

Vitamin D, Haut und Sonnenlicht

BERND NÜRNBERG¹, JÖRG REICHRATH²



Bernd
Nürnberg



Jörg Reichrath

Die Bewertung und Abwägung der positiven und negativen Effekte von UV-Strahlung werden derzeit viel diskutiert. Einerseits stellt die solare UV-Strahlung den wichtigsten umweltbedingten Risikofaktor für die Entstehung epithelialer Hautkrebsarten dar und spielt auch bei der Pathogenese des malignen Melanoms eine wesentliche Rolle. Ein effizienter Sonnenschutz ist daher insbesondere für Risikogruppen eine wichtige Massnahme zur Prävention von Hautkrebs. Andererseits ist heute bekannt, dass eine unzureichende UV-Exposition der Haut auch mit schwerwiegenden gesundheitlichen Risiken assoziiert ist, denn der überwiegende Anteil des vom menschlichen Organismus benötigten Vitamin D wird in der Haut unter der Einwirkung von Sonnenlicht gebildet. Wird diese natürliche Quelle der Vitamin-D-Versorgung nicht ausreichend genutzt, resultiert meist ein Vitamin-D-Mangel. Der vorliegende Beitrag erörtert das Spannungsfeld zwischen positiven und negativen Effekten der UV-Strahlung unter Berücksichtigung neuer Forschungsergebnisse und präsentiert einen Überblick der bereits etablierten Behandlungskonzepte mit Vitamin D sowie möglicher zukünftiger Einsatzgebiete.

Ein untypisches Vitamin

Vitamin D unterscheidet sich von allen anderen Vitaminen dadurch, dass es vom Organismus eigenständig gebildet werden kann. Es muss nur ausreichend Sonnenlicht zur Verfügung stehen. Biochemisch gehören die Vitamin-D-Metabolite (Calciferole) in die Gruppe der Secosteroide, die wiederum in ihrer chemischen Struktur den Steroiden ähneln.

Der biologisch aktive Metabolit der Calciferole ist das 1,25(OH)₂D₃ (Calcitriol, auch 1 α ,25-Dihydroxycholecalciferol oder 1,25-Dihydroxyvitamin D₃). Aufgrund seiner Steroidstruktur und weiterer typi-

scher Eigenschaften ist es als Hormon zu bezeichnen, das seine genomischen Wirkungen über einen intrazellulären Hormonrezeptor (VDR) vermittelt. Die Nomenklatur des Vitamin-D-Systems ist verwirrend: So wird der Begriff «Vitamin D» häufig synonym mit Vitamin D₃ und 1,25(OH)₂D₃ verwendet. Auch der Terminus «Vitamin-D-Rezeptor» (VDR) ist ungenau, da es sich um den klassischen Rezeptor von 1,25(OH)₂D₃ handelt.

Vitamin-D-Stoffwechsel

Ausgangspunkt der Vitamin-D-Biosynthese ist 7-Dehydrocholesterol (7-DHC). Dieses wird in der Haut gespeichert und dort in einem fotochemischen Prozess unter der Einwirkung von ultraviolettem Licht (Wellenlänge: 290–315 nm) über Zwischenstufen zu Vitamin D₃ metabolisiert. Eine Kumulation von Vitamin D₃ in der Haut bei übermässiger Sonneneinstrahlung

wird durch die Bildung unwirksamer Nebenprodukte verhindert. Vitamin D₃ ist biologisch inaktiv und wird erst durch zwei Hydroxylierungsschritte in der Leber und Niere zum aktiven Vitamin-D-Hormon verstoffwechselt. Hierzu gelangt Vitamin D₃ über den Blutweg an Vitamin-D-Bindungsproteine (DBP) in der Leber, wo es zu 25(OH)D₃ hydroxyliert wird. Dieser Stoffwechselschritt ist nur selten limitiert und wenig reguliert. 25(OH)D₃ ist die Hauptzirkulationsform des Vitamin-D-Systems und somit wichtigster Laborparameter für die Bestimmung des Vitamin-D-Status.

