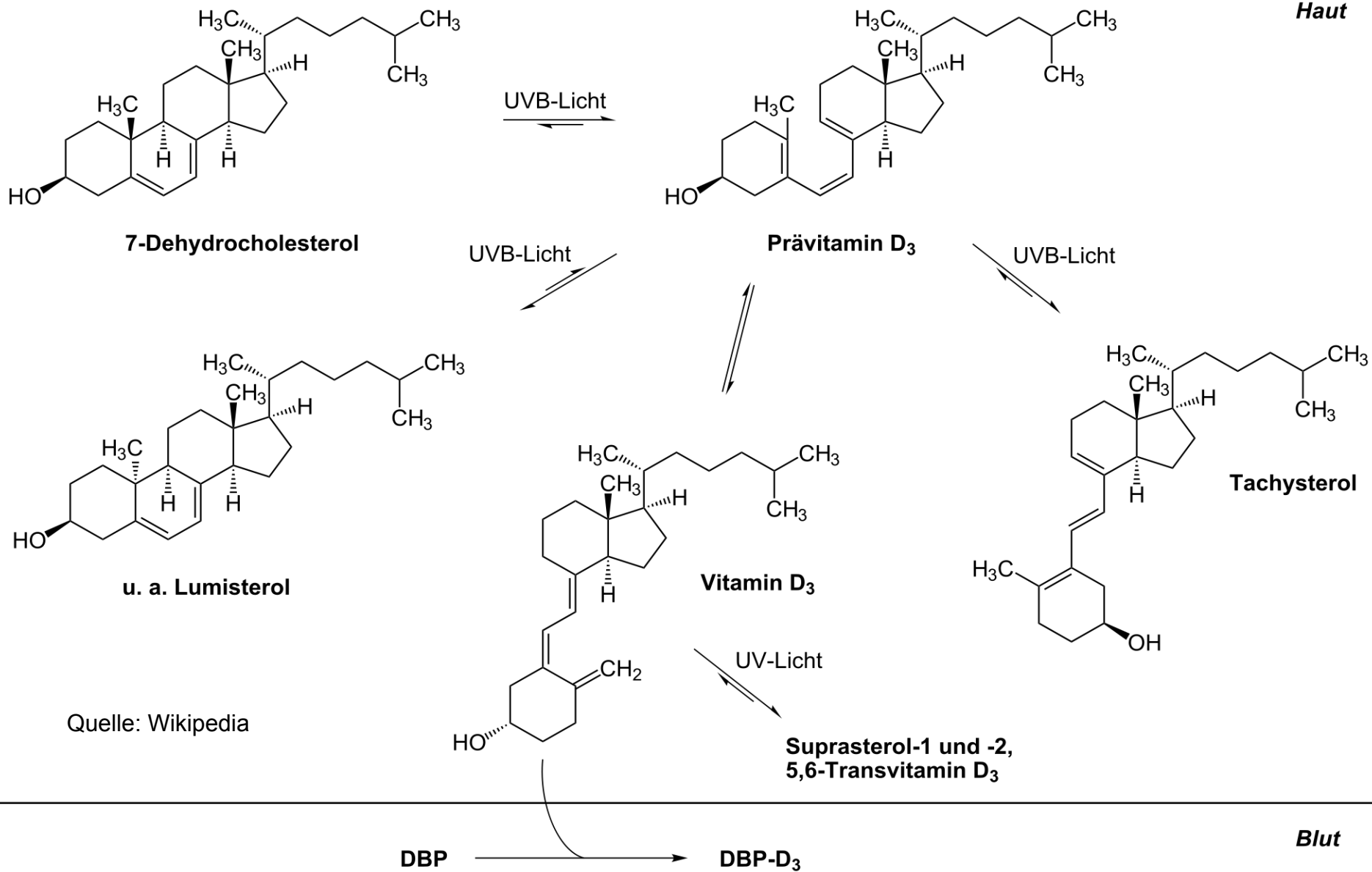
Haut: Lichtmetamorphose durch Nutzung eines physisch-biochemischen Fließgleichgewichtes

Leber: Aufnahme in Lebensprozess, Speicherung

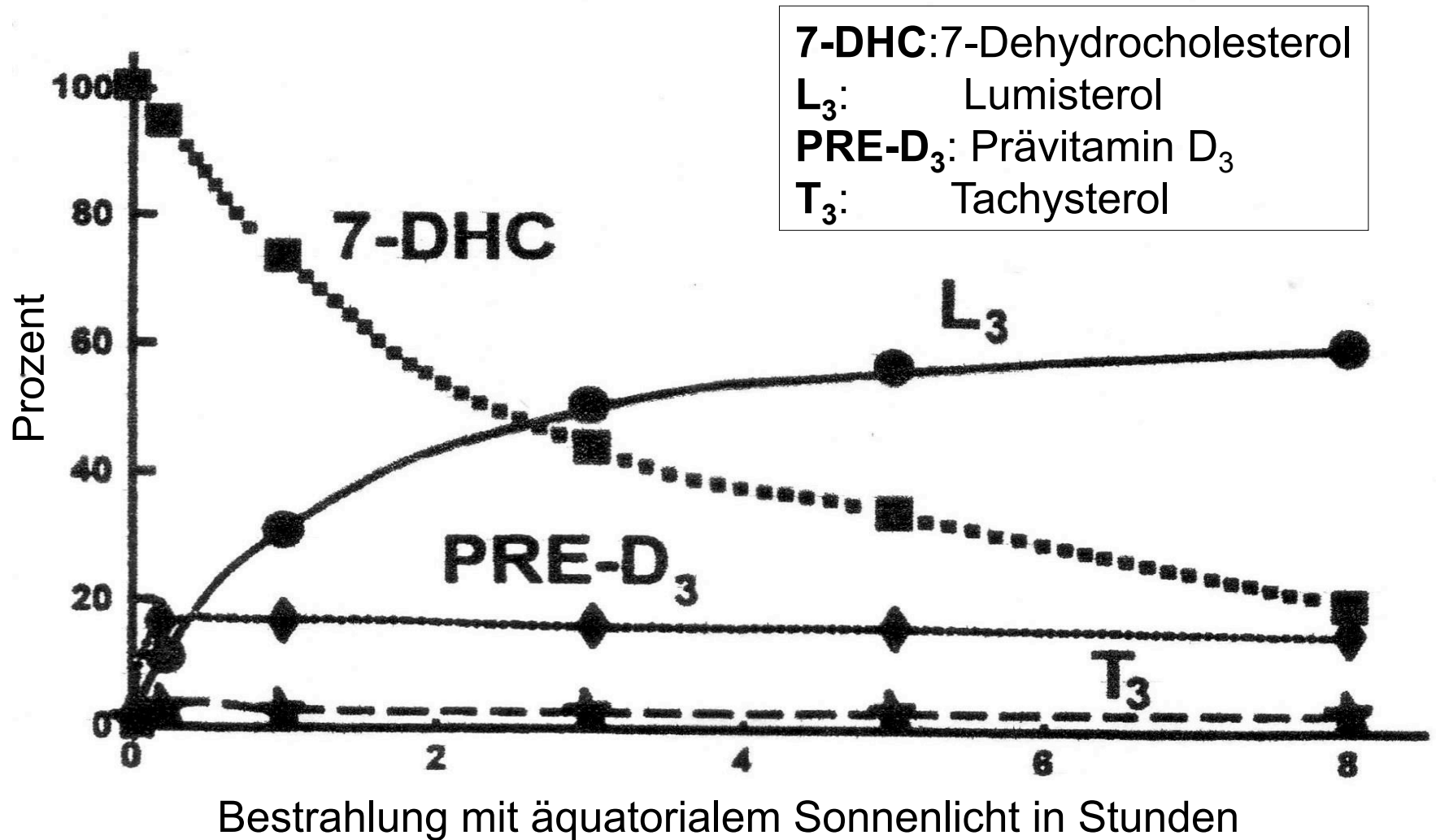
Nieren (und autokrin in vielen Geweben): fein regulierte, gewebespezifische Aktivierung

Erfolgsorgane: Steuerung der Transkription von 3% des Genoms: Selbstbehauptung, Strukturierung zwischen Licht und Schwere, Proliferation und Differenzierung.

