



*Technische Universität Hamburg*

# Entwicklung der Epidemiologie und der jahreszeitlichen Abhängigkeit des Vitamin-D-Status in Deutschland in den Jahren 2007 bis 2019

Masterarbeit

M.Sc. Medizingenieurwesen

Christopher Göthel

Matrikelnummer: 21491745

19. April 2020

**Betreuer & Erstprüfer** Prof. Dr.-Ing. Ralf Pörtner  
(TUHH)

**Zweitprüfer** Prof. Dr. habil. Michael M. Morlock, Ph.D.  
(TUHH)

**Betreuer** Prof. Dr. med. Jörg Spitz  
(Akademie für menschliche Medizin GmbH)

# Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe, dass alle Stellen der Arbeit, die wörtlich oder sinngemäß aus anderen Quellen übernommen wurden, als solche kenntlich gemacht wurden und dass die Arbeit in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner Prüfungsbehörde vorgelegt wurde.

Ort, Datum

Unterschrift

# Entwicklung der Epidemiologie und der jahreszeitlichen Abhängigkeit des Vitamin-D-Status in Deutschland in den Jahren 2007 bis 2019

Christopher Göthel

## Zusammenfassung

Vitamin D spielt eine zentrale Rolle bei zahlreichen physiologischen Funktionen und wird mit einigen akuten und chronischen Krankheiten in Verbindung gebracht. Der Vitamin-D-Mangel wird heute als globale Pandemie anerkannt.

Im Rahmen der Arbeit wird die Entwicklung der Epidemiologie und der jahreszeitlichen Abhängigkeit vom Vitamin-D-Status in Deutschland in den Jahren 2007 bis 2019 anhand von 2.008.566 Vitamin-D-Labordaten und 380.024 Calcium-Labordaten von vier Kohorten dargestellt und statistisch analysiert. Der allgemeine Verlauf des Vitamin-D-Status und der Einfluss der monatlichen Schwankungen, des Geschlechts und des Alters auf den Vitamin-D-Spiegel wird untersucht. Ein lineares Modell für den Vitamin-D-Spiegel wird in Abhängigkeit vom Jahres, vom Alter und vom Geschlecht erstellt. Die Inzidenz von kritisch hohen Vitamin-D-Spiegeln sowie assoziierte Hypercalcämien werden untersucht. Der allgemeine Einfluss des Vitamin-D-Spiegels auf den Calcium-Spiegel und einen Calcium-Mangel wird analysiert.

Die Mehrheit der gesamten Bevölkerung hat immer noch einen Vitamin-D-Mangel und ein großer Anteil sogar einen schwerem Vitamin-D-Mangel. Es konnte ein eindeutiger Einfluss der Jahreszeiten in Form einer monatlichen Schwankung des Vitamin-D-Spiegels innerhalb der betrachteten Jahre und Kohorten festgestellt werden. Das Geschlecht und das Alter der Patienten wurden als Einflussfaktoren für den mittleren Vitamin-D-Spiegel sowie die Entwicklung des Vitamin-D-Spiegels über den Zeitraum 2007 bis 2019 identifiziert. Gerade die selbstständige Supplementation durch ein gesteigertes Gesundheitsbewusstsein scheint eine effektive Maßnahme gegen Vitamin-D-Mangel zu sein. Der Einfluss von hohen Vitamin-D-Spiegeln auf die Inzidenz einer Hypercalcämie ist auf Basis der Daten statistisch nicht signifikant. Angesichts des hohen Potenzials für die Gesundheit sollten Interventionsstudien konzipiert werden, um die Vitamin-D-Pandemie zu beenden.

# Development of epidemiology and seasonal dependence of vitamin D status in Germany from 2007 to 2019

Christopher Göthel

## **Abstract**

Vitamin D plays a central role in numerous physiological functions and is associated with some acute and chronic diseases. Vitamin D deficiency is now recognised as a global pandemic.

The development of the epidemiology and seasonal dependence of the vitamin D status in Germany in the years 2007 to 2019 is presented and statistically analysed on the basis of 2,008,566 vitamin D laboratory data and 380,024 calcium laboratory data from four cohorts. The general course of the vitamin D status and the influence of monthly fluctuations, gender and age on the vitamin D level are investigated. A linear model for vitamin D levels is established as a function of year, age and sex. The incidence of critically high vitamin D levels and associated hypercalcemia is investigated. The general influence of vitamin D levels on calcium levels and calcium deficiency is also analysed.

The majority of the entire population still has a vitamin D deficiency and a large proportion even has a severe vitamin D deficiency. A clear influence of the seasons in the form of a monthly fluctuation of vitamin D levels within the years and cohorts was found. The sex and age of the patients were identified as influencing factors for the mean vitamin D level as well as the development of the vitamin D level over the period 2007 to 2019. Especially the independent supplementation through increased health awareness seems to be an effective measure against vitamin D deficiency. The influence of high vitamin D levels on the incidence of hypercalcemia is not statistically significant based on the data. Given the high potential for health, intervention studies should be designed to end the vitamin D pandemic.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>XI</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>XII</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>XIII</b>
<b>1. Einleitung und Problemstellung</b>	<b>1</b>
<b>2. Wissenschaftliche Grundlagen</b>	<b>3</b>
2.1. Historie von Vitamin D . . . . .	3
2.2. Biosynthese & Stoffwechsel von Vitamin D . . . . .	4
2.3. Krankheitsbilder & Vitamin-D-Mangel . . . . .	6
2.3.1. Knochen, Muskeln und Sturzrisiko . . . . .	6
2.3.2. Herz-Kreislauf-Erkrankungen . . . . .	7
2.3.3. Krebserkrankungen . . . . .	8
2.3.4. Diabetes Typ 1 und Typ 2 . . . . .	9
2.3.5. Neurologische Erkrankungen & Demenz . . . . .	10
2.3.6. Atemwegserkrankungen . . . . .	10
2.3.7. Depressionen . . . . .	11
2.3.8. Allergien . . . . .	11
2.4. Referenzwerte für Vitamin D . . . . .	12
2.5. Epidemiologische Studien zu Vitamin D . . . . .	14
2.5.1. Longitudinale Studien zur Entwicklung des Vitamin-D-Status welt- weit und in Deutschland . . . . .	14
2.5.2. Studien zur jahreszeitlichen Schwankung des Vitamin-D-Status . .	18
2.5.3. Studien zum Zusammenhang zwischen einer Hypercalcämie und Vitamin-D-Status . . . . .	19

<b>3. Material &amp; Methoden</b>	<b>21</b>
3.1. Patientenkollektive . . . . .	21
3.1.1. MVZ Dr. med. Riegel GmbH . . . . .	21
3.1.2. GANZIMMUN Diagnostics AG . . . . .	22
3.1.3. SYNLAB Holding Deutschland GmbH . . . . .	22
3.1.4. Dr. med. Raimund von Helden . . . . .	23
3.2. Ausschlusskriterien . . . . .	23
3.3. Datenakquisition . . . . .	24
3.3.1. LIASION <sup>®</sup> Messverfahren . . . . .	24
3.3.2. LIASION <sup>®</sup> XL Messverfahren . . . . .	24
3.3.3. ELISA Messverfahren . . . . .	25
3.4. Statistische Auswertung . . . . .	25
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>28</b>
4.1. Klinische und demographische Charakteristiken der Kohorten . . . . .	28
4.1.1. Charakteristiken MVZ Dr. med. Riegel GmbH . . . . .	28
4.1.2. Charakteristiken GANZIMMUN Diagnostics AG . . . . .	31
4.1.3. Charakteristiken SYNLAB Holding Deutschland GmbH . . . . .	34
4.1.4. Charakteristiken Dr. med. Raimund von Helden . . . . .	37
4.2. Allgemeiner Verlauf des Vitamin-D-Status . . . . .	40
4.2.1. Verlaufsdaten MVZ Dr. med. Riegel GmbH . . . . .	40
4.2.2. Verlaufsdaten GANZIMMUN Diagnostics AG . . . . .	40
4.2.3. Verlaufsdaten SYNLAB Holding Deutschland GmbH . . . . .	43
4.2.4. Verlaufsdaten Dr. med. Raimund von Helden . . . . .	43
4.3. Einfluss des Monats auf den Vitamin-D-Spiegel . . . . .	46
4.4. Einfluss des Geschlechts auf den Vitamin-D-Spiegel . . . . .	57
4.5. Einfluss des Alters auf den Vitamin-D-Spiegel . . . . .	61
4.6. Lineares Modell für den Vitamin-D-Spiegel . . . . .	64
4.6.1. Lineares Modell MVZ Dr. med. Riegel GmbH . . . . .	64
4.6.2. Lineares Modell GANZIMMUN Diagnostics AG . . . . .	64
4.6.3. Lineares Modell SYNLAB Holding Deutschland GmbH . . . . .	64
4.6.4. Lineares Modell Dr. med. Raimund von Helden . . . . .	65
4.7. Inzidenz von Überdosierungen mit Vitamin D . . . . .	66
4.8. Einfluss des Vitamin-D-Spiegels auf den Calcium-Spiegel . . . . .	69

<b>5. Diskussion</b>	<b>73</b>
5.1. Klinische und demographische Charakteristiken der Kohorten . . . . .	73
5.1.1. Allgemeiner Anstieg der Datenmenge . . . . .	73
5.1.2. Unterschiedliche Anzahl an weiblichen und männlichen Patienten	74
5.1.3. Unterschiedliche Anzahl an Daten pro Monat . . . . .	74
5.1.4. Altersverteilung bei der Anzahl der Vitamin-D-Daten . . . . .	75
5.1.5. Vergleich zu repräsentativen Daten des RKI . . . . .	75
5.2. Allgemeiner Verlauf des Vitamin-D-Status . . . . .	78
5.2.1. Entwicklung der mittleren Vitamin-D-Spiegel in den Jahren von 2007 bis 2019 . . . . .	78
5.2.2. Entwicklung der Vitamin-D-Mangelbereiche in den Jahren von 2007 bis 2019 . . . . .	78
5.3. Einfluss des Monats auf den Vitamin-D-Spiegel . . . . .	79
5.3.1. Monatliche Schwankungen des mittleren Vitamin-D-Spiegels . . .	79
5.3.2. Unterschiedliche monatliche Schwankungen der Mangelbereiche von Vitamin D . . . . .	80
5.3.3. Entwicklung der monatlichen Schwankungen des Vitamin-D-Spiegels über die Jahre 2007 bis 2017 und 2013 bis 2018 . . . . .	81
5.3.4. Abhängigkeit der mittleren monatlichen Abweichungen zum mitt- leren jährlichen Vitamin-D-Spiegel vom Alter und Jahr . . . . .	81
5.4. Einfluss des Geschlechts auf den Vitamin-D-Spiegel . . . . .	82
5.5. Einfluss des Alters auf den Vitamin-D-Spiegel . . . . .	83
5.6. Lineares Modell für den Vitamin-D-Spiegel . . . . .	84
5.7. Inzidenz von Überdosierungen mit Vitamin D . . . . .	85
5.8. Einfluss des Vitamin-D-Spiegels auf den Calcium-Spiegel . . . . .	85
<b>6. Schlussfolgerungen und Ausblick</b>	<b>87</b>
<b>7. Danksagung</b>	<b>90</b>
<b>A. Anhang</b>	<b>91</b>

# Abbildungsverzeichnis

4.1. MVZ Riegel: Anzahl der Proben im Zeitraum 2007 bis 2017 nach Geschlecht pro Jahr . . . . .	29
4.2. MVZ Riegel: Anzahl der Proben im Zeitraum 2007 bis 2017 pro Monat . . . . .	29
4.3. MVZ Riegel: Altersverteilung der Patienten mit gemessenem Vitamin-D-Spiegel im Zeitraum 2007 bis 2017 . . . . .	30
4.4. GANZIMMUN: Anzahl der Proben im Zeitraum 2008 bis 2019 nach Geschlecht pro Jahr . . . . .	32
4.5. GANZIMMUN: Anzahl der Proben im Zeitraum 2008 bis 2019 pro Monat . . . . .	32
4.6. GANZIMMUN: Altersverteilung der Patienten mit gemessenem Vitamin-D-Spiegel im Zeitraum 2008 bis 2019 . . . . .	33
4.7. SYNLAB: Anzahl der Proben im Zeitraum 2013 bis 2018 nach Geschlecht pro Jahr . . . . .	35
4.8. SYNLAB: Anzahl der Proben im Zeitraum 2013 bis 2018 pro Monat . . . . .	35
4.9. SYNLAB: Altersverteilung der Patienten mit gemessenem Vitamin-D-Spiegel im Zeitraum 2013 bis 2018 . . . . .	36
4.10. Dr. von Helden: Anzahl der Proben im Zeitraum 2008 bis 2018 nach Geschlecht pro Jahr . . . . .	38
4.11. Dr. von Helden: Anzahl der Proben im Zeitraum 2008 bis 2018 pro Monat . . . . .	38
4.12. Dr. von Helden: Altersverteilung der Patienten mit gemessenem Vitamin-D-Spiegel im Zeitraum 2008 bis 2018 . . . . .	39
4.13. MZV Riegel: Verlauf des mittleren Vitamin-D-Spiegels im Zeitraum 2007 bis 2017 . . . . .	41
4.14. MZV Riegel: Anteil von Vitamin-D-Mangelbereichen im Zeitraum 2007 bis 2017 . . . . .	41
4.15. GANZIMMUN: Verlauf des mittleren Vitamin-D-Spiegels im Zeitraum 2008 bis 2019 . . . . .	42
4.16. GANZIMMUN: Anteil von Vitamin-D-Mangelbereichen im Zeitraum 2008 bis 2019 . . . . .	42