Die entscheidende zweite Hydroxylierung zum aktiven Vitamin-D-Hormon 1,25(OH)₂D₃ findet in der Niere statt. Die renale Produktion von 1,25(OH)₂D₃ wird über zentrale Steuerungsmechanismen durch den Plasma-Parathormon-Spiegel sowie den Kalzium- und Phosphorspiegel

¹Dr. med. Bernd Nürnberg ist Assistenzarzt in der dermatologischen Praxis von Frau Dr. med. B. Steimer, St. Ingbert/Saar;

²Prof. Dr. med. Jörg Reichrath ist Leitender Oberarzt der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar.

spiegel streng reguliert. Liegt $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ im Überschuss vor, kommt es in der Leber über eine 24-Hydroxylase vermehrt zur Bildung eines biologisch inaktiven Metaboliten ($24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). Bei einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz ist die Vitamin-D-Synthese deutlich eingeschränkt.

Negative und positive Seiten des Sonnenlichts

Sonnenlicht wirkt sich vielfältig auf den menschlichen Organismus aus. Als negativer Faktor ist vor allem das erhöhte Hautkrebsrisiko bei übermässiger Sonnenexposition zu nennen. Hautkrebs ist inzwischen die häufigste Krebsart in der weissen Bevölkerung. Sowohl der helle Hautkrebs mit Basalzellkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen als auch der schwarze Hautkrebs (maligne Melanome) weisen weltweit eine steigende Inzidenz auf; allerdings blieben die Sterblichkeitsraten in den letzten Jahren konstant beziehungsweise sind sogar gesunken (1, 2). Für die steigenden Inzidenzraten des hellen Hautkrebses wird massgeblich eine erhöhte UV-Exposition verantwortlich gemacht. Hierzu tragen unter anderem vermehrte Aktivitäten im Freien bei. Aber auch die älter werdende und länger

der Sonne exponierte Bevölkerung sowie der zunehmende Besuch von Sonnenstudios führen dazu, dass immer mehr Menschen – auch in jungen Jahren schon – eine hohe kumulative UV-Belastung aufweisen. Anders verhält es sich mit dem Melanomrisiko: Während häufige intensive Sonnenexpositionen mit nachfolgenden Sonnenbränden, insbesondere in der Kindheit, das Risiko erhöhen (3, 4), scheint eine längere, wenig intensive Sonnenexposition dagegen eher eine protektive Wirkung zu haben (5, 6). Sonnenbrände sind deshalb unbedingt zu vermeiden, da durch die ultraviolette Strahlenbelastung der Haut DNS-Schäden ausgelöst werden können. Zudem werden immunsuppressive Effekte vermittelt, die zu einer Beeinträchtigung der natürlichen Schutzmechanismen – wie beispielsweise der DNS-Repair-Mechanismen – führen.

Durch das Sonnenlicht werden allerdings auch positive Effekte vermittelt. Neben den stimmungsaufhellenden Wirkungen durch die Freisetzung von Botenstoffen im Gehirn (z.B. Endorphine und Serotonin) ist hier vor allem die kutane Vitamin-D-Synthese zu nennen. Denn etwa 90 Prozent des vom menschlichen Organismus benötigten Vitamin D wird unter der Einwirkung von UV-B-Strahlung in der Haut gebildet. Zwar kann Vitamin D auch über die Nahrung aufgenommen und verstoffwechselt werden (Vitamin D_2 /Vitamin D_3), aber nur wenige Nahrungsmittel enthalten relevante Mengen des Vitamins (v.a. ölige Fische wie Lachs, Makrele und Hering sowie Fischöle und Lebertran). Entgegen früherer Ansichten ist Vitamin D nicht ausschliesslich für den Kalzium- und Knochenstoffwechsel von grosser Bedeutung, sondern es vermittelt neben zahlreichen weiteren positiven Effekten (u.a. auf Muskulatur und Herz-Kreislauf-System, protektive Wirkung gegen Autoimmunerkrankungen, Steigerung der Infektabwehr) auch krebspro-