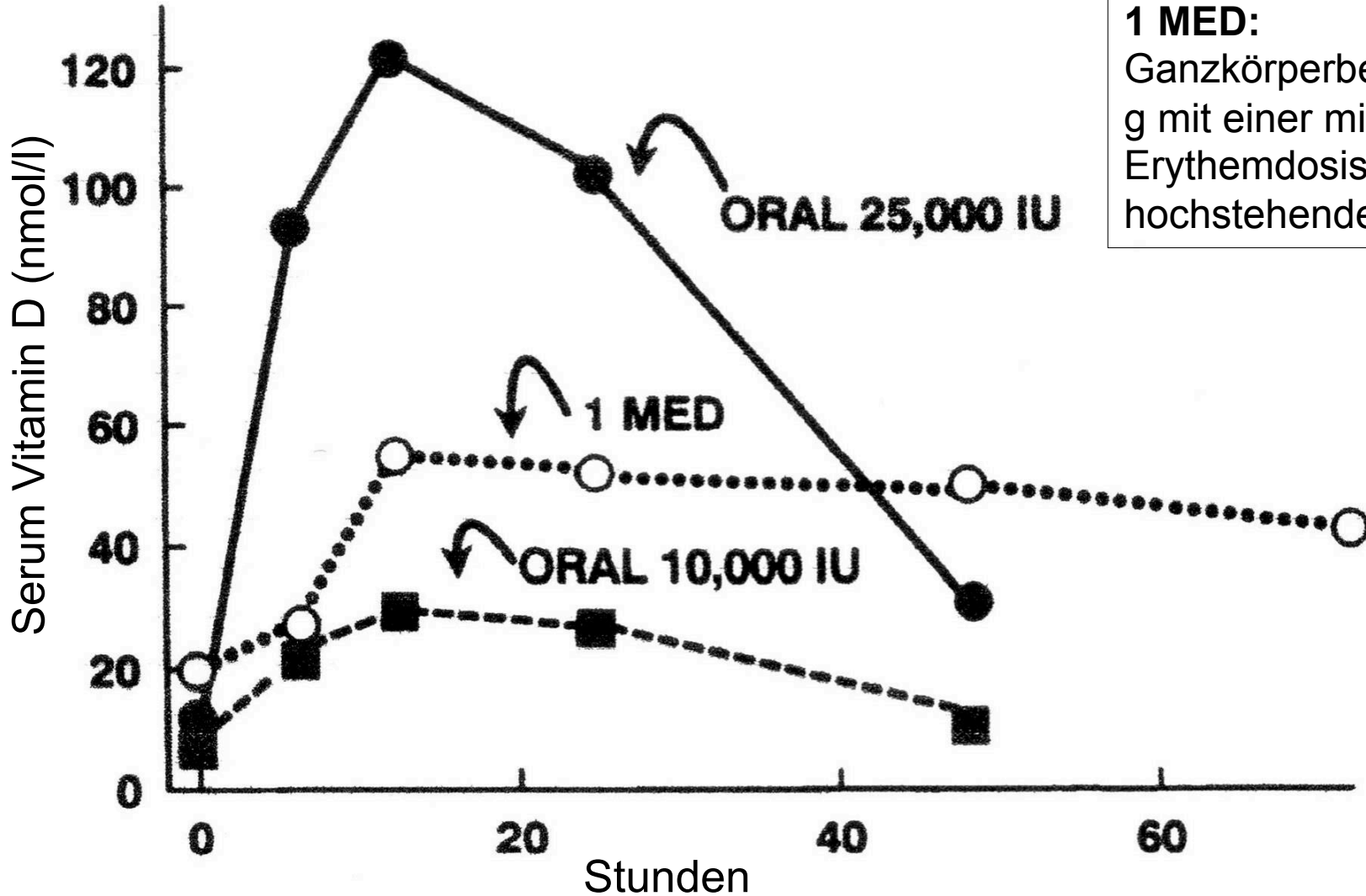
1. Stufe: Vitamin D₃-Bildung aus 7-DHC



Prävitamin D3 Bildung aus 7DHC

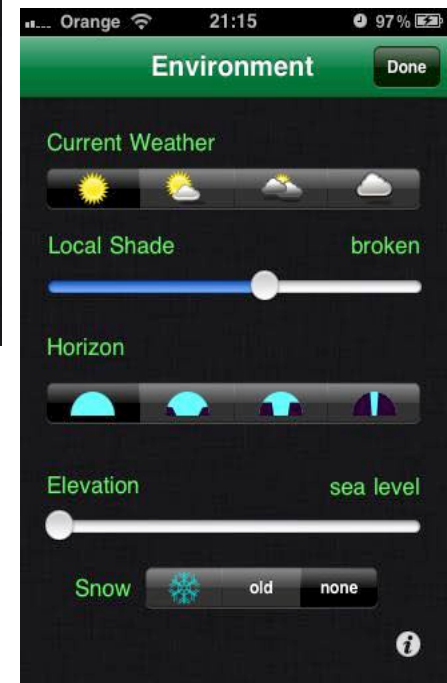


Serum-Vit-D nach Sonne oder oraler Gabe



1 MED:
Ganzkörperbestrahlung mit einer minimalen Erythemdosis bei hochstehender Sonne

iSunHealth...