4.17. SYNLAB: Verlauf des mittleren Vitamin-D-Spiegels im Zeitraum 2013 bis 2018 . . . . .	44
4.18. SYNLAB: Anteil von Vitamin-D-Mangelbereichen im Zeitraum 2013 bis 2018 . . . . .	44
4.19. Dr. von Helden: Verlauf des mittleren Vitamin-D-Spiegels im Zeitraum 2008 bis 2018 . . . . .	45
4.20. Dr. von Helden: Anteil von Vitamin-D-Mangelbereichen im Zeitraum 2008 bis 2018 . . . . .	45
4.21. MVZ Riegel: Monatsvergleich des mittleren Vitamin-D-Spiegels im Zeitraum 2007 bis 2017 . . . . .	47
4.22. SYNLAB: Monatsvergleich des mittleren Vitamin-D-Spiegels im Zeitraum 2013 bis 2018 . . . . .	47
4.23. MVZ Riegel: Monatsvergleich der Vitamin-D-Mangelbereiche im Zeitraum 2007 bis 2017 . . . . .	48
4.24. SYNLAB: Monatsvergleich der Vitamin-D-Mangelbereiche im Zeitraum 2013 bis 2018 . . . . .	48
4.25. MVZ Riegel: Monatsvergleich des mittleren Vitamin-D-Spiegels in den Einzeljahren 2007 und 2017 . . . . .	50
4.26. SYNLAB: Monatsvergleich des mittleren Vitamin-D-Spiegels in den Einzeljahren 2013 und 2018 . . . . .	50
4.27. Dr. von Helden: Monatsvergleich des mittleren Vitamin-D-Spiegels im Zeitraum 2008 bis 2018 . . . . .	51
4.28. MVZ Riegel: Mittlere monatliche Abweichung zum durchschnittlichen Vitamin-D-Spiegel im Zeitraum 2007 bis 2017 . . . . .	53
4.29. MVZ Riegel: Mittlere monatliche Abweichung zum durchschnittlichen Vitamin-D-Spiegel in den Jahren 2007-2010 und 2016-2017 . . . . .	53
4.30. SYNLAB: Mittlere monatliche Abweichung zum durchschnittlichen Vitamin-D-Spiegel im Zeitraum 2013 bis 2018 . . . . .	54
4.31. SYNLAB: Mittlere monatliche Abweichung zum durchschnittlichen Vitamin-D-Spiegel in den Jahren 2013-2014 und 2017-2018 . . . . .	54
4.32. GANZIMMUN: Mittlere monatliche Abweichung zum durchschnittlichen Vitamin-D-Spiegel im Zeitraum 2008 bis 2019 . . . . .	56
4.33. GANZIMMUN: Mittlerer Vitamin-D-Spiegel nach Altersgruppen und Geschlecht im Jahr 2008 . . . . .	58

4.34. GANZIMMUN: Mittlerer Vitamin-D-Spiegel nach Altersgruppen und Geschlecht im Jahr 2019 . . . . .	58
4.35. SYNLAB: Mittlerer Vitamin-D-Spiegel nach Altersgruppen und Geschlecht im Jahr 2013 . . . . .	59
4.36. SYNLAB: Mittlerer Vitamin-D-Spiegel nach Altersgruppen und Geschlecht im Jahr 2018 . . . . .	59
4.37. GANZIMMUN: Mittlerer Vitamin-D-Spiegel nach Altersgruppen im Zeitraum 2008 bis 2019 . . . . .	62
4.38. SYNLAB: Mittlerer Vitamin-D-Spiegel nach Altersgruppen im Zeitraum 2013 bis 2018 . . . . .	62
4.39. GANZIMMUN: Anteil von kritisch hohen Vitamin-D-Bereichen aller Daten im Zeitraum 2008 bis 2019 . . . . .	67
4.40. GANZIMMUN: Anteil von kritisch hohen Vitamin-D-Bereichen innerhalb der Teilgruppe der Patienten mit einem Vitamin-D-Spiegel $> 40$ ng/ml im Zeitraum 2008 bis 2019 . . . . .	67
4.41. SYNLAB: Anteil von kritisch hohen Vitamin-D-Bereichen aller Daten im Zeitraum 2013 bis 2018 . . . . .	68
4.42. GANZIMMUN: Histogramm der Vitamin-D-Mangelbereiche und der kritisch hohen Bereiche bei der Teilgruppe der Patienten mit gemessenem Calcium-Spiegel im Zeitraum 2008 bis 2019. . . . .	70
4.43. GANZIMMUN: Mittlerer Calcium-Spiegel in Abhängigkeit von Vitamin-D-Bereichen im Gesamtzeitraum 2008 bis 2019 . . . . .	70
4.44. GANZIMMUN: Anteil von Calcium-Bereichen in Abhängigkeit von Vitamin-D-Bereichen im Gesamtzeitraum 2008 bis 2019 . . . . .	71
4.45. Vergrößerter Ausschnitt von Abbildung 4.44 . . . . .	71
4.46. SYNLAB: Histogramm der Vitamin-D-Mangelbereiche und der kritisch hohen Bereiche bei der Teilgruppe der Patienten mit gemessenem Calcium-Spiegel im Zeitraum 2013 bis 2018. . . . .	72
5.1. Histogramm der Vitamin-D-Spiegel der DEGS1 des Robert-Koch-Instituts in den Jahren 2008 bis 2011 . . . . .	76
5.2. Dr. von Helden: Histogramm der Vitamin-D-Spiegel in den Jahren 2008 bis 2011 . . . . .	76
5.3. MVZ Riegel: Histogramm der Vitamin-D-Spiegel in den Jahren 2008 bis 2011 . . . . .	77

5.4. GANZIMMUN: Histogramm der Vitamin-D-Spiegel in den Jahren 2008 bis 2011 . . . . .	77
5.5. Saisonaler Verlauf der Vitamin D-Bildung in der Haut . . . . .	80
A.1. MVZ Riegel: Mittlerer Vitamin-D-Spiegel nach Altersgruppen und Geschlecht im Jahr 2007 . . . . .	95
A.2. MVZ Riegel: Mittlerer Vitamin-D-Spiegel nach Altersgruppen und Geschlecht im Jahr 2017 . . . . .	95
A.3. MVZ Riegel: Mittlerer Vitamin-D-Spiegel nach Altersgruppen im Zeitraum 2007 bis 2017 . . . . .	96

# Tabellenverzeichnis

A.1. MVZ Riegel: Anzahl der Proben nach Geschlecht in den Jahren 2007 bis 2017 . . . . .	91
A.2. MVZ Riegel: Anzahl der Proben pro Monat in den Jahren 2007 bis 2017	91
A.3. GANZIMMUN: Anzahl der Proben nach Geschlecht in den Jahren 2008 bis 2019 . . . . .	92
A.4. GANZIMMUN: Anzahl der Proben pro Monat in den Jahren 2008 bis 2019	92
A.5. SYNLAB: Anzahl der Proben nach Geschlecht in den Jahren 2013 bis 2018	93
A.6. SYNLAB: Anzahl der Proben pro Monat in den Jahren 2013 bis 2018 . .	93
A.7. Dr. von Helden: Anzahl der Proben nach Geschlecht in den Jahren 2008 bis 2018 . . . . .	94
A.8. Dr. von Helden: Anzahl der Proben pro Monat in den Jahren 2008 bis 2018	94

# Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
$\mu l$	Mikroliter
$\mu g$	Mikrogramm
bzw.	beziehungsweise
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
CI	Konfidenzintervall
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
IE	Internationale Einheit
IOM	Institute of Medicine
L	Liter
ml	Milliliter
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
nmol	Nanomol
OH	chemische Formel für Hydroxygruppe
SD	Standardabweichung
u. ä.	und ähnliches
U/min	Umdrehungen pro Minute
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z. B.	zum Beispiel

# 1. Einleitung und Problemstellung

Wir erleben aktuell einen rasanten Anstieg an sogenannten nichtübertragbaren Krankheiten, welche zu einem großen Anteil aus chronisch entzündlichen Erkrankungen bestehen. Nach aktuellsten Schätzungen der WHO aus dem Mai 2019 leiden weltweit bereits fast 50 Millionen Menschen an Demenz, wobei diese Anzahl im Laufe der nächsten zehn Jahre um 50% auf insgesamt 75 Millionen ansteigen wird [1]. Auch eine starke Zunahme an Krebserkrankungen ist zu erwarten. In den nächsten zwei Jahrzehnten sei eine Steigerung der Krebsfälle um 60% zu erwarten, sofern keine Änderung im Lebensstil und der Rate der Neuerkrankungen stattfindet [2].

Diese Entwicklung lässt sich analog für andere nichtübertragbare Krankheiten fortführen: Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Diabetes, Allergien, Autoimmunerkrankungen und viele mehr sind hiervon ebenso betroffen. Wir leben zwar immer länger, verbringen aber einen großen Anteil unseres Lebens mit mindestens einer, häufig sogar multiplen Krankheiten. [3]

Vitamin D spielt eine zentrale Rolle bei zahlreichen physiologischen Funktionen und wird mit einigen von solchen akuten und chronischen Krankheiten in Verbindung gebracht. Der Vitamin-D-Mangel wird heute als globale Pandemie anerkannt. [4]

Betrachtet man gleichzeitig den Lebensstil in industrialisierten Ländern, so ist ein massiver Wandel über die vergangenen Jahrzehnte feststellbar. Während vor einigen Jahren Kinder noch häufiger draußen gespielt haben, verbringen sie heutzutage immer mehr Zeit in geschlossenen Gebäuden, bewegen sich weniger und konsumieren mehr digitale Medien. Allgemein findet die Freizeit über alle Generationen hinweg deutlich seltener im Freien statt. Zur Fortbewegung werden häufiger auch Autos und geschlossene Fahrzeuge genutzt.

Aufgrund dieser Begebenheiten sind die Menschen heute deutlich weniger direktem Sonnenlicht ausgesetzt als früher. Ein intensiver Sonnenschutz durch Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor und Kleidung sowie weitere Strategien verstärken dies noch und haben zu einem steigendem Mangel an Vitamin D über die letzten Jahrzehnte geführt, wie in den vergangenen Jahren im Rahmen zahlreicher Studien gezeigt wurde.

Die Studienlage über die Versorgung mit Vitamin D in Deutschland ist ab dem Jahr 2010 jedoch sehr gering, sodass keine Klarheit über den weiteren Verlauf des Abwärtstrends der vorherigen Jahre herrscht.

In dieser Masterarbeit soll die Entwicklung des Vitamin-D-Status und der jahreszeitlichen Abhängigkeit in Deutschland in den Jahren 2007 bis 2019 epidemiologisch untersucht werden, um die veränderte Versorgung mit Vitamin D im vergangenen Jahrzehnt darzustellen und mögliche Einflüsse des Lebensstils zu identifizieren. Dazu werden vier Kohorten mit insgesamt über 2 Millionen Vitamin-D-Labordaten von unabhängigen Einsendelaboren und einem praktizierenden Allgemeinmediziner aus den Jahren 2007 bis 2019 auf Basis des Alters und Geschlechts sowie der Jahreszeit analysiert und weitere statistische Analysen für den Status einer Vitamin-D-Überdosierung und etwaigen Folgeschäden durch eine Hypercalcämie durchgeführt.

Die Arbeit erfolgt in Kooperation mit der Akademie für menschliche Medizin GmbH, einer Informationsplattform für Prävention und ganzheitliche Medizin. Sie bringt in einem Netzwerk Mediziner, Therapeuten und Coaches mit der Wissenschaft und Forschung, der Industrie sowie Betroffenen und an Prävention interessierten Menschen zusammen.

## 2. Wissenschaftliche Grundlagen

Die Anzahl an wissenschaftlichen Veröffentlichungen zum Thema Vitamin D ist in den vergangenen Jahren rasant angestiegen. Mittlerweile gibt es alleine in der medizinischen Datenbank PubMed 84.656 Studien zum Thema „Vitamin D“, davon 4.564 in den letzten zwölf Monaten (Stand 31.03.2020). Diese Studien beschäftigen sich zum Teil auch mit der Frage nach einem endemischen Vitamin-D-Mangel und dessen assoziierten Krankheitsbildern, einem optimalen Vitamin-D-Spiegel sowie mit der Epidemiologie des Vitamin-D-Status in verschiedenen Ländern und Jahren.

### 2.1. Historie von Vitamin D

Die US-amerikanischen Forscher Elmer McCollum und Marguerite Davis entdeckten 1914 eine Substanz in Lebertran, die später als „Vitamin A“ bezeichnet wurde. Der britische Arzt Edward Mellanby bemerkte, dass Hunde, die mit Lebertran gefüttert wurden, keine Rachitis entwickelten, und kam zu dem Schluss, dass Vitamin A oder ein eng damit verbundener Faktor die Krankheit verhindern könnte. [5][6]

1922 testete Elmer McCollum modifizierter Lebertran, in dem das Vitamin A zerstört worden war. Das modifizierte Öl heilte die kranken Hunde, so dass McCollum zu dem Schluss kam, dass sich der Faktor im Lebertran, der Rachitis heilte, von Vitamin A unterschied. Er nannte es „Vitamin D“, weil es das vierte Vitamin war, das entdeckt und benannt wurde. Es wurde zunächst nicht erkannt, dass Vitamin D im Gegensatz zu anderen Vitaminen vom Menschen durch Einwirkung von UV-Licht synthetisiert werden kann und in Wirklichkeit die Vorstufe eines Hormons ist. [5][6]

Im Jahr 1925 wurde festgestellt, dass bei der Bestrahlung von 7-Dehydrocholesterin mit Licht eine Form eines fettlöslichen Vitamins (heute als Vitamin D3 bekannt) entsteht. Alfred Fabian Hess stellte fest: „Licht ist gleich Vitamin D“ [7]. Adolf Windaus erhielt an der Universität Göttingen in Deutschland 1928 den Nobelpreis für Chemie für seine Arbeiten über die Zusammensetzung von Sterolen und deren Zusammenhang mit Vitaminen. [5][6]

1923 wies der amerikanische Biochemiker Harry Steenbock an der Universität von Wisconsin nach, dass die Bestrahlung mit ultraviolettem Licht den Vitamin-D-Gehalt von Lebensmitteln und anderen organischen Materialien erhöht [5][8]. Nach der Bestrahlung von Nagetierfutter entdeckte Steenbock, dass die Nagetiere von Rachitis geheilt wurden. Ein Vitamin-D-Mangel ist eine bekannte Ursache für Rachitis. Steenbock ließ seine Erfindung patentieren. Seine Bestrahlungstechnik wurde für Lebensmittel verwendet, am bekanntesten für Milch. Bis zum Auslaufen seines Patents 1945 war Rachitis in den USA so gut wie eliminiert [5][9].