« Laut Schätzungen sind weltweit mindestens 1 Milliarde Menschen Vitamin-D-insuffizient. »

tektive Einflüsse (7–9). Epidemiologische Untersuchungen zeigten, dass mit zunehmender Entfernung des Wohnorts vom Äquator das Risiko ansteigt, an verschiedenen malignen Tumoren (wie Mamma-, Ovarial-, Kolon- und Prostatakarzinom) zu sterben. Ein Zusammenhang dieser Beobachtungen mit erniedrigten Vitamin-D-Serumspiegeln wurde nachgewiesen. Entscheidend hierfür ist die Erkenntnis, dass das Vitamin-D-Hormon nicht ausschliesslich in der Niere gebildet wird, sondern dass auch in vielen anderen Geweben der Vitamin-D-Rezeptor exprimiert wird und die enzymatische Ausstattung zur lokalen Synthese von Vitamin-D-Hormon vorhanden ist (10). Diesem extrarenal synthetisierten Vitamin-D-Hormon wird eine inhibierende Wirkung als autokrines und parokrines Hormon zugeschrieben. Auf direkte oder indirekte Weise kontrolliert das Vitamin-D-Hormon

über 200 Gene, unter anderem auch solche, die die Regulation der zellulären Proliferation, Differenzierung, Apoptose und Angiogenese steuern (11–13). So beeinflusst $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in zahlreichen Geweben als ortsständig produzierter Faktor das lokale Wachstum.

Aufgaben von Vitamin D und mögliche Mangelerscheinungen

Die wohl wichtigste Funktion des Vitamin-D-Systems ist die Aufrechterhaltung eines stabilen Plasma-Kalzium-Spiegels und die Regulation des Knochenstoffwechsels durch Bereitstellung von Kalzium für die Knochenmineralisation. Dies geschieht durch Steigerung der intestinalen Kalzium- und Phosphataufnahme, Beeinflussung von Knochenmineralisation und Knochenresorption, Suppression der Nebenschilddrüsenfunktion und Beeinflussung der renalen Kalzium- und Phosphatexkretion (14). So wiesen in einer aktuellen Studie Patienten mit hohen $25(\text{OH})\text{D}$ -Serumspiegeln eine entsprechend höhere Knochenmineraldichte auf (15). Auch konnte gezeigt werden, dass die tägliche Einnahme von Vitamin D das Risiko für eine Hüftfraktur um etwa 25 Prozent reduzierte (15). Man geht davon aus, dass schon in utero und während der Kindheit ein Vitamin-D-Mangel zur verminderten Kalzifizierung des Skeletts führt (16). Folglich kommt es bei Kindern, die an Rachitis leiden, zu Wachstumsstörungen und Verformungen der Knochen. Bei Erwachsenen deuten eine erhöhte Weichheit und Verbiegungstendenz der Knochen auf das Vorliegen einer Osteo-

malazie hin. Durch eine permanente Stimulierung der Nebenschilddrüsen kann zudem ein sekundärer Hyperparathyreoidismus resultieren, der das Auftreten einer Osteoporose begünstigt.

Darüber hinaus treten auch viele chronische Erkrankungen, wie Hypertonie, multiple Sklerose, Morbus Crohn, rheumatoide Arthritis, Typ-I-Diabetes mellitus, mit zunehmender Nähe zum Äquator seltener auf. Daraus wird der Schluss gezogen, dass ein Vitamin-D-Mangel auch diesbezüglich einen Risikofaktor darstellt (7).

Einsatz von Vitamin-D-Analoga zur Behandlung chronischer Hautkrankheiten

Vitamin-D₃-Analoga sind zu einer wichtigen Säule der lokalen Behandlung von Patienten mit Psoriasis (Schuppenflechte) geworden. Neben Calcitriol stehen topi-

keiten zunutze zu machen, unter anderem in Kombination mit verschiedenen Formen der Lichttherapie bei Vitiligo (Weissfleckenkrankheit) (20) oder bei Acanthosis nigricans (21).