...der Versuch, ein Gleichgewicht individuell zu berechnen

Vitamin D Gehalt in der Nahrung

| | µg/100g |
|-------------------------|------------|
| Lebertran | 437 |
| roher Hering | 41 |
| Lachs (nicht Seelachs!) | 16 |
| Champignons | 2 |
| Vollmilch | 0,1 |
| Muttermilch | 0,04 – 0,1 |

Vgl.: Vigantollette 500 IE: 12,5µg
1 Ganzkörper MED: 250µg

Vitamin D Aufnahme mit der Nahrung

| Bevölkerungsgruppe | Tägl. Vit-D | Supplemente |
|---------------------------|--------------------|--------------------|
| Weißer Amerikaner | 8,1 µg | 5,1 µg |
| Japan. Frauen | 7,1 µg | |
| Norweger | 6,8 µg | 2,9 µg |
| Briten | 4,2 µg | 1,4 µg |
| Spanier | 4 – 3 µg | |
| Deutschland: | | |
| Männer | 2,9 µg | |
| Frauen | 2,2 µg | |
| 12-17-jährige Jungen | 2,3 µg | |
| 12-17-jährige Mädchen | 1,7 µg | |
| 6-11-jährige Kinder | 1,4 µg | |

2. Schritt: Leber und 25OHD-Spiegel

- Vitamin D hat eine Serum-HWZ von 19-24 h
- Wird in der Leber zu 25OHD hydroxyliert.
- Bis zu einem 25OHD-Spiegel von 40µg/l ist die Vit.-D Zufuhr für Hydroxylierung geschwindigkeitsbestimmend.
- 25OHD hat eine Serum-HWZ von über 20 Tagen („**Lichtakku**“)
- **Untersuchbar** (Kosten: EBM 32413: 18,40€, GOÄ 4138 1-fach: 27,38€)

Stufe 2: 25OHD – Blutspiegel

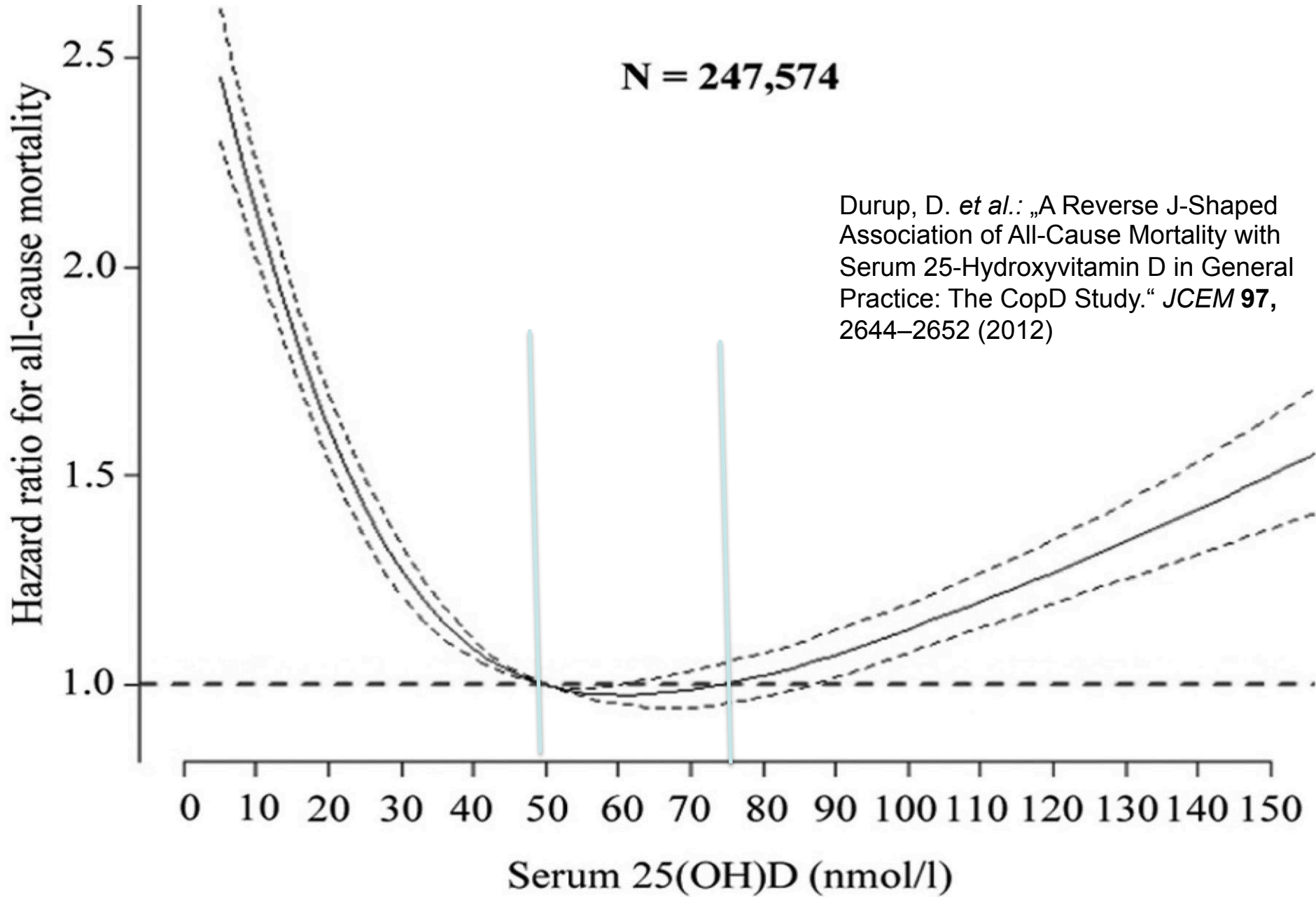
$10\mu\text{g/l} = 10\text{ng/ml} = 25\text{mmol/l}$

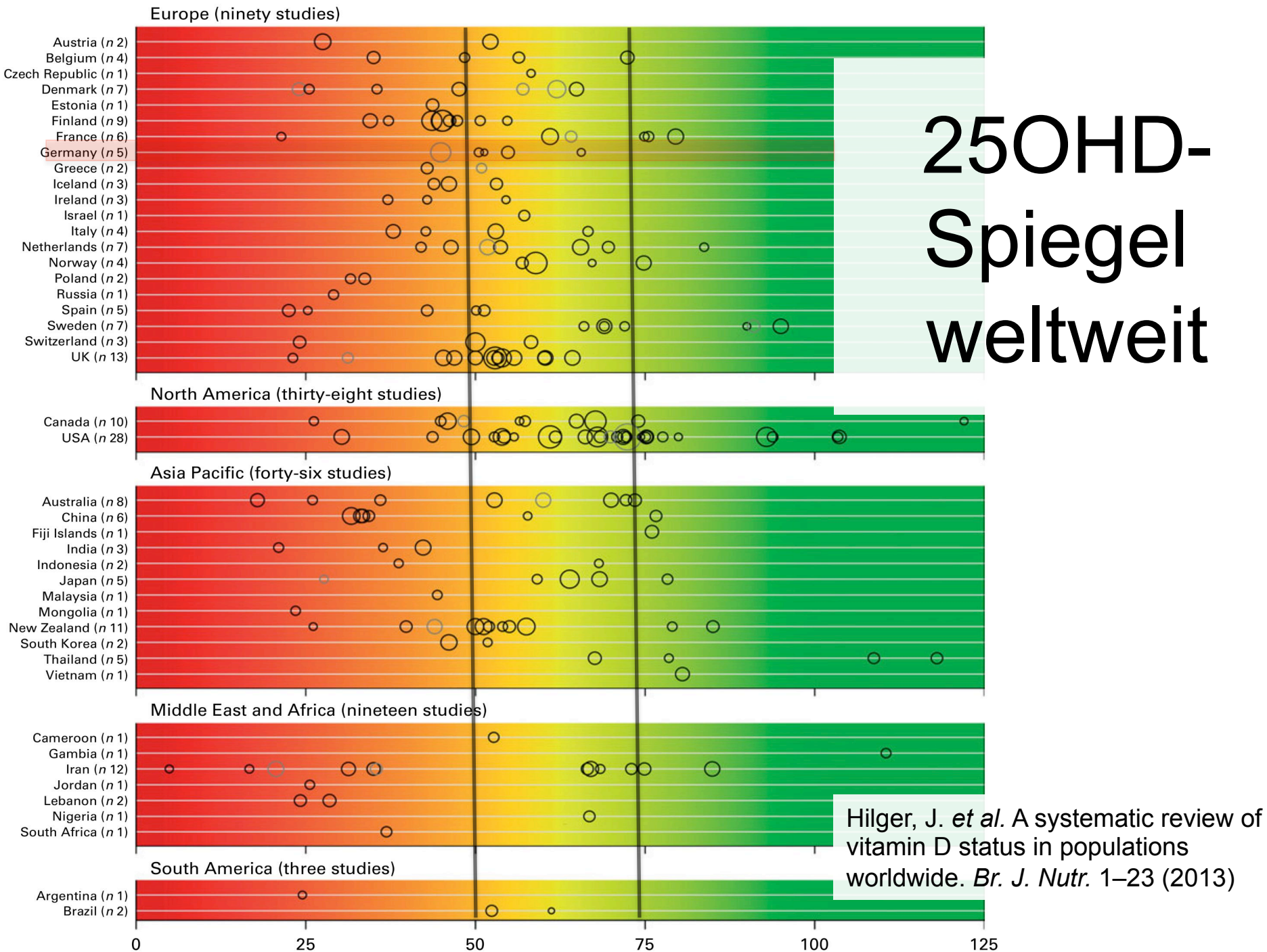
- $<10\mu\text{g/l}$ deutlicher Mangel
- $20\text{-}40\mu\text{g/l}$ Bereich mit niedrigster Mortalität
- $>50\mu\text{g/l}$ Vit D Überversorgung
- $>150\mu\text{g/l}$ Vit D Intoxikation
- Der gesunde Erwachsene braucht ca. (500) - 1000IE Vit D tgl., um einen Spiegel von $20\mu\text{g/l}$ zu halten.
- Man braucht viel mehr Vit-D Zufuhr, um $30\mu\text{g/l}$ zu erreichen. Gesundheitsprobleme erst unter $20\mu\text{g/l}$.