Nach der Untersuchung von Kernfragmenten von Darmzellen wurde 1969 von Mark Haussler und Tony Norman ein spezifisches Bindungsprotein für Vitamin D, der so genannte Vitamin-D-Rezeptor, identifiziert [5][10]. 1971-1972 wurde der weitere Stoffwechsel von Vitamin D zu aktiven Formen entdeckt. In der Leber wurde festgestellt, dass Vitamin D in Calcifediol umgewandelt wird. Calcifediol wird dann von den Nieren in Calcitriol, die biologisch aktive Form von Vitamin D, umgewandelt [5][11]. Calcitriol zirkuliert als Hormon im Blut, reguliert die Konzentration von Kalzium und Phosphat im Blutkreislauf und fördert das gesunde Wachstum und den Umbau der Knochen. Die Vitamin-D-Metaboliten, Calcifediol und Calcitriol, wurden von konkurrierenden Teams unter der Leitung von Michael F. Holick im Labor von Hector DeLuca und von Tony Norman und Kollegen identifiziert [5][12][13][14].

## 2.2. Biosynthese & Stoffwechsel von Vitamin D

Die Biosynthese des Sonnenhormons Vitamin D beginnt in der Leber aus dem Grundstoff Cholesterol. Dabei handelt es sich um ein Fett, welches entgegen des schlechten Rufs zahlreiche wichtige Eigenschaften erfüllt. So werden aus diesem Baustein andere Hormone wie Östradiol, Testosteron, Progesteron, Aldosteron und Cortison gebildet. [15][16]

In der Leber findet die Umwandlung von Cholesterol in Provitamin D statt, welches dann per Eiweißkörper an die Hautoberfläche transportiert wird, um dort von geeigneter UV-Strahlung in Form der UV-B-Strahlung mit einer Wellenlänge von 290 nm bis 315 nm bestrahlt zu werden. Bei diesem Prozess entsteht die Vorstufe Cholecalciferol. Nach einem weiteren Transport mit den Eiweißkörpern wird diese Vorstufe in der Leber erneut umgewandelt, diesmal zu 25-Hydroxycholecalciferol, auch Calcidiol oder kurz 25(OH)D genannt. Hierbei handelt es sich um die Speicherform des Vitamin D, auf der ein Großteil des Vitamin-D-Stoffwechsels basiert und auf dessen Prozesse und Messwert im Serum

sich in dieser Arbeit bezogen wird. [15][16][17]

Bei durch die Nahrung aufgenommenem Vitamin D handelt es sich um Cholecalciferol, welches wiederum in der Leber in Calcidiol umgewandelt und ins Blut abgegeben wird. Das Calcidiol wird dann zu den Zellen transportiert und dort in die aktive Form Calcitriol umgewandelt (1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, kurz 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>). Das aktive Vitamin D reagiert anschließend mit den Vitamin-D-Rezeptoren (VDR) und sorgt für einen Eingriff in den Zellstoffwechsel über verschiedene Signalübertragungswege. Hierbei wird sogar Einfluss auf eine Vielzahl von Genen ausgeübt. Dieser Prozess nennt sich autokrines System. [15][16][17]

Bei dem VDR handelt es sich um einen Transkriptionsfaktor, der an Stellen in der DNA bindet, die als Vitamin-D-Reaktionselemente (VDREs) bezeichnet werden. Es gibt Tausende dieser Bindungsstellen, die Hunderte von Genen zellspezifisch regulieren. Die VDR-regulierte Transkription ist von Komodulatoren abhängig, deren Profil ebenfalls zellspezifisch ist. Analoga von 1,25(OH)<sub>2</sub>D werden entwickelt, um spezifische Krankheiten mit minimalen Nebenwirkungen zu bekämpfen. [17]

Der Stoffwechsel der Niere weicht hiervon ab. Die Niere gibt das gebildete Calcitriol wieder in das Blut ab und wirkt somit am Knochenstoffwechsel und der Resorption von Calcium aus dem Verdauungstrakt mit. Dieser Aspekt nennt sich endokrines System. [15][16]

Im Falle eines Überflusses wird überschüssiges Calcitriol von den Zellen durch das Enzym 1 $\alpha$ -Hydroxylase in 1,24,25-(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub> umgewandelt und so als kalzitroische Säure ausgeschieden. Dieses Produkt hat eine erhebliche Affinität zum Vitamin-D-Rezeptor und ist daher biologisch aktiv. Es könnte eine physiologische Rolle für 24,25(OH)<sub>2</sub>D in der Wachstumsplatte geben, da sowohl 1,25(OH)<sub>2</sub>D als auch 24,25(OH)<sub>2</sub>D für eine optimale endochondrale Knochenbildung erforderlich zu sein scheinen. [16][17]

Die pflanzliche Variante des Vitamin D ist Vitamin D<sub>2</sub> (Ergocalciferol) und wird aus dem pflanzlichen Sterol Ergosterol durch Pflanzen und Pilze gewonnen. [17]

Es wird immer wieder behauptet, man könne Vitamin D in ausreichender Menge über die Nahrung aufnehmen. Bei der „Nationalen Verzehrsstudie II“ aus dem Jahr 2008 wurden über 20.000 Bürger zwischen 14 und 80 Jahren befragt und dabei auch auf ihre Vitamin-D-Zufuhr untersucht. Die Vitamin-D-Zufuhr betrug bei Männern im Median 2,9  $\mu$ g und bei Frauen 2,2  $\mu$ g pro Tag. Dies entspricht umgerechnet 116 bzw. 88 Internationalen Einheiten (IE) Vitamin D und liegt somit weit unter der von der Endocrine Society empfohlenen Mindestmenge von 1500 bis 2000 IE pro Tag, die auf zahlreichen Studien des letzten Jahrzehnts beruht. Eine nennenswerte Zufuhr von Vitamin D über

die Nahrung ist daher in Deutschland nicht gegeben. [18]

## 2.3. Krankheitsbilder & Vitamin-D-Mangel

Vitamin D hat als Sonnenhormon in letzter Zeit viel Aufmerksamkeit erhalten, da die Zahl der Veröffentlichungen extrem angestiegen ist, Diese zeigen, dass Vitamin D bei einer Vielzahl physiologischer Funktionen eine entscheidende Rolle spielt und Vitamin-D-Mangel mit vielen akuten und chronischen Krankheiten in Verbindung gebracht wird. Dazu gehören unter anderem Autoimmunerkrankungen, einige Krebsarten, Diabetes mellitus Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Infektionskrankheiten sowie Störungen des Kalziumstoffwechsels. Der Vitamin-D-Mangel wird heute als globale Pandemie anerkannt. Die Hauptursache für Vitamin-D-Mangel ist die mangelnde Anerkennung der Tatsache, dass die Sonneneinstrahlung die Hauptquelle für Vitamin D für Kinder und Erwachsene aller Altersgruppen war und bleibt. Vitamin D spielt eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung und Erhaltung eines gesunden Skeletts während des ganzen Lebens. [19]

### 2.3.1. Knochen, Muskeln und Sturzrisiko

Vitamin-D-Mangel kann zu Osteopenie, Osteoporose und erhöhtem Sturzrisiko bei älteren Menschen beitragen. Ein Screening auf Vitamin-D-Mangel ist bei Hochrisikopatienten wichtig, insbesondere bei Patienten, die minimale Traumafrakturen erlitten haben. Ein Mangel an Vitamin D sollte entsprechend der Schwere des Mangels behandelt werden. Bei Hochrisikopatienten sollte 3-4 Monate nach Beginn der Erhaltungstherapie der Vitamin-D-Spiegel gemessen werden, um zu bestätigen, dass der Zielwert erreicht wurde. [20]

Um die Auswirkungen eines Vitamin-D-Mangels zu untersuchen, verwendeten Busse et al. Knochenproben von 30 scheinbar gesunden Menschen. Bei der Hälfte dieser Personen bestand ein Vitamin-D-Mangel, der durch einen niedrigen Vitamin-D-Spiegel und veränderte makroskopische Eigenschaften des Knochens definiert wurde. Durch eine detaillierte Analyse der Knochenstruktur und Funktionstests, bei denen die Widerstandsfähigkeit der Knochen gegen Risse gemessen wurde, charakterisierten die Autoren die Unterschiede zwischen Vitamin-D-Mangel und normalen Knochen. Wie erwartet, fanden sie heraus, dass die Knochen von Personen mit Vitamin-D-Mangel eine viel dickere Schicht unmineralisierter Osteoide auf der Oberfläche des mineralisierten Knochens hatten. Sie zeigten

jedoch auch, dass der Knochen unter dieser Osteoidschicht stärker mineralisiert war als normal und die strukturellen Merkmale älterer und brüchigerer Knochen aufwies. Sie erklärten dieses Phänomen mit der Feststellung, dass Osteoklasten, Zellen, die normalerweise den Knochen umformen, nicht durch die dicke Osteoidschicht gelangen könnten. Infolgedessen alterten und mineralisierten die unter dem Osteoid verborgenen Knochenbereiche weiter, auch wenn der gesamte Knochenmineralgehalt allmählich abnahm. [21]

Der intrazelluläre Vitamin-D-Rezeptor (VDR) wird im menschlichen Skelettmuskelgewebe exprimiert. Bischoff-Ferrari et al. haben 2004 untersucht, ob die VDR-Expression in vivo mit dem Alter oder dem Vitamin-D-Status zusammenhängt oder ob die VDR-Expression zwischen den Skelettmuskelgruppen unterschiedlich ist. Dazu untersuchten sie die Beziehung zur Expression des VDR im frisch entnommenen menschlichen Muskelgewebe. Dabei war eine intranukleare Immunfärbung des VDRs in den Muskelbiopsieproben aller orthopädischen Patienten vorhanden. Das höhere Alter war signifikant mit einer verminderten VDR-Expression assoziiert, unabhängig vom Ort der Biopsie und den Vitamin-D-Spiegeln im Serum. [22]

Die Autoren Bischoff-Ferrari et al. kamen 2009 in einer Studie zu dem Schluss, dass eine Supplementierung von Vitamin D in einer Dosis von 700 bis 1000 IE pro Tag das Sturzrisiko bei älteren Personen um 19% reduzierte und in einem ähnlichen Ausmaß wie aktive Formen von Vitamin D. Eine Supplementierung von Vitamin D in einer Dosis von weniger als 700 IE oder Vitamin-D-Spiegel  $< 24$  ng/ml verringern das Sturzrisiko bei älteren Personen möglicherweise nicht. [23]

### 2.3.2. Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Die Forschung der letzten Jahre hat gezeigt, dass Vitamin D einen positiven Einfluss auf den Blutdruck hat und die Herzgesundheit verbessert sowie das Risiko für Arteriosklerose und Herzinfarkte verringern kann. [24]

Niedrige Vitamin-D-Spiegel sind mit dem höchsten Herz-Kreislauf-Erkrankungsrisiko und Mortalitätsrisiko assoziiert. Sie stehen im Einklang mit den sich häufenden Belegen, dass ein erhöhtes Risiko für diese Krankheiten vor allem bei Menschen mit Vitamin-D-Mangel auftritt. [25]

Vitamin-D-Mangel kann auch mit einem erhöhten Risiko für Bluthochdruck (Hypertonie) in Verbindung gebracht werden. Allerdings ist noch weitere Forschung erforderlich. Es ist noch zu früh, um zu sagen, ob ein Mangel an Vitamin D Bluthochdruck verursacht und ob die Supplementierung von Vitamin D bei der Behandlung von Bluthochdruck hilfreich sein könnte. [26]

### 2.3.3. Krebserkrankungen

Studien über die zellulären Mechanismen der Vitamin-D-Wirkung bei verschiedenen Krebszelltypen weisen stark darauf hin, dass Vitamin D protektive Aktivitäten ausüben kann, die die zelluläre Transformation, Hyperplasie und das Fortschreiten des Krebses verzögern würden. [27]

Allerdings sind die Ergebnisse aus epidemiologischen Studien bisher nicht schlüssig, und andere Studien, die sich mit dem prospektiven Zusammenhang zwischen der Gesamtkrebsmortalität und dem Vitamin-D-Spiegel befassen, sind selten. Pilz et al. haben den Calcidiol- und Calcitriol-Status bei 3.299 Patienten gemessen. Während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 7,75 Jahren starben 95 Patienten an Krebs. Sie fanden keinen Zusammenhang zwischen der Calcitriol-Konzentrationen und tödlichem Krebs. Zusammenfassend deuteten die Daten darauf hin, dass niedrige Vitamin-D-Spiegel (Calcidiol) mit einem erhöhten Risiko für tödlichen Krebs bei Patienten, die in die Koronarangiographie eingewiesen wurden, assoziiert sind und dass die Aufrechterhaltung eines guten Vitamin-D-Status daher ein vielversprechender Ansatz für die Prävention und/oder Behandlung von Krebs sein könnte. [28]

In der Studie von Robien et al. 2007 wurde der Zusammenhang zwischen der Vitamin-D-Aufnahme und dem Brustkrebsrisiko bei Frauen in einer großen prospektiven Kohortenstudie untersucht. Insgesamt 34.321 postmenopausale Frauen, die einen Fragebogen ausgefüllt hatten, der die Ernährung und die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln umfasste, wurden in Bezug auf die Brustkrebsinzidenz zwischen 1986 und 2004 untersucht. Eine Vitamin-D-Zufuhr von  $>800$  IE pro Tag schien mit einer geringen Abnahme des Brustkrebsrisikos bei postmenopausalen Frauen assoziiert zu sein. [29]

Epidemiologische Daten weisen auch darauf hin, dass Vitamin-D für die Ursache und Prognose von Prostata- und anderen Krebsarten wichtig sein könnte. Grant et al. kamen 2018 zum Schluss, dass ein höherer Vitamin-D-Spiegel signifikant mit einer Risikoreduktion der Gesamtmortalität und einer Prostatakrebs-spezifischen Mortalität verbunden sei, was darauf hinweise, dass Vitamin D einen schützenden Effekt bei der Progression und Prognose von Prostatakrebs ausüben könnte. [30]

Einer Sonnenexposition wird häufig die Entstehung von weißem und schwarzem Hautkrebs nachgesagt. Allerdings muss hier zwingend differenziert werden, da es sich bei 90% der Fälle von Hautkrebs um den weißen Hautkrebs, also Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinom handelt. Nur 10% der Fälle sind schwarzer Hautkrebs, also maligne Melanome. [31]