Einsatz von Vitamin-D-Analoga in der Tumortherapie

Die therapeutische Effizienz von Vitamin-D-Analoga bei der Behandlung von malignen Tumoren wurde in zahlreichen In-vitro- und In-vivo-Studien der letzten Jahre nachgewiesen. Der Einsatz ist jedoch durch das Auftreten systemischer Nebenwirkungen, insbesondere eine Hyperkalzämie, stark limitiert. Ursache hierfür ist, dass eine Hemmung des Tumorstoffwechsels nur durch sehr hohe therapeutische Dosen an $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ erzielt wird. Derzeit werden neue Vitamin-D₃-Analoga mit dem Ziel entwickelt, die anti-

« Für bettlägerige Patienten in Pflegeheimen wäre eine Langzeitbehandlung mit einmal monatlicher Gabe von 50 000 IU Vitamin D sinnvoll und gesundheitsökonomisch von grossem Nutzen. »

sche Therapeutika mit den Wirkstoffen Calcipotriol und Tacalcitol zur Verfügung. Als Fertigarzneimittel sind diese in Form von Salben, Cremes, Emulsionen und Lösungen erhältlich. Sie hemmen das vermehrte Zellwachstum der Keratinozyten und fördern deren vollständige Reifung (17). Zudem besitzen sie immunsuppressive und immunmodulatorische Eigenschaften (18), indem sie T-Zellen aktivieren und die Umwandlung von Monozyten

tumoralen Effekte von der hyperkalzämischen Wirkung zu trennen (22).

Ursachen für Vitamin-D-Mangel

Vitamin-D-Mangel geht in den meisten Fällen auf eine verminderte kutane Vitamin-D-Synthese zurück. Die Ursachen hierfür sind vielfältig: unter anderem eine geringe Intensität der UV-B-Strahlung während der Wintermonate (sog. «Vitamin-D-Winter»), eine ausgeprägte Hautpigmentierung (Dunkelhäutige benötigen im Vergleich zu Hellhäutigen die zehn- bis fünfzigfache Dosis an UV-B-Strahlung, um gleiche Mengen an $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zu produzieren), zunehmendes Alter (die Vitamin-D-Produktion ist bei 70-Jährigen drei- bis fünffach geringer) und die Anwendung von Sonnenschutzcremes (v.a. Lichtschutzfaktoren > 8). Ein Vitamin-D-Mangel kann aber auch durch eine verminderte intestinale Adsorption, erworbene und angeborene Störungen des Vitamin-D-Metabolismus sowie eine Vitamin-D-Resistenz ausgelöst werden.

Kasten:

Als MED = minimale Erythemdosis bezeichnet man jene Menge des UV-B-Lichts, die beim Menschen ein gerade sichtbares Erythem hervorruft. Die entsprechende Zeitspanne wird als Eigenschutzzeit bezeichnet und ist bei jedem Menschen individuell verschieden (abhängig unter anderem vom Hauttyp, der Vorbräunung und dem UV-Index).

Das bedeutet beispielsweise, dass eine Person mit dem in der Schweiz weitverbreiteten Hauttyp II bei klarem Sonnenwetter (UV-Index 5–7) bereits nach 20 Minuten mit einem Sonnenbrand rechnen muss (Eigenschutzzeit = 20 min). Die Empfehlung lautet in diesem Fall: 3-mal pro Woche die gewöhnlich unbedeckten Körperpartien (Hände, Arme, Gesicht) für nur ca. 10 Minuten der Sonne zu exponieren.

In der Diskussion: Wieviel Vitamin D brauchen wir?

Obwohl es noch keinen Konsens über den optimalen 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel gibt, werden Werte unter 20 ng/ml von den meisten Experten als Vitamin-D-Defizienz bezeichnet (15, 23–25). Bei Ergebnissen ab 30 ng/ml spricht man hingegen von Vitamin-D-Suffizienz (26). Die Exposition des Körpers mit einer minimalen Erythemdosis (MED) Sonnenlicht entspricht in etwa der oralen Einnahme von 10 000 IE Vitamin D. Einige Autoren sehen deshalb die Exposition von weniger als 18 Prozent der Körperoberfläche (z.B. Hände, Arme, Gesicht) zwei- bis dreimal pro Woche mit einer Dosis von bis zu $\frac{1}{3}$ oder $\frac{1}{2}$ MED im Frühjahr, Sommer und Herbst als ausreichend an (siehe dazu *Kasten*).