Bouillon R *et al.* Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab* 98, E1283–1304 (2013)

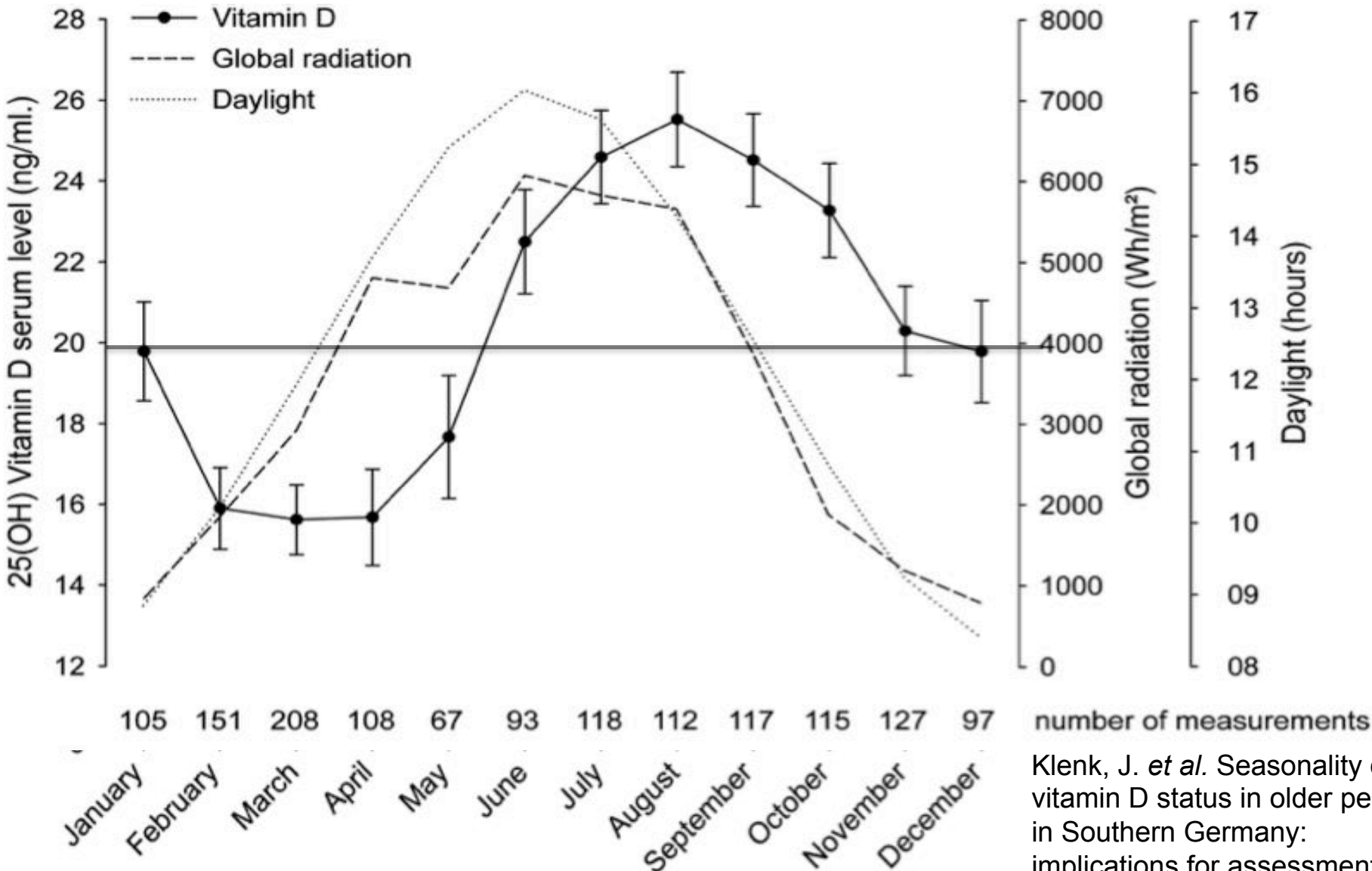
Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. National Academies Press (US), (2011)

Mortalität und 25OHD-Spiegel





Saisonalität 25OHD in Süddeutschland



Klenk, J. *et al.* Seasonality of vitamin D status in older people in Southern Germany: implications for assessment. *Age Ageing* **42**, 404–408 (2013)

KiGGS und MoMo

- Bei 3437 Kindern und Jugendlichen wurde 25OHD gleichmäßig über das Jahr verteilt gemessen: <math><10\mu\text{g/l}</math> (22%), $10\text{-}20\mu\text{g/l}$ (42%) und $>20\mu\text{g/l}$ (36%)
- Ohne Mangel: Sommer: 62%, Winter: 16%.
- Schwere Mangel: Sommer: 5%, Winter: 31%.
- Eher besser versorgt sind:
 - Vor- und Grundschul Kinder,
 - Aktive Kinder (+26%)
 - Nicht adipöse Kinder (+28%)
 - Kinder aus höheren Schichten (+19%) und ohne Migration
- Ab dem 11. Lebensjahr signifikant bessere körperliche Kraft- und Ausdauerleistung bei besser versorgten Kindern