Bei den meisten Menschen reduziert eine regelmäßige Sonnenexposition sogar das Ri-

siko für schwarzen Hautkrebs oder führt zumindest zu keiner Risikoerhöhung. Vielmehr ist eine unregelmäßige Sonnenexposition mit höher Intensität ohne vorhandene Schutzreaktionen wie brauner Haut ein Risikofaktor für schwarzen Hautkrebs. [32][33][34]

Bei weißen Hautkrebs ist die aufsummierte lebenslange UV-B-Exposition der wichtigste Risikofaktor. Allerdings ist eine niedrige Vitamin D-Serumkonzentration nach Reichrath et al. ebenfalls ein Risikofaktor für weißen Hautkrebs. In einer Studie von Ince et al. 2019 wurde ein 2,7-faches Risiko für Rezidive bei niedrigen Vitamin-D-Spiegeln (10,12 ng/ml) im Vergleich zu höheren Vitamin-D-Spiegeln (40,10 ng/ml) festgestellt. Vitamin D dient also als Schutzfaktor gegen weißen Hautkrebs. [32][35][36][37]

#### 2.3.4. Diabetes Typ 1 und Typ 2

Typ-1-Diabetes ist in den meisten Teilen der Welt die häufigste Form von Diabetes, obwohl in mehreren Ländern noch immer keine zuverlässigen Daten vorliegen. Die Inzidenzraten der verschiedenen Bevölkerungsgruppen sind sehr unterschiedlich. Eine optimale Vitamin-D-Supplementierung während des frühen Lebens hat sich als schützend erwiesen. Einige der umweltbedingten Risikofaktoren, wie z.B. Viren, können eine Autoimmunität gegenüber der Beta-Zelle auslösen, andere Expositionen können die bereits betroffene Beta-Zelle überlasten und so den Krankheitsprozess beschleunigen. [38][39]

Palomer et al. berichten, dass sich gezeigt hat, dass ein Vitamin-D-Mangel die Insulinsynthese und -sekretion sowohl beim Menschen als auch im Tiermodell verändert. Es wurde berichtet, dass Vitamin-D-Mangel zu Glukoseintoleranz, veränderter Insulinsekretion und Typ-2-Diabetes mellitus prädisponieren kann. Eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung verbessert die Glykämie und Insulinsekretion bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mit etabliertem Vitamin-D-Mangel, was auf eine Rolle von Vitamin D in der Pathogenese des Typ-2-Diabetes mellitus hindeutet. Das Vorhandensein von VDRs und Vitamin-D-bindenden Proteinen (DBP) im Pankreasgewebe und die Beziehung zwischen bestimmten allelischen Variationen in den VDR- und DBP-Genen mit Glukosetoleranz und Insulinsekretion haben diese Hypothese weiter gestützt. Es wird angenommen, dass der Wirkungsmechanismus von Vitamin D bei Typ-2-Diabetes nicht nur durch die Regulierung des Plasmakalziumspiegels, der die Insulinsynthese und -sekretion reguliert, sondern auch durch eine direkte Wirkung auf die Funktion der Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse vermittelt wird. [40]

### 2.3.5. Neurologische Erkrankungen & Demenz

Die Forschung der letzten Jahre hat eine Rolle von Vitamin D im zentralen Nervensystem festgestellt. Das bei der Umwandlung von Calcidiol in Calcitriol relevante Enzym und der Vitamin-D-Rezeptor sind im gesamten menschlichen Gehirn zu finden. Aus der Erfahrung mit Tierversuchen scheint Vitamin D wichtig für die Entwicklung des Nervensystems, die Hochregulation neurotropher Faktoren, die Stabilisierung der mitochondrialen Funktion und die Antioxidation zu sein. [41]

Vitamin-D-Mangel wurde darüber hinaus bereits mit Demenz, Alzheimer und Schlaganfall (mit und ohne Demenzsymptome) sowie MRT-Indikatoren für zerebrovaskuläre Erkrankungen in Verbindung gebracht. Die Ergebnisse von Buell et al. und Annweiler et al. deuten auf eine mögliche gefäßschützende Rolle von Vitamin D hin. [42][43]

Es ist bereits bekannt, dass Vitamin D an der Neuroprotektion beteiligt ist und seine neuroprotektive Wirkung durch die Modulation der neuronalen Kalzium-Homöostase und der Produktion von Neurotrophinen ausübt. Auch der Einzelnukleotid Polymorphismus (SNP) im Vitamin-D-Rezeptor-Gen, der die Affinität von Vitamin D zu seinem Rezeptor beeinflussen kann, scheint mit neurodegenerativen Erkrankungen und neuronalen Schäden durch Veränderung der Vitamin-D-vermittelten Bahnen in Verbindung gebracht werden zu können. Gezen-Ak et al. fanden 2007 Hinweise auf einen solchen möglichen Zusammenhang zwischen Alzheimer-Demenz und Vitamin D. [44]

### 2.3.6. Atemwegserkrankungen

Höhere Vitamin-D-Konzentrationen wurden als ein schützendes, saisonales Werkzeug gegen die Grippe vorgeschlagen, und es gibt Indizien für Assoziationen mit anderen Atemwegsprozessen. Berry et al. haben 2011 die Beziehung des Vitamin-D-Status zu Atemwegsinfektionen und der Lungenfunktion untersucht. Dazu wurden Querschnittsdaten von 6789 Teilnehmern der landesweiten britischen Geburtskohorte von 1958 verwendet, für die Messungen von Vitamin D, der Lungenfunktion und Atemwegsinfektionen ab dem Alter von 45 Jahren verfügbar waren. In der Population wies die Prävalenz von Atemwegsinfektionen ein starkes saisonales Muster auf, das der Schwankung des Vitamin-D-Spiegels entgegengesetzt war. Jeder Anstieg des Vitamin-D-Spiegels um 4 ng/ml war mit einem um 7% geringeren Infektionsrisiko verbunden. Sie schlussfolgerten, dass der Vitamin-D-Status eine lineare Beziehung zu Atemwegsinfektionen und zur Lungenfunktion aufwies. [45]

### 2.3.7. Depressionen

Niedrige Vitamin-D-Spiegel und erhöhte Parathormon-Spiegel (PTH) wurden mit depressiven Symptomen bei Erwachsenen in verschiedenen klinischen Situationen in Verbindung gebracht. Die Daten bei allgemein gesunden, in der Gemeinschaft lebenden Personen sind nach wie vor nicht schlüssig. Lee et al. haben 2010 untersucht, ob Depressionen mit Vitamin D und/oder PTH bei einer Stichprobe von 3369 Männern mittleren und älteren Alters assoziiert waren und ob irgendwelche Assoziationen durch Lebensstil und Gesundheitsfaktoren erklärt werden konnten. Es gab keine unabhängige Assoziation zwischen PTH und Depression. Die Ergebnisse zeigten aber eine inverse Assoziation zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und Depression, die weitgehend unabhängig von verschiedenen Lebensstil- und Gesundheitsfaktoren war. [46]

Auch andere Publikationen kommen zu einem ähnlichen Schluss.

Milaneschi et al. postulierten 2010, dass ihre Ergebnisse nahelegen, dass Vitamin-D-Mangel ein Risikofaktor für die Entwicklung von depressiven Symptomen bei älteren Menschen sei. Die Stärke der prospektiven Assoziation sei bei Frauen höher als bei Männern. Das Verständnis des potentiellen Kausalweges zwischen Vitamin-D-Mangel und Depression erfordere aber noch weitere Forschung. [47]

Bereits zuvor folgerten 2010 die Autoren Jorde et al., dass eine Beziehung zwischen Vitamin-D-Spiegel und den Symptomen einer Depression zu bestehen scheine. Eine Supplementation mit hohen Dosen von Vitamin D scheine diese Symptome zu lindern, was auf einen möglichen kausalen Zusammenhang hindeute. [48]

### 2.3.8. Allergien

Die Jahreszeit der Geburt und die UV-B-Belastung wurden mit dem Auftreten von Lebensmittelallergien in Verbindung gebracht. Die Mengen an Vitamin D, die durch die UV-B-Exposition aus der Haut produziert werden, könnten diesen Zusammenhang widerspiegeln. Es ist bekannt, dass Vitamin D antimikrobielle Peptide induziert, die Darmflora schützt, die epitheliale Barriere des Darms verstärkt, die Aktivierung von Mastzellen und die IgE-Synthese aus B-Zellen unterdrückt und die Anzahl tolerogener dendritischer Zellen und IL-10-produzierender regulatorischer T-Zellen erhöht. Laut Matsui et al. habe sich gezeigt, dass ein Vitamin-D-Mangel die Sensibilisierung und die allergischen Symptome in einem murinen Modell einer Nahrungsmittelallergie verschlimmere. [49]

Auch Sharief et al. postulieren, dass ein Vitamin-D-Mangel mit einer höheren IgE-

Sensibilisierung bei Kindern und Jugendlichen verbunden ist. Weitere Forschung sei aber noch erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen. [50]

## 2.4. Referenzwerte für Vitamin D

Die Frage nach dem am besten geeigneten Grenzwert für einen Vitamin-D-Mangel ist in den letzten Jahrzehnten ein sehr kontrovers diskutiertes Thema. Viele Institutionen haben in den vergangenen zehn Jahren ihre Empfehlungen und Richtlinien mehrfach angepasst. [51][52][53][54][55]

Wichtig ist bei dieser Diskussion, zwischen den beiden Einheiten nmol/L und ng/ml zu unterscheiden und den Umrechnungsfaktor 2,5 von ng/ml in nmol/L zu beachten. Das bedeutet, 20 ng/ml entsprechen 50 nmol/L und 30 ng/ml entsprechen 75 nmol/L.

Das amerikanische Institute of Medicine (IOM) hat den Grenzwert für einen Vitamin-D-Mangel 2011 auf 20 ng/ml angehoben [56]. Deutsche Institutionen wie die Deutsche Gesellschaft für Ernährung und das Bundesinstitut für Risikobewertung setzen den Grenzwert bei 20 ng/ml (DGE) bzw. sogar nur 12 ng/ml (BfR) an [57][58].

Allerdings gibt es mittlerweile eine Vielzahl an international renommierten Wissenschaftlern, die sich für einen Grenzwert von mindestens 30 ng/ml aussprechen. Dies basiert auf neueren Studien der letzten 15 Jahre, bei denen sich ein Vitamin-D-Spiegel von mindestens 30 ng/ml als vorteilhaft herausgestellt hat.

So haben z. B. Holick et al. 2005 festgestellt, dass mehr als die Hälfte der nordamerikanischen Frauen einer Studie, die eine Therapie zur Behandlung oder Vorbeugung von Osteoporose erhalten, einen Vitamin-D-Mangel aufwiesen, was die Notwendigkeit einer verbesserten Aufklärung der Ärzte und der Öffentlichkeit über die Optimierung des Vitamin-D-Status in dieser Bevölkerungsgruppe unterstreiche. Dabei konnte ein sinkender Parathormon-Spiegel bei steigendem Vitamin-D-Spiegel beobachtet werden, welcher sich bei ca. 30 ng/ml asymptotisch einem Minimum annäherte und somit ebenfalls den Grenzwert 30 ng/ml unterstützte. [59]

Auch Priemel et al. vom UKE Hamburg kamen 2010 auf Basis von 675 Hamburgern zu der Schlussfolgerung, dass ein Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D- und dem Knochen-Status besteht und dass ein Vitamin-D-Spiegel von mindestens 30 ng/ml erforderlich ist, um eine intakte Skelettgesundheit zu garantieren. [60]

Die Endocrine Society der USA hat bereits im Jahr 2011 in ihren Leitlinien eine Gegenposition zum IOM veröffentlicht und einen Spiegel von mindestens 30 ng/ml gefordert [61]. Die gemeinnützige Forschungsorganisation GrassrootsHealth, die sich der Übertra-

gung von Informationen über Vitamin D aus der Forschung in die Praxis widmet, verfügt über ein Gremium von 48 Vitamin-D-Forschern aus der ganzen Welt, welche sich sogar auf einen optimalen Serum-Vitamin-D-Spiegel von 40-60 ng/ml (100-150 nmol/L) geeignet haben [62]. Auch das deutschsprachige gemeinnützige Projekt „Die SonnenAllianz“ unterstützt mit seinem Team an Wissenschaftlern ebenfalls einen Grenzwert von mindestens 30 ng/ml [63].

In einigen Studien wird dieser Grenzwert von 30 ng/ml bereits verwendet bzw. explizit gefordert, nachdem sich immer mehr Erkenntnisse in Studien finden, die einen sinnvollen Mindestwert von 30 ng/ml für eine verminderte Inzidenz von Osteoporose, optimale Skelettgesundheit und andere Indikationen feststellen. [64][65][66][59]

Manche Studien nutzen bis heute aber noch immer einen Grenzwert von 20 ng/ml. [67][68][69]

Eine Ursache für die Uneinigkeit könne nach Mitchell et al. auch an verschiedenen eingesetzten Messverfahren sowie der Ungenauigkeit des derzeitigen Standardmessverfahrens, welches auf der Messung von Antikörpern beruht, liegen [70][71]. Die genauesten Ergebnisse einer Bestimmung des 25-OH-Vitamin-D-Spiegels liefert die H-basierte Radioreceptor Assay (RRA)-Technologie mit vorgeschalteter Säulenchromatografie (HPLC) zur Vorreinigung sowie massenspektrometrische Verfahren, die einer HPLC nachgeschaltet werden (LC-MS-MS). Diese Verfahren sind jedoch teuer und aufwendig und können daher nicht flächenmäßig eingesetzt werden [72][71]. Daher werden für die Routine immunologische Verfahren entwickelt, die automatisiert und kostengünstig durchgeführt werden können. Allerdings gibt es bei immunologischen Methoden eine höhere Fehleranfälligkeit, da auch eine unspezifische Reaktion stattfindet und so der wahre Wert über- und unterschätzt werden kann [73][71].