Die Empfehlungen der täglichen Vitamin-D-Aufnahme mit der Nahrung sind altersabhängig: Neugeborene und Kleinkinder sollten bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres ungeachtet ihrer Ernährung (Muttermilch, Muttermilchersatzpräparate) zwischen 300 und 500 IE Vitamin D₃ als Rachitisprophylaxe erhalten (27). Für Erwachsene gilt die Empfehlung, mit der Nahrung täglich 5 µg (entspr. 200 IE Vitamin D₃) aufzunehmen; Personen über 65 Jahre benötigen mindestens 10 µg beziehungsweise 400 IE Vitamin D₃. Vieles deutet darauf hin, dass diese Empfehlungen deutlich erhöht werden müssen, um wirklich suffiziente 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel zu erzielen.

Laut Schätzungen sind weltweit etwa 1 Milliarde Menschen Vitamin-D-defizient beziehungsweise -insuffizient (7). Dieses Problem betrifft alle Altersgruppen und alle Regionen dieser Welt. Eine aktuelle Studie von Hintzpeter und Kollegen zeigte, dass in Deutschland 57 Prozent der Männer und 58 Prozent der Frauen 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel unter 20 ng/mL aufwiesen. Auch die empfohlene tägliche Vitamin-D-Aufnahme von 5 µg wurde deutlich unterschritten (Frauen: 2,8 µg/Tag; Männer: 2,3 µg/Tag) (28).

Schlussfolgerungen

Nach dem heutigen wissenschaftlichen Kenntnisstand geht man davon aus, dass

bei einer massvollen, nicht intensiven Sonnenlichtbestrahlung die protektiven gegenüber den mutagenen Effekten überwiegen. Es wurde postuliert, dass in letzter Konsequenz auch die Zahl der Krebstodesfälle durch vorsichtige Sonnenlichtexposition oder sicherer durch orale Gabe von Vitamin D reduziert werden könnte (9, 29). In den meisten Regionen genügt eine kurzzeitige und begrenzte Sonnenlichtexposition, um genügend hohe Vitamin-D-Spiegel zu erzielen (29, 30). Bei längerer Sonnenlichtexposition sollte unbedingt ein ausreichender Sonnenschutz durchgeführt werden, um einem Sonnenbrand und anderen schädlichen Folgen exzessiver Sonnenlichtexposition vorzubeugen (7, 29, 30). Der Vitamin-D-Spiegel sollte insbesondere in solchen Bevölkerungsgruppen regelmässig kontrolliert werden, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines Vitamin-D-Mangels haben (z.B. bettlägerige Menschen in Pflegeheimen, Menschen mit Hauttyp I oder Patienten, die unter immunsuppressiver Behandlung einen konsequenten Sonnenschutz betreiben müssen). Ein Vitamin-D-Mangel sollte unbedingt behandelt werden, beispielsweise durch orale Vitamin-D-Substitution. Die einmal wöchentliche orale Gabe von 50 000 IE über insgesamt acht Wochen stellt eine effiziente und sichere Methode zur Behandlung des Vitamin-D-Mangels dar. Für die oben genannten Risikogruppen, vor allem bettlägerige Patienten in Pflegeheimen, empfiehlt sich eine Langzeitbehandlung mit der einmal monatlichen Gabe von 50 000 IE Vitamin D. Leider wird diese einfache, sichere und überdies noch kostengünstige Prophylaxe nur selten durchgeführt. Eine aktuelle Studie zeigte, dass Patienten aus Alters- und Pflegeheimen (Alter über 65 Jahre), die aufgrund einer Hüftfraktur in der Stadt Zürich hospitalisiert waren, zu 72 beziehungsweise 76 Prozent einen schweren Vitamin-D-Mangel aufwiesen (31). Man kann also davon ausgehen, dass eine konsequent und flächendeckend durchgeführte Vitamin-D-Prophylaxe gesundheitsökonomisch von grossem Nutzen wäre.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Jörg Reichrath
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Universitätsklinikum des Saarlandes
D-66421 Homburg/Saar
Tel. 0049-(0)6841-1623824
Fax 0049-(0)6841-1623754
E-Mail: hajrei@uniklinik-saarland.de