Stufe 3: Aktivierung 25OHD zu 1,25OHD

- durch die **1 α -Hydroxylase CYP27B1** in den Nieren fein reguliert für den ganzen Organismus (**endokrin**):
 - Aktiviert durch Parathormon
 - Gehemmt durch 1,25OHD, Fibroblasten-Growth-Faktor 23 FGF23 (aus Knochen), Ca, Phosphat...
 - Die gegenläufig regulierte 24-Hydroxylase (CYP24A1) baut 1,25OHD (und auch 25OHD) zu 24,25OHD ab.
- CYP27B1 arbeitet **in den meisten anderen Geweben** für den lokalen 1,25OHD-Bedarf (**autokrin**):
 - Regulierung: Wachstumsfaktoren und Zytokine (z.B. bei Entzündung)...
- **Serumhalbwertszeit:** 1-(5) d

Schritt 4: 1,25OHD wirkt wie ein Steroidhormon

- Aktiviert zytoplasmatischen Vitamin-D-Rezeptor (VDR)
- Der 1,25OHD-VDR Komplex bindet an den Retinoid-X-Rezeptor (RXR), wird in den Zellkern transportiert, bindet dort an Vitamin-D-Response-Elements (VDRE) der Vitamin-D-responsiven Gene (3% des Genoms), deren Transkription er so ändert.
- Alle Schritte können durch eine Vielzahl weiterer Ko-Faktoren modifiziert werden. (Beim Menschen anders als bei Mäusen!)
- Wirkung geht meistens in Richtung Strukturierung, unspezifischer Abwehr, Hemmung der Proliferation, Begrenzung spezifischer Immunität und Entzündung

Regenschirm-Metaanalyse 2014

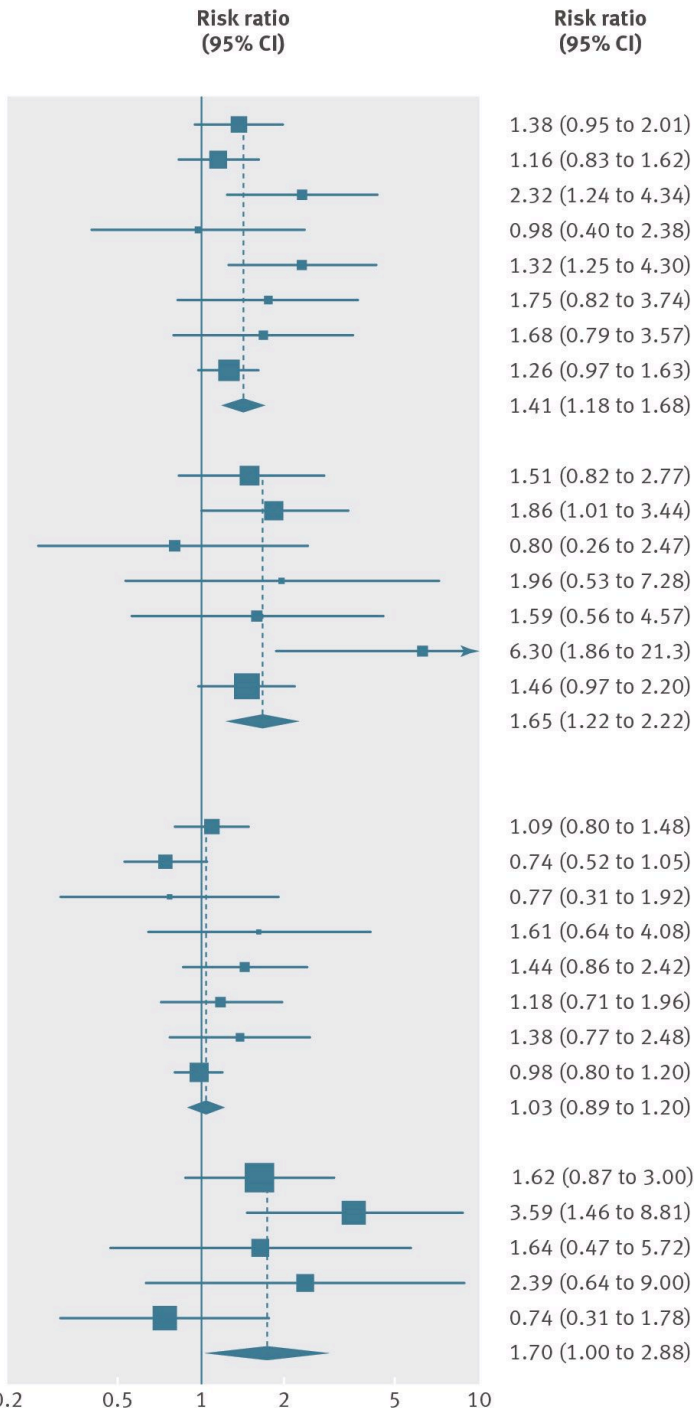
- 74 Metaanalysen mit 25OHD-Spiegeln - Effekte bei:
 - Rheuma,
 - Kolonkarzinom,
 - Kardiovaskuläre Erkrankungen, metabolisches Syndrom, Kognition, Depression,
 - bakterielle Vaginose, Gestationsdiabetes, SGA,
 - Stürze Älterer, Rhachitis,
- 57 Metaanalysen mit RCTs zu Supplementierung:
 - Geburtsgewicht und –kopfumfang,
 - Balance und Muskelstärke, Sturzhäufigkeit,
 - Schenkelhalsknochendichte und -frakturen, Karies
 - Parathormonhöhe Nierenkranker.
- Oft widersprüchliche Ergebnisse, RCTs für spezielle Gruppen nach unterschiedlicher Methode.

| Study | Sample size | |
|---------------------------------|-------------|-------|
| | Total | Cases |
| Cardiovascular mortality | | |
| Without history of CVD | | |
| ESTHER | 8216 | 306 |
| Tromsø | 4071 | 370 |
| MONICA-KORA | 877 | 136 |
| SENECA | 514 | 58 |
| HAPIEE CZ | 1739 | 117 |
| HAPIEE Pol | 1425 | 79 |
| HAPIEE Lit | 1312 | 99 |
| NHANES | 4927 | 721 |
| Summary | 23 081 | 1886 |

| | | |
|----------------------------|------|-----|
| With history of CVD | | |
| ESTHER | 724 | 114 |
| Tromsø | 355 | 128 |
| MONICA-KORA | 62 | 29 |
| HAPIEE CZ | 131 | 48 |
| HAPIEE Pol | 259 | 54 |
| HAPIEE Lit | 262 | 47 |
| NHANES | 699 | 282 |
| Summary | 2706 | 738 |

| Cancer mortality | | |
|----------------------------------|-------|------|
| Without history of cancer | | |
| ESTHER | 8465 | 414 |
| Tromsø | 4137 | 337 |
| MONICA-KORA | 638 | 61 |
| SENECA | 613 | 48 |
| HAPIEE CZ | 1823 | 171 |
| HAPIEE Pol | 1584 | 167 |
| HAPIEE Lit | 1414 | 110 |
| NHANES | 5296 | 531 |
| Summary | 23970 | 1839 |

| | | |
|-------------------------------|------|-----|
| With history of cancer | | |
| ESTHER | 618 | 117 |
| Tromsø | 269 | 76 |
| HAPIEE CZ | 134 | 37 |
| HAPIEE Lit | 160 | 42 |
| NHANES | 328 | 81 |
| Summary | 1631 | 388 |