Aus den genannten Gründen wird in dieser Arbeit ebenfalls der Grenzwert für einen 25-OH-Vitamin-D-Mangel auf 30 ng/ml festgelegt. Um darüber hinaus detailliertere Informationen zu den konkreten Vitamin-D-Werten zu erhalten, werden über den allgemeinen Mangelzustand hinaus verschiedene Bereiche des Vitamin-D-Spiegels analysiert. Der Bereich zwischen 20 und 30 ng/ml wird dabei als leichte Vitamin-D-Insuffizienz bezeichnet, der Bereich zwischen 10 und 20 ng/ml als mittelgradiger Vitamin-D-Mangel und der Bereich unter 10 ng/ml als schwerer Vitamin-D-Mangel.

Der Begriff Vitamin D wird in dieser Arbeit synonym für 25-OH-Vitamin-D verwendet. Dies schließt Variationen wie „Vitamin-D-Mangel“ u. ä. ein. Insbesondere wird der Begriff Vitamin-D-Mangel als Sammelbegriff für die drei verschiedenen Bereiche bei 25-OH-Vitamin-D-Spiegeln von unter 30 ng/ml verwendet.

Eine "Überdosierung" mit Vitamin D ist durch den Anstieg des Serum-Calcium-Spiegels auf schädliche Werte definiert. Eine Gefahr ist mit einem stark erhöhten Vitamin-D-Spiegel ohne gleichzeitigen Anstieg des Serum-Calcium-Spiegels nicht verbunden.

## 2.5. Epidemiologische Studien zu Vitamin D

### 2.5.1. Longitudinale Studien zur Entwicklung des Vitamin-D-Status weltweit und in Deutschland

Vitamin-D-Tests und die Verwendung von Vitamin-D-Zusätzen haben in den letzten Jahren erheblich zugenommen. Gegenwärtig ist die Rolle der Vitamin-D-Supplementierung sowie die optimale Vitamin-D-Dosis und der optimale Vitamin-D-Status Gegenstand von Debatten, da manche große interventionellen Studien keinen klaren Nutzen nachweisen konnten. Dies kann jedoch häufig auf Einschränkungen im Studiendesign zurückgeführt werden, da die meisten Studien die grundlegenden Anforderungen einer Nährstoff-Interventionsstudie nicht erfüllen, einschließlich einer bereits mit ausreichend Vitamin D versorgten Populationen, zu kleiner Stichprobengrößen und inkonsistenter Interventionsmethoden hinsichtlich Dosis, Frequenz der Einnahme und verwendeter Vitamin-D-Metaboliten.

In dem Review von Amrein et al. kamen die Autoren zu dem Schluss, dass ein schwerer Vitamin-D-Mangel mit einer 25(OH)D-Konzentration unter 12 ng/ml das Risiko von Sterblichkeit, Infektionen und vielen anderen Krankheiten dramatisch erhöhe und nach Möglichkeit vermieden werden sollte. Die Daten über einen Nutzen für die Mortalität und die Prävention von Infektionen, zumindest bei stark defizitären Personen, schienen überzeugend. Vitamin D sei allerdings eindeutig kein Allheilmittel und sei höchstwahrscheinlich nur bei einem Mangel wirksam. Angesichts seiner seltenen Nebenwirkungen und seiner relativ großen Sicherheitsspanne könne es eine wichtige, kostengünstige und sichere adjuvante Therapie für viele Krankheiten sein, aber zukünftige große und gut konzipierte Studien müssten dies weiter untersuchen. Eine weltweite Intervention des öffentlichen Gesundheitswesens, die eine Vitamin-D-Supplementierung bei bestimmten Risikogruppen und eine systematische Vitamin-D-Lebensmittelanreicherung zur Vermeidung eines schweren Vitamin-D-Mangels einschließt, scheine wichtig zu sein. [74]

Anfang 2000 zeigte sich ein Vitamin-D-Mangel in mehreren Ländern, darunter den USA. Studien mit dem Ziel, den Vitamin-D-Stoffwechsel zu untersuchen, haben einen erhöhten Bedarf an Vitamin D festgestellt und ein gesteigertes öffentliches Interesse an

Vitamin D erzeugt. Im Rahmen einer Studie an der Mayo Clinic wurde unter anderem der Verlauf des Vitamin-D-Spiegels in der Population der USA basierend auf über 5 Millionen Daten innerhalb von 10 Jahren zwischen Februar 2007 und Februar 2017 in den Mayo Medical Laboratories analysiert. Am Ende des Sommers 2006 hatten 4,3% der Patienten einen schweren Vitamin-D-Mangel. Am Ende des Winters 2007 wiesen 8,5% einen schweren Vitamin-D-Mangel auf. Nach 10 Jahren betrug der Anteil am Ende des Sommers nur noch 0,2% und am Ende des Winters 3,1%. Auch der Anteil der Patienten mit einem Vitamin-D-Spiegel zwischen 10 und 24 ng/ml hat sich über die 10 Jahre kontinuierlich verringert. Der Anteil an Patienten mit einem Vitamin-D-Spiegel zwischen 25 und 80 ng/ml ist hingegen nach 10 Jahren von 72,5% auf 82,4% am Ende des Sommers und von 60,6% auf 72,9% am Ende des Winters angestiegen. Seit 2012 ist der Anteil an Patienten mit über 80 ng/ml kontinuierlich gestiegen. Über die letzten 10 Jahre hat sich die Vitamin-D-Versorgung in den USA also insgesamt signifikant verbessert. [75]

Im Rahmen der 1996 initiierten prospektiven Kohortenstudie „Study of Women’s Health Across the Nation“ (SWAN) haben Mitchell et al. den Vitamin-D-Spiegel von 1585 Frauen im Alter zwischen 42 und 52 Jahren untersucht, die mindestens zu zwei Zeitpunkten (1998-2000 und 2009-2011) an der SWAN teilgenommen haben. Der mittlere Vitamin-D-Spiegel stieg von 1998-2000 bis 2009-2011 von 21,52 auf 28,0 ng/ml und die Prävalenz eines Vitamin-D-Spiegels von unter 12 ng/ml sank von 20,4% auf 9,7%. Die Veränderungen zwischen den verschiedenen Untergruppen waren ähnlich. Der Anteil der Frauen, die eine Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln angaben, stieg von 40,8% auf 67,1% und der Anstieg des Vitamin D-Spiegels war bei dieser Untergruppe signifikant höher. Dabei ist anzumerken, dass dies ein überdurchschnittlich hoher Anteil an Patienten mit Einnahme von Vitamin-D-Supplementen ist. Bei den dunkelhäutigen Frauen ohne Supplementation von Vitamin D hatten 46% einen Vitamin-D-Spiegel von unter 12 ng/ml, während es bei allen Frauen der gleichen Untergruppe nur 23% waren. [70]

Bis zur Studie von Park et al. 2018 gab es keine Studie, die über den Trend des Vitamin-D-Status in Asien berichtet hatte. In ihrer Beobachtungsstudie wurde der Trend des Vitamin-D-Status in Südkorea untersucht, und zwar auf der Grundlage einer repräsentativen nationalen Datenbank, die aus den nationalen Gesundheits- und Ernährungsuntersuchungserhebungen Koreas (KNHANES), die von 2008 bis 2014 durchgeführt wurden, gewonnen wurde. Insgesamt wurden 39.759 Patienten in die Endanalysen einbezogen. Der durchschnittliche Gesamtserumspiegel von 25 (OH)D betrug 18,28 ng/ml bei Männern und 16,36 ng/ml bei Frauen in den Jahren 2008 bis 2014. Von 2008 bis 2014 gab es einen signifikanten Trend zu niedrigeren Vitamin-D-Werten bei Männern

um -0,5 (-0,6 bis -0,36) ng/ml pro Jahr und bei Frauen um -0,28 (-0,36 bis -0,16) ng/ml pro Jahr. Der durchschnittliche Vitamin-D-Spiegel im Jahr 2008 betrug 21,2 ng/ml bei Männern und 18,3 ng/ml bei Frauen. Im Jahr 2014 sank er auf 17,3 ng/ml bei Männern und 15,7 ng/ml bei Frauen. Ein Vitamin-D-Mangel wurde als der Vitamin-D-Spiegel von  $<20$  ng/ml definiert und bei 65,7% der Männer und 76,7% der Frauen in der Gesamtbevölkerung festgestellt. Es wurde auch ein signifikant zunehmender Trend eines Vitamin-D-Mangels beobachtet. Die Prävalenz des Vitamin-D-Mangels lag 2008 bei 51,8% der Männer und 68,2% der Frauen, stieg aber 2014 auf 75,2% bzw. 82,5% an. Die Resultate zeigten, dass sich der Vitamin-D-Status bei den Südkoreanern verschlechtert. Zur Verbesserung des Vitamin-D-Status in Südkorea seien umfangreichere und proaktivere Maßnahmen erforderlich. [76]

Im Jahr 1998 hatten über 50% der Erwachsenen in Deutschland einen mittelgradigen oder schweren Vitamin-D-Mangel. Die vom Robert-Koch-Institut in Auftrag gegebene „German Health Interview and Examination Survey for Adults“ (DEGS1) hat den Vitamin-D-Status in den Jahren 2008 bis 2011 analysiert. Dafür wurden 6995 Personen zwischen 18 und 79 Jahren untersucht. Der mittlere Vitamin-D-Spiegel betrug 18,24 ng/ml ohne signifikante Geschlechtsunterschiede ( $p = 0,47$ ). 26,6% der Probanden hatten eine leichte Vitamin-D-Insuffizienz, 61,6% der Probanden einen mittelgradigen oder schweren Vitamin-D-Mangel und 30,2% einen Vitamin-D-Spiegel unter 12 ng/ml. Die saisonale Schwankung bewirkte bei der Hälfte der Probanden im Sommer Werte von über 20 ng/ml und bei 25% der Probanden im Winter einen Vitamin-D-Spiegel von unter 12 ng/ml. Ein signifikanter Breitengradient wurde im Herbst bei Männern und im Winter bei Frauen beobachtet. Während 6% der Frauen Vitamin-D-Supplemente nahmen, waren es nur 1% der Männer. [77]

In Norddeutschland ist aufgrund des nördlichen Breitengrades eine verringerte Bildung von Vitamin D durch Sonneneinstrahlung im Vergleich zum Rest von Deutschland möglich. In der Studie von Kramer et al. wurde daher die Prävalenz des Vitamin-D-Mangels in Norddeutschland untersucht. Dazu wurden über 98.000 Menschen aus Norddeutschland im Zeitraum 2008 bis 2011 retrospektiv nach Alter, Geschlecht und Jahreszeit analysiert. Es war bei allen Altersgruppen ein Vitamin-D-Mangel bei beiden Geschlechtern zu beobachten. Bei 25% der Jugendlichen und jungen Erwachsenen wurde ein schwerer Vitamin-D-Mangel festgestellt. Im gesamten Zeitraum wiesen 80-85% aller Probanden einen Vitamin-D-Mangel auf. Nur 2,12% der Probanden hatten einen Vitamin-D-Spiegel von über 50 ng/ml und 0,008% über 150 ng/ml. In den sonnenarmen Monaten war der Vitamin-D-Mangel besonders ausgeprägt. Mehr als 30% der Probanden hatten in den

Monaten Januar bis April einen schweren Vitamin-D-Mangel. Der Vitamin-D-Spiegel wurde bei mehr Frauen als Männern und überwiegend im Alter 50 bis 80 Jahre gemessen. [78]

Vitamin D ist auch eine Schlüsselkomponente für das Wachstum und die Entwicklung von Kindern und Jugendlichen und beeinflusst eine Vielzahl von Funktionen. Im Jahr 2012 haben die Ernährungsgesellschaften der D-A-CH (Deutschland, Österreich, Schweiz) ihre Empfehlungen für die Vitamin-D-Zufuhr von 200 IE auf 800 IE pro Tag vervierfacht. Kunz et al. haben in einer 6-Jahres-Studie (Januar 2009 bis Dezember 2014) untersucht, ob die neuen Empfehlungen für eine erhöhte Vitamin-D-Zufuhr den hochgradig verbreiteten Vitamin-D-Mangelstatus bei deutschen Kindern und Jugendlichen verbessern. Dazu wurden gesunde Kinder und Jugendliche ( $n = 1929$ , 1-17 Jahre, 46,9% weiblich) in Mülheim an der Ruhr rekrutiert, die eine pädiatrische Gruppenpraxis (KIDS4.0) aufsuchten. Die zusammengefassten medianen Vitamin-D-Spiegel zwischen den beiden Zeiträumen 2009-2012 und 2013-2014 nach Erhöhung der Empfehlungen für die Vitamin-D-Aufnahme zeigten keinen signifikanten Unterschied (17,0 versus 16,8 ng/ml). Die Autoren kamen daher zu den Schlussfolgerungen, dass die erhöhten D-A-CH-Empfehlungen für die Vitamin-D-Zufuhr keinen Einfluss auf den Vitamin-D-Spiegel bei Kindern und Jugendlichen hatten und dass sich die Prävalenz des Vitamin-D-Mangels im Vergleich zu früheren Studien nicht verändert hat. [79]

Auch die Studie von Bergmann et al. aus dem Jahr 2015 kommt zu einem ähnlichen Ergebnis in Hinsicht auf die Problematik eines Vitamin-D-Mangels bei Kindern und Jugendlichen. Im Zeitraum Mai 2003 bis Mai 2006 wurden 17.641 Teilnehmer bei der Deutschen Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) untersucht und die Daten auf Assoziationen mit ausgewählten physischen, psychischen und sozialen Gesundheitsindikatoren analysiert. In den ersten 3 Lebensjahren waren Verletzungen, Infektionen, Entwicklungsverzögerung, Schlafprobleme und allgemein schlechtere Gesundheit signifikant ( $p < 0,01$ ) mit niedrigen Vitamin-D-Spiegeln assoziiert. Bei Jugendlichen waren Psoriasis, Schlafprobleme, schlechtere Gesundheit, verzögerte Entwicklung, schlechtere Schulleistungen, emotionale und Verhaltensprobleme, geringere Lebensqualität und erhöhte kardiovaskuläre Risikofaktoren signifikant ( $p < 0,01$ ) häufiger, wenn der Vitamin-D-Spiegel unter 28 ng/ml lag. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Vitamin D in der täglichen Praxis mehr Beachtung finden sollte und bei Bedarf eine Nahrungsergänzung verabreicht werden müsse. Eine Grundversorgung der Bevölkerung mit Vitamin D solle erwogen werden. [80]

Ältere Menschen produzieren in ihrer Haut weniger Vitamin D als jüngere Menschen

und verbringen gleichzeitig weniger Zeit im Freien an der Sonne. Daher haben sie ein höheres Risiko für einen Vitamin-D-Mangel. Schilling et al. haben im Zeitraum von Juli 2009 bis März 2011 insgesamt 1578 ältere Menschen nach Aufnahme in einer geriatrischen Rehabilitationsklinik in Trier untersucht. 72% waren weiblich und die Probanden hatten insgesamt ein durchschnittliches Alter von 82 Jahren. Ein mittelgradiger Vitamin-D-Mangel wurde bei 22% der Patienten festgestellt, bei weiteren 67% wurde ein schwerer Mangel festgestellt. Nur 4% der Probanden wiesen Werte ohne einen Vitamin-D-Mangel auf, keiner hatte einen Vitamin-D-Spiegel über 100 ng/mL. Der mittlere Vitamin-D-Spiegel betrug bei Männern und Frauen jeweils 10,2 ng/ml (SD insgesamt 8,6 ng/ml), unter 60 Jahren 13,84 ng/ml und in den Altersgruppen 61-70, 71-80, 81-90 sowie über 90 Jahre zwischen 8,63 und 10,48 ng/ml. Die saisonale Schwankung war sehr gering. Im Winter wurden mittlere Vitamin-D-Spiegel von 10,3 und 9,29 ng/ml bestimmt, im Sommer 10,9 und 10,7 ng/ml. [81]

### 2.5.2. Studien zur jahreszeitlichen Schwankung des Vitamin-D-Status

Es wird angenommen, dass ein Vitamin-D-Mangel bei der Saisonalität von zahlreichen Krankheiten und winterlichen Infekten eine Rolle spielt. Um die Hypothesen über die Zusammenhänge zwischen Vitamin D und saisonalen Krankheiten zu verfeinern, sind gute Schätzungen der Saisonalität von Serum-Vitamin D notwendig.