Literatur:

- Holmes SA, Malinovsky K, Roberts DL. Changing trends in nonmelanoma skin cancer in South Wales, 1988-98. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1224-1229.
- Katalinic A, Kunze U, Schafer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and nonmelanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol* 2003; 149: 1200-1206.
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005; 41 (1): 45-60.
- Osterlind A, Tucker MA, Stone BJ, Jensen OM. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. II Importance of UV-light exposure. *Int J Cancer* 1988; 42: 319-324.
- Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer* 1997; 73 (2): 198-203.
- Gass R, Bopp M. Mortality from malignant melanoma: epidemiological trends in Switzerland. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2005; 94 (34): 1295-1300.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357 (3): 266-281.
- Garland CF, Comstock GW, Garland FC et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight year prospective study. *Lancet* 1989; 2 (8673): 1176-1178.
- 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.
- Reichrath J, Holick MF. Psoriasis and other skin diseases. In: Feldman D, Glorieux FH, Pike JW (Hrsg.). *Vitamin D*. Academic Press, San Diego London Boston New York Sydney Tokyo Toronto, second edition, in press.
- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-2072.
- Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research 2006: 129-137.
- Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 662-687.
- Reichel H. Vitamin D und D-Hormone. *Der Internist* 1998; 39: 657-667.
- 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 [Erratum, *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1253].
- Cooper C, Javaid K, Westlake S, Harvey N, Dennison E. Developmental origins of osteoporotic fracture: the role of maternal vitamin D insufficiency. *J Nutr* 2005; 135: 2728S-2734S.
- Lu J, Goldstein KM, Chen P et al. Transcriptional profiling of keratinocytes reveals a vitamin D-regulated epidermal differentiation network. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 778-785.
- Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002; 8: 174-179.
- D'Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG et al. Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Involvement of NF-kappa B downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. *J Clin Invest* 1998; 101: 252-262.
- Ameen M, Exarchou V, Chu AC. Topical calcipotriol as monotherapy and in combination with psoralen plus ultraviolet A in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol* 2001; 145 (3): 476-479.
- Gregoriou S, Anyfandakis V, Kontoleon P, Christofidou E, Rigopoulos D, Kotochristopoulos G. Acanthosis nigricans associated with primary hypogonadism: Successful treatment with topical calcipotriol. *J Dermatol Treat* 2008; 20: 1-3.
- Friedrich M, Fersis N, Solomayer E, Galli C, Wallwiener D, Diedrich K. Vitamin D und Brustkrebs. Perspektiven für neue endokrine Therapieformen zur Behandlung des Mammakarzinoms. *Med Welt* 2003; 54: 242-247.
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353-373.
- Malabanan A, Veroniki IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351: 805-806.
- Thomas KK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338: 777-783.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713-716.
- Ernährungskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie: Empfehlungen für die Säuglingsernährung 2008. *Paediatrica* 2008; 19 (1): 19-21.
- Hintzpetter B, Mensink GBM, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave C. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr* 2007; 1-11.
- Reichrath J. The challenge resulting from positive and negative effects of sunlight: how much solar UV-exposure is appropriate to balance between risks of vitamin D deficiency and skin cancer? *Progr Biophys Mol Biol* 2006; 92 (1): 9-16.
- Reichrath J. Protecting against adverse effects of sun protection? *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (6): 1204-1206.
- Bischoff-Ferrari HA, Can U, Staehelin H, Platz A, Dawson-Hughes B, Henschkowski J, Michael B, Theiler R. Severe Vitamin D Deficiency in Swiss Hip Fracture Patients. *Bone* 2008; 42 (3): 597-602.