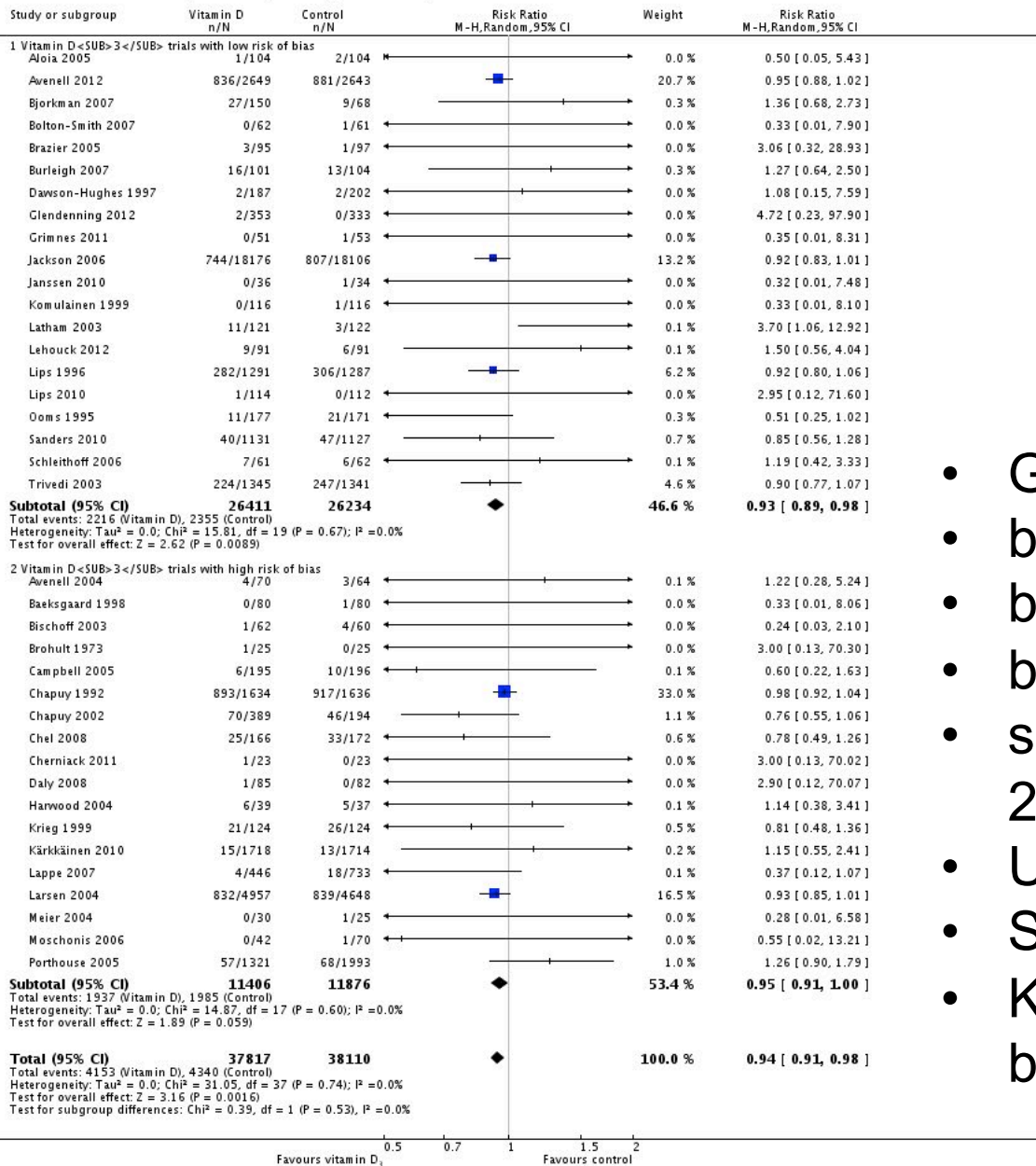
25OHD-Spiegel und Mortalität

8 prospekt. Kohortenstudien niedrigste 25OHD-Quintile assoziiert mit:

- Erhöhter Gesamtmortalität
- Erhöhter Mortalität an Herz-Kreislauf-erkrankungen
- Erhöhter Krebsmortalität nur dann, wenn ein Krebs schon vorlag

Confounder?

Schöttker, B. *et al.* Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ* **348**, (2014)



RCTs zur Supplementierung mit D₃:

- Gesamt-Mortalität 0,91-0,98
- besser mit Calcium
- besser mit Dosen um 800IE/d
- besser tägl. als intermittierend
- signifikant nur bei 25OHD < 20mg
- Unwirksam mit Vitamin D₂
- Senkt Krebsmortalität
- Kardiovaskuläre Mortalität bleibt gleich

Klassische Wirkung: Calcium Phosphat-Haushalt

1,25OHD-VDR erhöht **Calcium**blutspiegel durch:

- **Darm**: Calciumaufnahme.
- **Nieren**: Calciumreabsorption (zusammen mit PHT).
Ferner dort: Reninhemmung
- **Knochen**: Calciumfreisetzung aus Knochen (v. a. zusammen mit PHT). Ferner dort: FGF23-Induktion
- **Nebenschilddrüse**: Parathormonhemmung.

Knochendichte sinkt bei $25\text{OHD} < 20\mu\text{g/l}$,
osteoporotische Frakturen nehmen zu.

Prävention: (400)-800IE VitD_3 zusammen mit Calcium in RCTs bei Älteren erfolgreich. VitD_3 alleine u./o. in hohen selteneren Dosen wirkungslos.