Kasahara et al. haben daher 2013 versucht, die saisonale Schwankung des Vitamin-D-Status in den USA quantitativ zu beschreiben. Dazu wurde eine statistische Analyse mit wöchentlicher Zeitauflösung im Vergleich zu den bereits in der Literatur vorhandenen vierteljährlichen Schätzungen (Winter/Frühling/Sommer/Herbst) durchgeführt, die auf über 287 aufeinander folgenden Wochen und 3,44 Millionen Serumproben aus den USA basierte. In den USA folgt der Vitamin-D-Spiegel einem verzögerten Muster im Vergleich zu den astronomischen Jahreszeiten, wobei der Höhepunkt im Spätsommer (August) und der Tiefpunkt im Spätwinter (Februar) erreicht wird. [82]

Klenk et al. haben zwischen März 2009 und April 2010 den Vitamin-D-Spiegel bei 1418 Probanden über 65 Jahren (56,7% männlich) ohne bekannte Vitamin-D-Supplementation untersucht. Der niedrigste mittlere Vitamin-D-Spiegel war im März mit 15,4 ng/ml (SD 6,56 ng/ml) und der höchste im August mit 25,6 ng/ml (SD 6,59 ng/ml) zu beobachten. Im März hatten 78,7% einen schweren oder mittelgradigen Vitamin-D-Mangel, weitere 19,2% eine leichte Vitamin-D-Insuffizienz und nur 1,9% waren ausreichend versorgt.

Im August hatten 16,1% einen schweren oder mittelgradigen Vitamin-D-Mangel, weitere 63,4% eine leichte Vitamin-D-Insuffizienz und 20,5% waren ausreichend versorgt. Im Vergleich zu den durchschnittlichen Sonnenstunden und Globalstrahlung war die saisonale Entwicklung zwei Monate zeitversetzt zum Vitamin-D-Spiegel. [83]

### 2.5.3. Studien zum Zusammenhang zwischen einer Hypercalcämie und Vitamin-D-Status

Jeder Nutzen von Vitamin D muss gegen das Risiko der Toxizität, die durch Hypercalcämie gekennzeichnet ist, abgewogen werden. Eine tägliche, kurze Exposition eines großen Teils der Haut in der Sonne versorgt Erwachsene mit einer sicheren, physiologischen Menge an Vitamin D (je nach Jahreszeit und Breitengrad), die im Sommer in Deutschland einer oralen Einnahme von etwa 10.000 IE Vitamin D pro Tag entspricht, wobei der Vitamin-D-Spiegel je nach Körpergewicht auf Werte von 70-100 ng/ml ansteigt. Die inkrementelle Zufuhr von 100 IE pro Tag erhöht den Vitamin-D-Spiegel um etwa 1 ng/ml, sofern sich der Ausgangswert unter 60 ng/ml befindet. Hohe Dosen von Vitamin D können zu einer Hypercalcämie führen, sobald der Vitamin-D-Spiegel weit über 150 ng/ml liegt. Der physiologische Puffer für die Sicherheit von Vitamin D ist die Fähigkeit des Plasma-Vitamin-D-Rezeptorproteins, die Gesamtheit des zirkulierenden 25(OH)-Vitamin-D und 1,25-Dihydroxyvitamin-D zu binden. Eine Hypercalcämie tritt auf, wenn die Konzentration im Serum unangemessen hoch ist, weil Vitamin D und seine anderen Metaboliten 1,25(OH)<sub>2</sub>D aus dem Vitamin-D-bindenden Protein verdrängt haben. Laut Vieth zeigen Beweise aus klinischen Studien mit großer Sicherheit, dass eine längere Einnahme von 10.000 IE Vitamin D pro Tag bei Erwachsenen kein Risiko für negative Auswirkungen darstellt, selbst wenn dies zu einem hohen physiologischen Vitamin-D-Spiegel führe. [84]

Vitamin D kann bei verschiedenen Erkrankungen, darunter auch bei Multipler Sklerose, ein enormes therapeutisches Potenzial haben. Um die Verträglichkeit, die keine Hypercalcämie verursacht, zu untersuchen, haben Kimball et al. 2007 eine Studie durchgeführt, in der sie die Reaktion des Calcium-Spiegels auf spezifische Vitamin-D-Spiegel charakterisieren. Dazu erhielten in einem 28-Wochen-Protokoll 12 Patienten in einer aktiven Phase der Multiplen Sklerose 1200 mg elementares Calcium pro Tag zusammen mit progressiv ansteigenden Dosen von Vitamin D in Höhe von 28.000 bis 280.000 IE pro Woche. Der mittlere Vitamin-D-Spiegel betrug anfänglich 31,2 ng/ml und stieg auf 154,4 ng/ml ( $p < 0,001$ ). Der Calcium-Spiegel und das Verhältnis von Calcium zu Kreatinin im

Urin stiegen bei keinem der Teilnehmer in den Mittelwerten an und überschritten nicht die Referenzwerte (2,1-2,6 mmol/l). Die Leberenzyme, das Serumkreatinin, die Elektrolyte, das Serumprotein und das Parathormon änderten sich bei wiederholten Messungen nicht, obwohl das Parathormon signifikant abnahm. Das Fortschreiten und die Aktivität der Krankheit wurden nicht beeinflusst, aber die Anzahl der Läsionen pro Patient sank von einem anfänglichen Mittelwert von 1,75 auf den Mittelwert am Ende der Studie von 0,83 ( $p = 0,03$ ). Die Vitamin-D-Spiegel der Patienten erreichten das Doppelte des in der Studie definierten oberen physiologischen Bereichs, ohne eine Hypercalcämie oder Hypercalcurie auszulösen. Die Daten unterstützten die Durchführbarkeit pharmakologischer Dosen von Vitamin D für die klinische Forschung und lieferten objektive Beweise dafür, dass die Vitamin-D-Zufuhr über die derzeitige Obergrenze weit hinaus sicher sei. [85]

Bei Tuberkulose, Sarkoidose und Tumoren kann eine Hypercalcämie auftreten. Sie ist Folge der Aktivität der ektopischen 25(OH)D-1-Hydroxylase (CYP27B1), die in Makrophagen oder Tumorzellen exprimiert wird, und der Bildung von übermäßigen Mengen von 1,25(OH)2D (Calcitriol). Laut Tebben et al. haben jüngste Arbeiten eine neue Ursache für eine nicht PTH-vermittelte Hypercalcämie identifiziert, die auftritt, wenn der Abbau von 1,25(OH)2D infolge von Mutationen der 1,25(OH)2D-24-Hydroxylase-Cytochrom P450 (CYP24A1) beeinträchtigt ist. Patienten mit biallelischen und in einigen Fällen monoallelen Mutationen des CYP24A1-Gens weisen erhöhte Calciumkonzentrationen im Serum auf, die mit erhöhten 1,25(OH)2D-Serumkonzentrationen, unterdrückten PTH-Konzentrationen, Hypercalciurie, Nephrocalcinose, Nephrolithiasis und gelegentlich einer verringerten Knochendichte assoziiert sind. Interessant sei, dass erstmalige Calcium-Nierensteinbildner einen erhöhten 1,25(OH)2D-Wert und Hinweise auf einen gestörten 24-Hydroxylase-vermittelten 1,25(OH)2D-Abbau aufweisen. [86][87]

## 3. Material & Methoden

Es erfolgt eine retrospektive deskriptive und statistische Signifikanz-Analyse der gemessenen Vitamin-D-Spiegel und Calcium-Spiegel der Jahre 2007 bis 2019 von drei unabhängigen Einsendelaboren und einem praktizierenden Allgemeinmediziner. Um den Einfluss des Alters, des Geschlechts und des Monats der Blutentnahme auf den Vitamin-D-Status feststellen zu können, wurden diese erhobenen Parameter in die Analysen eingebracht.

### 3.1. Patientenkollektive

#### 3.1.1. MVZ Dr. med. Riegel GmbH

Die MVZ Dr. med. Riegel GmbH ist ein unabhängiges Einsendelabor. Dort wurden im Zeitraum zwischen Januar 2007 und Dezember 2017 Proben von insgesamt 345.428 Patienten im Alter zwischen wenigen Tagen und 100 Jahren analysiert, um den Spiegel von 25-OH-Vitamin-D zu messen. Davon wurde bei 92.028 Proben auch der Calcium-Spiegel gemessen. Darüber hinaus wurden bei einigen Proben auch 1,25-OH-Vitamin-D und Parathormon bestimmt. Über die Patienten sind Alter, Geschlecht, Zeitpunkt der Blutentnahme, Status einer Schwangerschaft und anonymisierte Patientenummer bekannt.

Das Labor hat insgesamt 2954 Einsender. Die einsendenden Ärzte stammen aus mehr als zehn verschiedenen Fachrichtungen, wobei der überwiegende Anteil Ärzte der Inneren Medizin und Allgemeinmedizin sind. Bei einem Teil der Patienten wurde der Vitamin-D-Spiegel im Rahmen eines sogenannten Check-Up gemessen, also bei Patienten ohne spezielle Indikation.

Die Vitamin-D-Bestimmung wurde im gesamten Zeitraum mittels des Geräts LIAISON durchgeführt.

In dieser Arbeit wird diese Kohorte mit MVZ Riegel bezeichnet.

### 3.1.2. GANZIMMUN Diagnostics AG

Das Labor GANZIMMUN Diagnostics AG zählt zu Europas führenden Laboren für präventive und komplementäre Medizin und führt momentan ca. 10.000 aktive Einsender.

Dort wurden im Zeitraum zwischen Januar 2008 und August 2019 Proben von insgesamt 779.985 Patienten im Alter zwischen wenigen Tagen und 100 Jahren analysiert, um den Spiegel von 25-OH-Vitamin-D zu messen. Davon wurde bei 153.474 Proben auch der Calcium-Spiegel gemessen. Darüber hinaus wurden bei einigen Proben auch 1,25-OH-Vitamin-D und Parathormon bestimmt. Über die Patienten sind Alter, Geschlecht und Zeitpunkt der Blutentnahme bekannt.

Die Fachrichtungen der Einsender sind breit gefächert. In den Anfangsjahren des Labors waren naturheilkundlich ausgerichtete Mediziner und Heilpraktiker bevorzugte Zielgruppe des Unternehmens. In den letzten 10 Jahren hat sich die Einsenderschaft deutlich erweitert, zunehmend haben auch viele schulmedizinisch ausgerichtete Allgemeinmediziner, Hausarztpraxen, aber auch Fachärzte und Kliniken die Analysen genutzt. Aufgrund der vielen Speziallabore mit modernen und kostenaufwändigen Analyseverfahren (HPLC, ICP, LC/MS, Immunologie) wird auch viel Spezialdiagnostik angeboten, die von allen Gruppen an Medizinern und Heilpraktikern gerne angenommen wird.

Die Indikationen für eine Vitamin D-Bestimmung durch die Einsender konnten nicht spezifiziert werden, da entsprechende Angaben keine Pflichtangaben bei einer Einsendung darstellen. Allerdings deutete sich bei Kundengesprächen an, dass es sich bei einer Vielzahl von Einsendungen um Check-Ups handelt, insbesondere im Zusammenhang mit Fatigue-Symptomen und Infektanfälligkeit. Da umfangreiche Profile zur Mikronährstoff-Analytik mit dem quantitativen Nachweis von verschiedenen Spurenelementen und Vitaminen angeboten werden, erfolgen viele Anforderungen des Vitamin-D-Spiegels auch im Rahmen dieser Profile.

Bis einschließlich zum Jahr 2013 wurde die Vitamin D-Bestimmung mittels ELISA (Kit von der Firma Immundiagnostik AG) durchgeführt. Aufgrund stark zunehmender Probenzahlen wurde die quantitative Vitamin D-Bestimmung im Laufe des Jahres 2014 automatisiert. Seitdem wird die Analyse mit dem LIAISON<sup>®</sup> XL durchgeführt.

In dieser Arbeit wird diese Kohorte mit GANZIMMUN bezeichnet.

### 3.1.3. SYNLAB Holding Deutschland GmbH

Die SYNLAB Holding Deutschland GmbH ist ein Anbieter für human- und veterinärmedizinische Labordienstleistungen sowie für Umweltanalysen, der 2015 aus dem Zusam-

menschluss der beiden Labordienstleister Labco und Synlab hervorging.

Dort wurden im Zeitraum zwischen Januar 2013 und Dezember 2018 Proben von insgesamt 877.154 Patienten im Alter zwischen wenigen Tagen und 100 Jahren analysiert, um den Spiegel von 25-OH-Vitamin-D zu messen. Davon wurde bei 134.522 Proben auch der Calcium-Spiegel gemessen. Darüber hinaus wurden bei einigen Proben auch 1,25-OH-Vitamin-D und Parathormon bestimmt. Über die Patienten sind Alter, Geschlecht, Zeitpunkt der Blutentnahme und Status einer Schwangerschaft bekannt.

Die Vitamin-D-Bestimmung wurde im gesamten Zeitraum mittels des Geräts LIAISON<sup>®</sup> durchgeführt.

In dieser Arbeit wird diese Kohorte mit SYNLAB bezeichnet.

#### 3.1.4. Dr. med. Raimund von Helden

Dr. med. Raimund von Helden ist Allgemeinarzt und Diabetologe in Gemeinschaftspraxis und einer der wichtigen, engagierten Vitamin D-Experten in Deutschland.

Von dieser Kohorte wurden im Zeitraum zwischen Januar 2008 und Oktober 2018 bei insgesamt 5.999 Patienten im Alter zwischen wenigen Tagen und 100 Jahren der 25-OH-Vitamin-D-Spiegel bestimmt. Über die Patienten sind Alter, Geschlecht und Zeitpunkt der Blutentnahme bekannt. Informationen über die Calcium-Spiegel sind nicht bekannt, da Dr. von Helden diese in einem anderen Labor messen lässt.

Die Vitamin-D-Bestimmung wurde vom Einsendelabor Bioscientia Institut für Medizinische Diagnostik GmbH durchgeführt. Dabei wurde bis Ende 2012 das Messverfahren mittels des LIAISON<sup>®</sup> genutzt. Seit dem 18.12.2012 wurde stattdessen der LIAISON<sup>®</sup> XL verwendet.

In dieser Arbeit wird diese Kohorte mit Dr. von Helden bezeichnet.

## 3.2. Ausschlusskriterien

Endgültig in die Auswertung eingeschlossen wurden Patienten, welche die nachfolgenden Kriterien erfüllten:

- Der 25-OH-Vitamin-D-Spiegel konnte erfolgreich bestimmt werden.
- Der Patient oder die Patientin war höchstens 100 Jahre alt.
- Das Entnahmedatum der Probe lag zwischen dem 01. Januar 2007 und dem 31. Dezember 2019, unabhängig vom Eingangsdatum im Labor.

### 3.3. Datenakquisition

Alle in dieser Masterarbeit verarbeiteten Vitamin-D-Werte wurden von oben beschriebenen Laboren erhoben und erfolgten auf Basis der Messverfahren LIAISON<sup>®</sup>, LIASION<sup>®</sup> XL und ELISA, die im Folgenden näher beschrieben werden.

#### 3.3.1. LIASION<sup>®</sup> Messverfahren

Der LIASION<sup>®</sup> 25-OH-Vitamin-D Assay ist ein direkter, kompetitiver Chemilumineszenz Immunoassay (CLIA) der Firma DiaSorin Inc., Stillwater, USA, zur quantitativen Bestimmung des gesamten 25-OH-Vitamin-D im Serum. Während der ersten Inkubation wird 25-OH-Vitamin-D von seinem Bindungsprotein dissoziiert und an den spezifische Antikörper auf der festen Phase gebunden. Nach 10 Minuten wird der Tracer (Vitamin D in Verbindung mit einem Isoluminol-Derivat) hinzugefügt. Nach einer zweiten 10-minütigen Inkubation wird das ungebundene Material mit einem Spülzyklus entfernt. Anschließend werden die Starterreagenzien zugegeben, um eine Blitz-Chemilumineszenz-Reaktion zu initiieren. Das Lichtsignal wird von einem Photomultiplikator als relative Lichteinheiten (RLU) gemessen und ist umgekehrt proportional zur Konzentration von 25-OH-Vitamin-D in Kalibratoren, Kontrollen oder Proben.

Die Messung kann in humanem Serum, EDTA-Plasma oder Lithium-Heparin-Plasma durchgeführt werden. Die Zentrifugierung sollte so schnell wie möglich nach Eintritt der Gerinnung des Serums bzw. im Fall von Plasma nach der Blutentnahme erfolgen. Die Zentrifugierung wird für 10 Minuten bei 3500 U/min durchgeführt. Bei hämolytischen sowie lipämischen Proben können Störungen des Testablaufs auftreten. Es werden mindestens 250  $\mu$ l Serum benötigt. Die Proben sind bei 2-8 Grad Celsius 5 Tage stabil.

Die gemessenen 25-OH-Vitamin-D-Spiegel liegen zwischen 4 und 160 ng/ml. Alle Werte darunter oder darüber liegen außerhalb des Messbereichs und werden nur als größer oder kleiner klassifiziert.

#### 3.3.2. LIAISON<sup>®</sup> XL Messverfahren

LIAISON<sup>®</sup> XL ist ein vollautomatischer Chemilumineszenz-Analysator, der die komplette Probenverarbeitung durchführt. LIAISON<sup>®</sup> XL verwendet dabei eine „Flash“-Chemilumineszenz-Technologie (CLIA) mit paramagnetischer Mikropartikel-Festphase. Dieselbe Technologie wird auch beim LIAISON<sup>®</sup>-Analysator verwendet und bietet eine perfekte Kompatibilität zwischen den Systemen.

Der Reagenzienbereich ist temperaturgesteuert. Die Ladebucht für Reagenzien ermöglicht die kontinuierliche Beladung des LIAISON<sup>®</sup> XL-Systems mit Integralen oder Zusatzreagenzien. Zur Verdeutlichung zeigt eine LED unter jeder Bahn den jeweiligen Verwendungsstatus an. Bis zu 25 Integrale und bis zu 4 Hilfsreagenzien können gleichzeitig geladen werden. Integrale können direkt in eine der 25 Bahnen gemäß den Spezifikationen des LIAISON<sup>®</sup> XL geladen werden, wobei bei Bedarf mehrere desselben Integrals gleichzeitig im Reagenzbereich vorhanden sein können.

Reagenzintegrale werden mit einer „Quick Release“-Funktion verwaltet und vom System freigegeben, sobald der angeforderte Prozess abgeschlossen ist. Starter-Reagenzien, die für die Einleitung der Chemilumineszenz-Reaktion verantwortlich sind, sind in einem speziellen Bereich an Bord verfügbar, werden kontinuierlich überwacht (Chargennummer, verfügbare Menge) und ermöglichen eine kontinuierliche Beladung.

### 3.3.3. ELISA Messverfahren

Der 25-OH-Vitamin-D-(Total-)ELISA der Firma Immundiagnostik AG ist ein Enzymimmunoassay zur quantitativen in-vitro-diagnostischen Messung des Gesamt-25-OH-Vitamins D (Vitamin D2 / D3) in Serum oder Plasma.

Die Messung kann in humanem Serum, EDTA-Plasma, Lithium-Heparin-Plasma oder Citrat-Plasma durchgeführt werden. Die Zentrifugierung sollte so schnell wie möglich nach Eintritt der Gerinnung des Serums bzw. im Fall von Plasma nach der Blutentnahme erfolgen. Die Zentrifugierung wird für 10 Minuten bei 3500 U/min durchgeführt. Es werden mindestens 50  $\mu$ l Serum benötigt. Die Gesamtzeit des Tests beträgt weniger als 2 Stunden.

Der dynamische Bereich beträgt 3,22 - 120 ng/ml. Alle Werte darunter oder darüber liegen außerhalb des Messbereichs und werden nur als größer oder kleiner klassifiziert. Die Spezifität des Tests beträgt 99,5% bei 25-OH-Vitamin D3 und 97,4% bei 25-OH-Vitamin D2. Die mittlere Genauigkeit des Inter-Assays beträgt 7,13%. Die mittlere Intra-Assay-Präzision beträgt 3,7%.

## 3.4. Statistische Auswertung

In dieser Arbeit wurde eine explorative Datenanalyse unter Einbeziehung zahlreicher Faktoren (Jahr und Monat der Blutprobe, Alter und Geschlecht des Patienten) durchgeführt, um mögliche Zusammenhänge des Vitamin-D- und Calcium-Spiegels im Zeitraum

2007 bis 2019 aufzudecken und daraus resultierende Hypothesen im Rahmen weiterer Arbeiten untersuchen zu können.

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software IBM SPSS Statistics 24. Für die Darstellung der Baseline Charakteristika wurde die deskriptive Statistik verwendet. Die statistische Auswertung wurde selbstständig durchgeführt.

Bei nominalen Daten wurde der prozentuale Anteil an der Gesamtheit und die absolute Anzahl inklusive 95% Konfidenzintervall dargestellt sowie bei metrischen Daten der Mittelwert und Standardabweichung sowie 95% Konfidenzintervall. Eine Untersuchung auf statistische Signifikanz der Unterschiede wurde anschließend durchgeführt. Der Typ 1 Fehler (alpha) wurde mit 0,05 festgelegt.

Auf Normalverteilung der Daten wurde mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test und dem Shapiro-Wilk-Test geprüft. Falls die Tests negativ ausfielen, wurden Ausreißer entfernt und nach einer Transformation erneut auf Normalverteilung überprüft. Lag dann immer noch kein positives Test-Ergebnis oder eine visuelle Normalverteilung vor, wurde auf die nicht-parametrische Alternative ausgewichen (Kruskal-Wallis ANOVA bzw. Mann-Whitney U).

Die Unterschiede der Vitamin-D-Spiegel zwischen den Jahren der Blutproben bei den jeweiligen Kohorten wurden mit einer ANOVA ausgewertet und mit der Bonferroni- und LSD-Methode für multiple Vergleiche korrigiert. Ein linearer Trend über die Jahre sowie die Assoziation von Monat der Blutprobe, Alter und Geschlecht des Patienten mit der Veränderung des Vitamin-D-Spiegels wurde mit einer linearen Regression bewertet. Die Unterschiede der Vitamin-D-Spiegel zwischen verschiedenen Altersgruppen der Patienten sowie Jahren der Blutproben bei den jeweiligen Kohorten wurden mit unabhängigen t-Tests ausgewertet.

Die Unterschiede der Vitamin-D-Spiegel zwischen den Monaten der Blutproben bei den jeweiligen Kohorten wurden mit einer ANOVA ausgewertet und mit der Bonferroni-, Tukey-HSD- und LSD-Methode für multiple Vergleiche korrigiert. Die Unterschiede der Vitamin-D-Spiegel zwischen den Jahren der Blutproben innerhalb verschiedener Untergruppen bei den jeweiligen Kohorten wurden mit unabhängigen t-Tests ausgewertet. Die Assoziation von Alter des Patienten mit der Veränderung der monatlichen Schwankung des Vitamin-D-Spiegels wurde mit einer linearen Regression bewertet. Die Unterschiede der monatlichen Schwankungen des Vitamin-D-Spiegels zwischen den Jahren der Blutproben innerhalb verschiedener Untergruppen bei den jeweiligen Kohorten wurden mit unabhängigen t-Tests ausgewertet.

Die Unterschiede der Calcium-Spiegel zwischen den Vitamin-D-Bereichen bei den

jeweiligen Kohorten wurden mit einer ANOVA ausgewertet und mit der Bonferroni- und LSD-Methode für multiple Vergleiche korrigiert. Ein linearer Trend bei steigendem Vitamin-D-Spiegel wurde mit einer linearen Regression bewertet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Klinische und demographische Charakteristiken der Kohorten

#### 4.1.1. Charakteristiken MVZ Dr. med. Riegel GmbH

Innerhalb von 11 Jahren (2007 bis 2017) wurden insgesamt 345.428 Patienten der Kohorte MVZ Riegel zwischen 0 und 100 Jahren untersucht und ihr Vitamin-D-Spiegel bestimmt. Bei 92.028 Patienten wurde auch der Calcium-Spiegel bestimmt.

Für das Jahr 2007 liegen 2184 Proben vor. In den darauffolgenden Jahren steigt die Anzahl der Proben stark an. In den Jahren 2010 und 2011 verdoppelt sich die Anzahl fast von 4703 auf 9662 und dann auf 18.819, im Jahr 2013 steigt die Anzahl von 23.819 auf 35.243 und schließlich im Jahr 2017 von 68.807 auf 72.513 Proben. Der Anteil an weiblichen Patienten beträgt durchschnittlich 63,2%. Im Jahr 2007 liegt der Anteil bei 68,6%, im Jahr 2017 hingegen nur noch 61,9%. Diese Anteile bilden gleichzeitig das Maximum und Minimum über den gesamten Zeitraum hinweg. Es gibt geringfügige Schwankungen innerhalb der Jahre (siehe Abbildung 4.1 und Tabelle A.1).

Es ist eine monatliche Schwankung der Anzahl der Proben zu beobachten. Von Januar bis August sinkt die Anzahl pro Monat von 30.849 (8,9% aller Daten des Jahres) auf 24.685 (7,1%), danach gibt es einen dreimonatigen Anstieg bis auf 35.361 (10,2%) im November. Der Dezember hat mit nur 24.210 (7,0%) die wenigsten Messungen (siehe Abbildung 4.2 und Tabelle A.2).

Das mittlere Patientenalter in den Jahren 2007 bis 2017 beträgt 54 Jahre (SD 19,5 Jahre). Für das Alter 27 bis 85 Jahre liegen jeweils über 2000 Daten vor. Für das Alter über 89 Jahren und unter 8 Jahren sind jeweils weniger als 1000 Daten pro Alter vorhanden. 72,4% der Proben stammen von Patienten mit einem Alter zwischen 40 und 80 Jahren. Die Altersverteilung der Daten ist also insgesamt sehr inhomogen (siehe Abbildung 4.3).