Immobilität

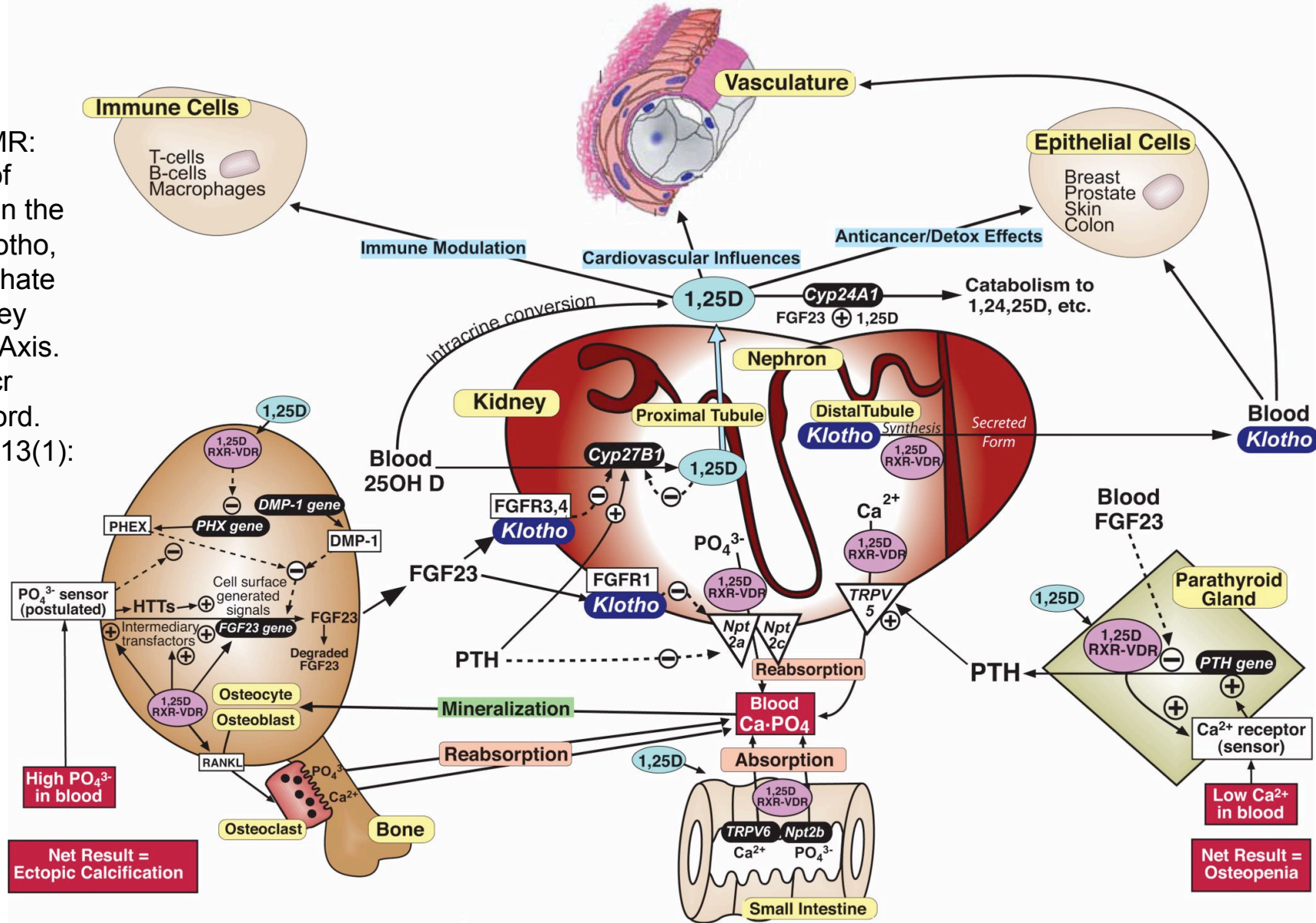
- Knochendichteverlust 1-1,5% pro Monat bei Schwerelosigkeit (Hälfte bei Bettruhe)
- Calcium aus Knochen wird mobilisiert -> höherer Blutspiegel -> niedrigeres PTH -> niedrigere Aktivierung von 25OHD zu 1,25OHD -> geringere Ca-Aufnahme aus dem Darm höhere Ca-Ausscheidung mit dem Urin.
- Krafttraining verhindert dosisabhängig diesen Effekt, bringt „Stoffwechsel“ in den Knochen.
- ca. 1g Calcium und 800IE Vit D decken den Bedarf von Astronauten, zusammen mit Krafttraining können sie die Knochendichte halten

25OHD als negativer Akute-Phase Marker?

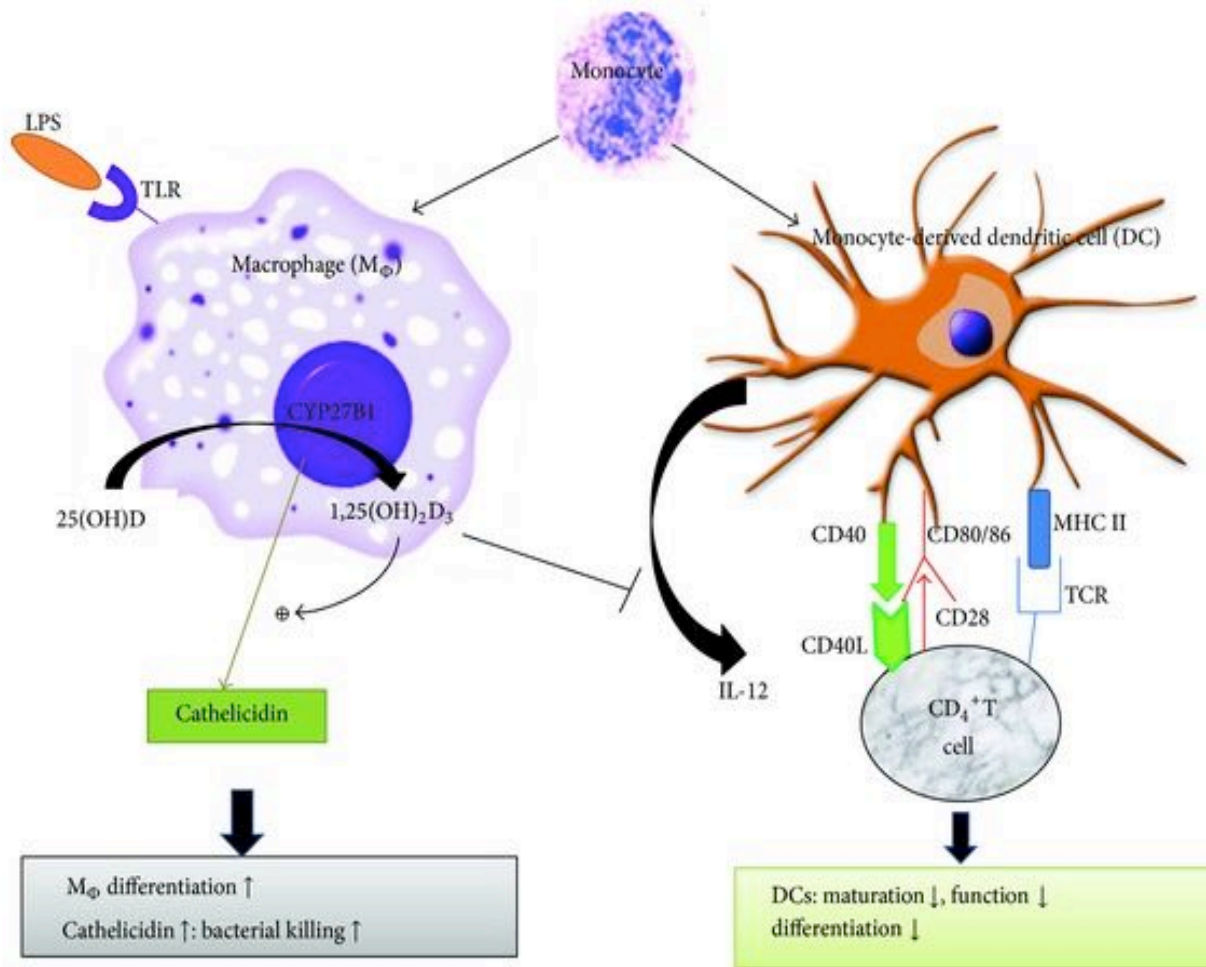
- 25OHD niedrig bei Infektiösen und Autoimmunkranken
- 1,25OHD dann oft erhöht (Morbus Crohn, Rheuma, Sarkoidose, TBC), -> Erhöhter „Umsatz“.
- Vitamin-D-Rezeptorbildung wird gehemmt durch TBC, Mycobacterium leprae, Aspergillus, EBV, HIV, und weiteres? -> erhöhtes 1,25OHD kann nicht wirken und hemmt die eigene Bildung nicht selber. -> 25OHD-Verbrauch gesteigert.
- Niedriges 25OHD bei chronischen Entzündung oft Epiphänomen, bei CrP >10mg/l und Albumin <35g/l ist 25OHD oft falsch niedrig.

1,25OHD, α Klotho, FGF23, PHT regulieren den Ca/Phosphat-Haushalt und mehr

Haussler MR:
The Role of
Vitamin D in the
FGF23, Klotho,
and Phosphate
Bone-Kidney
Endocrine Axis.
Rev Endocr
Metab Disord.
Mar 2012; 13(1):
57–69.

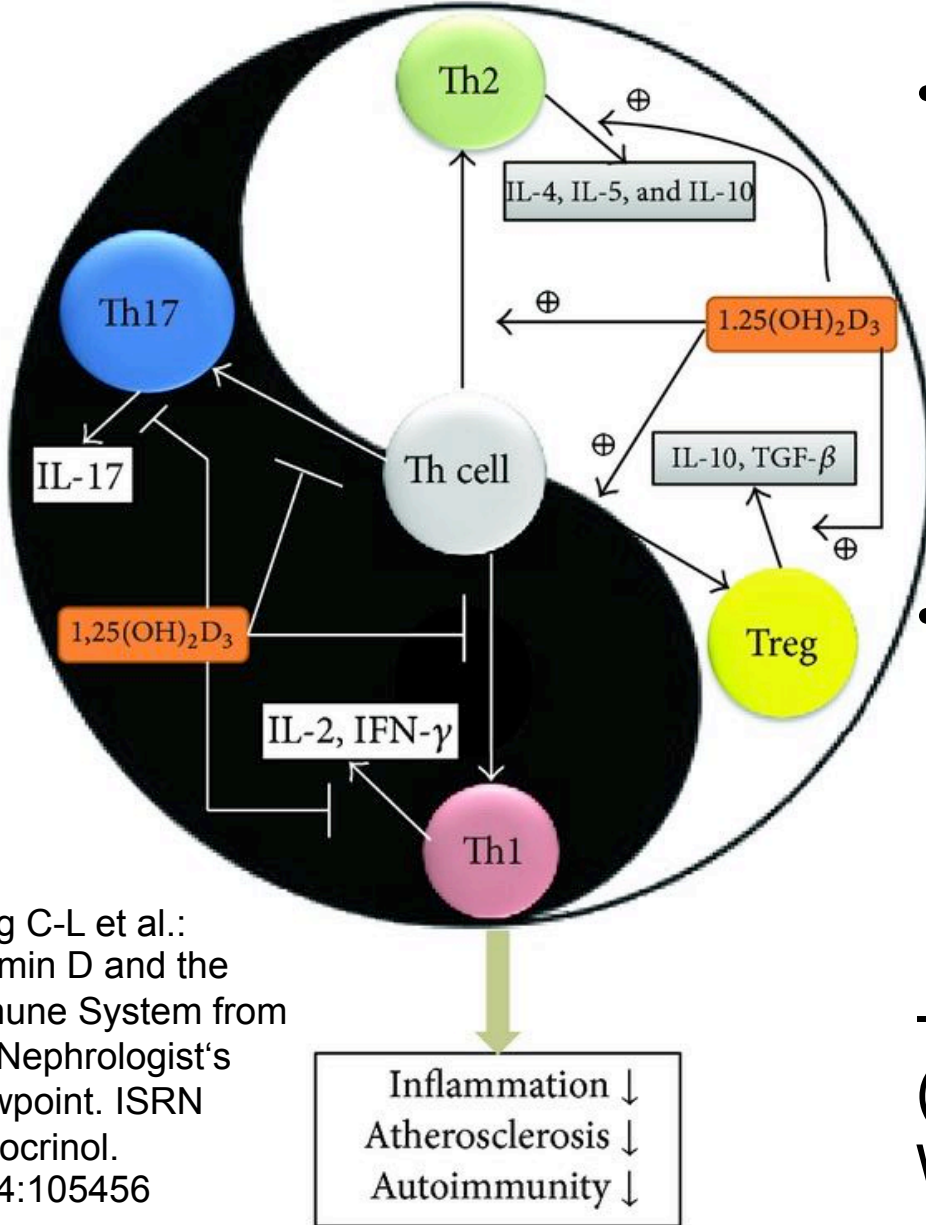


Differenzierung der Makrophagen



- Bilden 1,25OHD aus 25OHD (aktiviert durch γ Interferon und LPS, insbesondere bei TBC, Sarkoidose und CEDs)
- 1,25OHD stimuliert Kathelicidin- und Defensinbildung
- Dendritische Zellen: weniger IL12, mehr IL10, was Th2-Differenzierung der Lymphozyten fördert

Differenzierung der Lymphozyten



- T-Zellen:
 - Auto- und parakrine Aktivierung von 25OHD zu 1,25OHD
 - Th1- und Th17-Differenzierung vermindert
 - Treg- und Th2-Differenzierung vermehrt
- B-Zellen:
 - Wirkt antiproliferativ und hemmt Zelldifferenzierung, weniger Immunglobulinproduktion

-> Insgesamt antientzündliche, (Auto-)Immunität hemmende Wirkung.

Beispiel 1: Schwangerschaft

- Während der Schwangerschaft steigt der mütterliche $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Spiegel an
- Ein 1α -Hydroxylasedefekt macht unfruchtbar
- Bei Vit.-D-Mangel während der Schwangerschaft: häufiger SGA-Babies, Gestationsdiabetes, vorzeitige Wehen, Präeklampsie, AIS, (evt. Kaiserschnittentbindungen),
- Neugeborene können eine Neugeborenenrachitis mit Hypokalzämie entwickeln

Beispiel 2: Diabetes und Asthma

- 1966er Geburtskohorte in Nordfinnland (n=10.821), nachverfolgt über 30 Jahre:
 - 81 Fälle (0,8%) mit DM1
 - Bei Rachitisverdacht 3x höheres Risiko
 - Bei VitD 2000IE tgl als Sgl: RR 0,16 für DM1
- Aber: öfters Asthma und Atopie bei 2000IE tgl im 1. Lj.
- Ergebnisse konnten in anderen Interventionsstudien nicht wiederholt werden.

Hyppönen E et al.: Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* **358**, 1500–3 (2001).

Hyppönen E *et al.*: Infant vitamin d supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann N Y Acad Sci* **1037**, 84–95 (2004)

Das wichtigste für die Praxis

1. **Sonnenlicht mäßig aber regelmäßig, Aktivität!**
2. **Sommer vom Winter deutlich unterscheiden: Kann ich kurzärmlig draußen sein, Schattenregel?**
3. Sonnencreme angemessen verwenden
4. Auf Schwangere achten
5. Risikogruppen: Dunkelhäutige MigrantInnen, islamische Frauen, Mehrfachbehinderte, CF-Kranke, Früh- und Mangelgeborene, Neugeborene von Müttern mit Risikofaktoren, Adipöse, Inaktive.
6. Öfter mal 25OHD mitbestimmen, kenntnisreich im Kontext der Anamnese interpretieren.
7. Substituiertes Vitamin D ist kein Allheilmittel (z.B. niedriges 25OHD bei chronischen Entzündungen...)