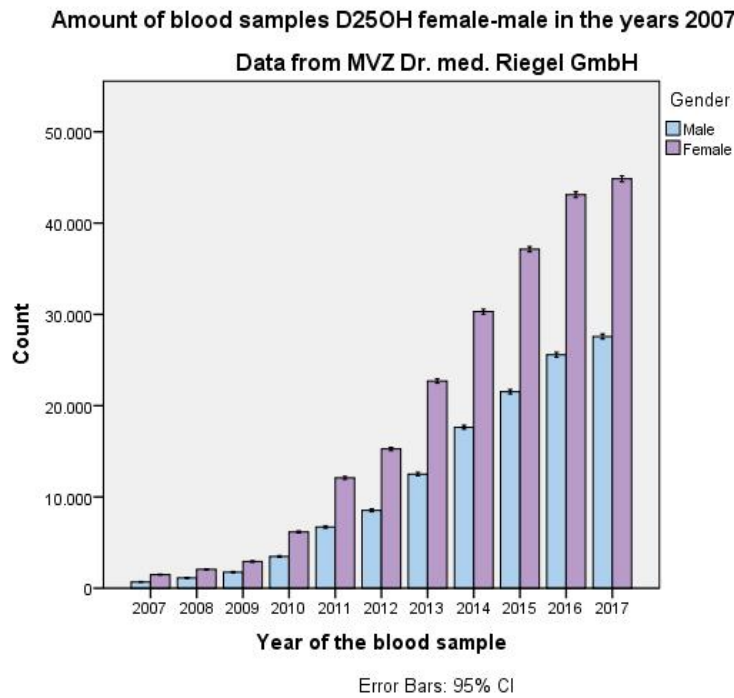


Abbildung 4.1.: Anzahl der Proben im Zeitraum 2007 bis 2017 nach Geschlecht pro Jahr. Es ist ein starker Anstieg der Gesamtzahl an Proben über den Zeitraum zu beobachten. Durchschnittlich 63,2% der Patienten sind weiblich, 38,1% sind männlich.

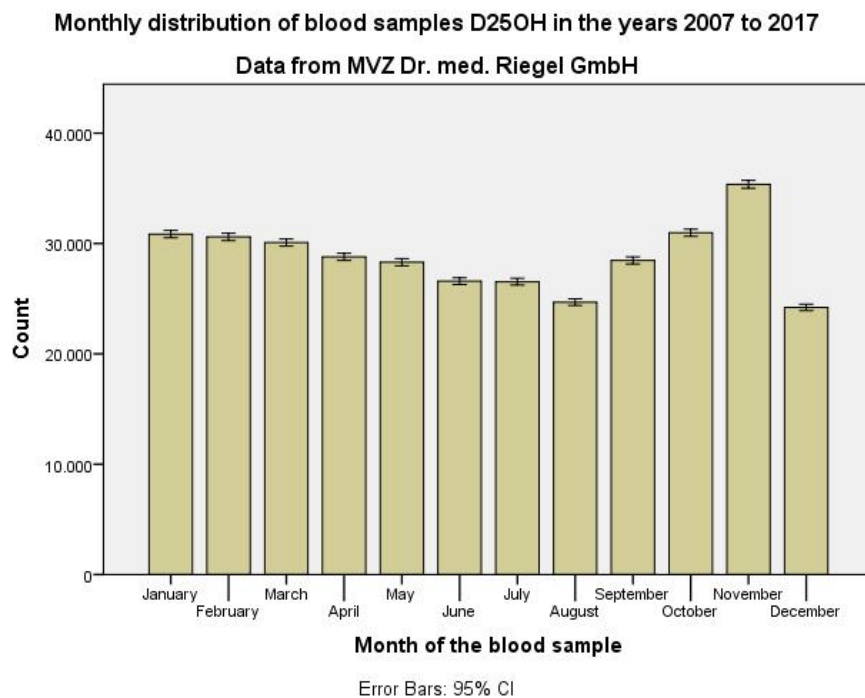


Abbildung 4.2.: Anzahl der Proben im Zeitraum 2007 bis 2017 pro Monat. Es ist eine Schwankung der Anzahl an Proben in den verschiedenen Monaten zu beobachten.

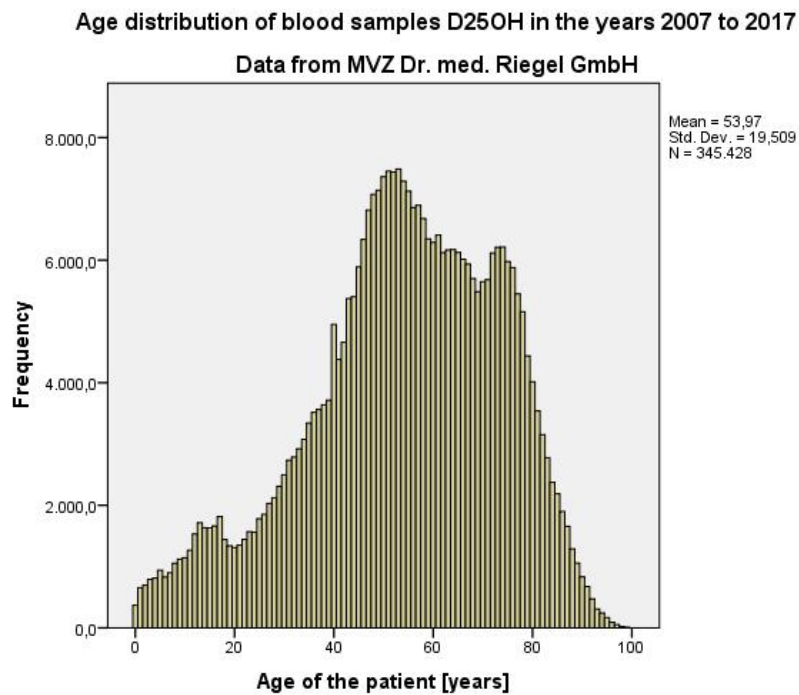


Abbildung 4.3.: Altersverteilung der Patienten mit gemessenem Vitamin-D-Spiegel im Zeitraum 2007 bis 2017. Es werden Patienten zwischen 0 und 100 Jahre gezählt. 72,4% der erfassten Daten stammen von Patienten mit einem Alter zwischen 40 und 80 Jahren.

### 4.1.2. Charakteristiken GANZIMMUN Diagnostics AG

Innerhalb von 12 Jahren (2008 bis 2019) sind insgesamt 779.985 Patienten der Kohorte GANZIMMUN zwischen 0 und 100 Jahren untersucht und ihr Vitamin-D-Spiegel bestimmt worden. Bei 153.474 Patienten wurde auch der Calcium-Spiegel bestimmt.

Im Jahr 2008 liegen 7858 Proben vor. In den darauffolgenden Jahren steigt die Anzahl der Proben bis auf 111.983 im Jahr 2016 stark an, stagniert dann aber seitdem in dieser Größenordnung. Im Jahr 2019 ist nur der Zeitraum Januar bis August dargestellt, sodass sich für das gesamte Jahr eine Anzahl von 107.658 prognostizieren lässt. Der Anteil an weiblichen Patienten beträgt durchschnittlich 64,9% und schwankt zwischen 59,6% und 67,6% (siehe Abbildung 4.4 und Tabelle A.3).

Es ist eine monatliche Schwankung der Anzahl der Proben zu beobachten. Von März bis August sinkt die Anzahl pro Monat von 76.519 (9,8% aller Daten des Jahres) auf 54.613 (7,0%), danach gibt es wieder einen fünfmonatigen Anstieg bis im März. Nur der Dezember (und der Anfang des Januar) sticht mit den 58.238 Messungen (7,5%) aus den benachbarten Monaten heraus (siehe Abbildung 4.5 und Tabelle A.4).

Das mittlere Patientenalter in den Jahren 2013 bis 2018 beträgt 51,6 Jahre (SD 17,2 Jahre). Für das Alter 23 bis 80 Jahre liegen jeweils über 5000 Daten vor. Für das Alter über 86 Jahren und unter 12 Jahren sind jeweils weniger als 2000 Daten pro Alter vorhanden. 71,6% der Proben stammen von Patienten mit einem Alter zwischen 40 und 80 Jahren (siehe Abbildung 4.6).

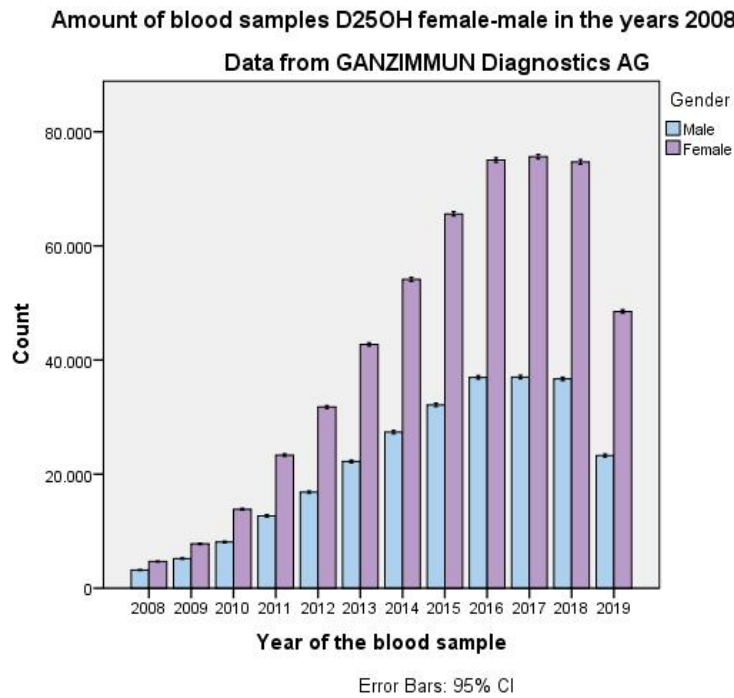


Abbildung 4.4.: Anzahl der Proben im Zeitraum 2008 bis 2019 nach Geschlecht pro Jahr. Es ist ein starker Anstieg der Gesamtzahl an Proben über den Zeitraum zu beobachten, der seit 2016 stagniert. Im Jahr 2019 ist nur der Zeitraum Januar bis August dargestellt. Durchschnittlich 64,9% der Patienten sind weiblich, 35,1% sind männlich.

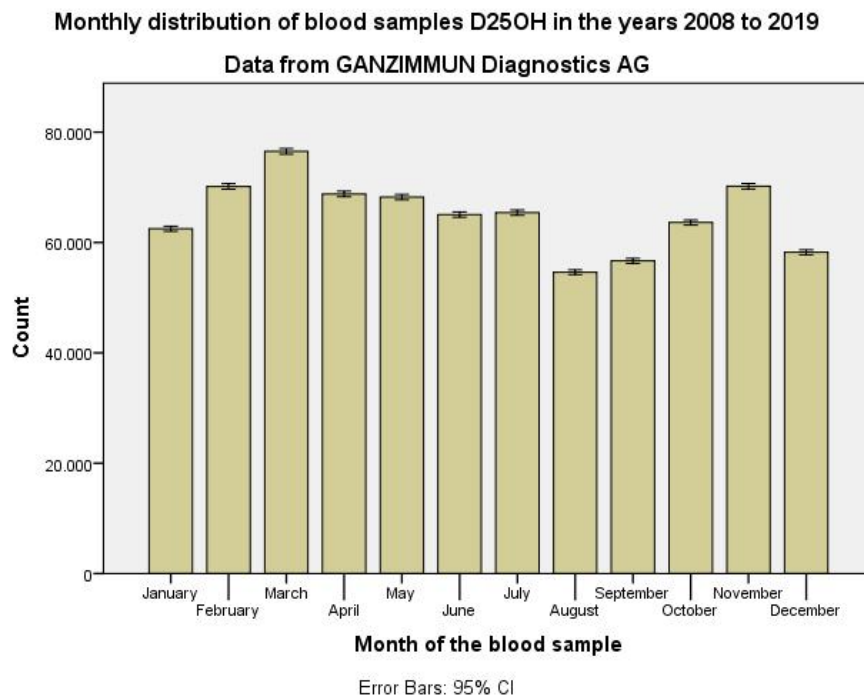


Abbildung 4.5.: Anzahl der Proben im Zeitraum 2008 bis 2019 pro Monat. Es ist eine Schwankung der Anzahl an Proben in den verschiedenen Monaten zu beobachten.

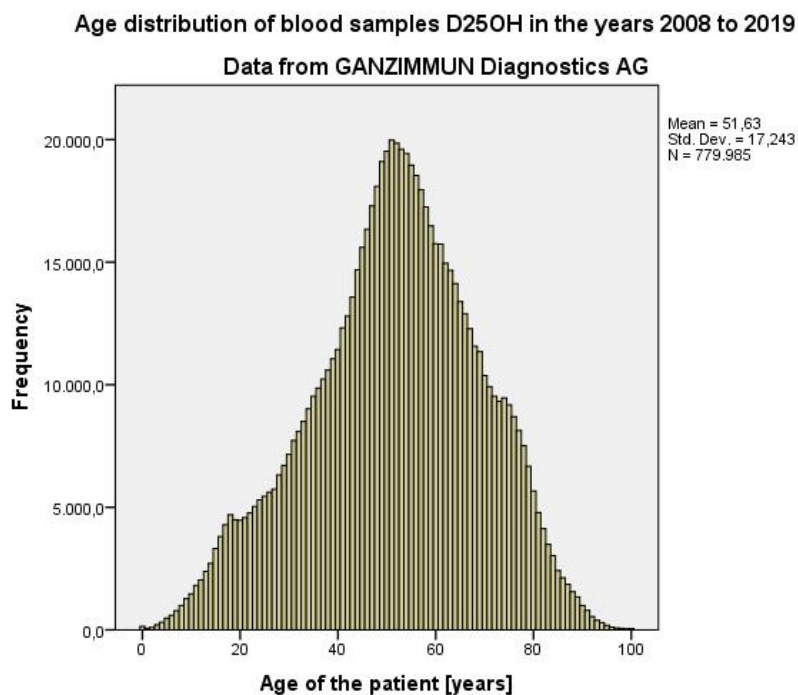


Abbildung 4.6.: Altersverteilung der Patienten mit gemessenem Vitamin-D-Spiegel im Zeitraum 2008 bis 2019. Es werden Patienten zwischen 0 und 100 Jahre gezählt. 71,6% der erfassten Daten stammen von Patienten mit einem Alter zwischen 40 und 80 Jahren.

### 4.1.3. Charakteristiken SYNLAB Holding Deutschland GmbH

Innerhalb von 6 Jahren (2013 bis 2018) sind insgesamt 877.154 Patienten der Kohorte SYNLAB zwischen 0 und 100 Jahren untersucht und ihr Vitamin-D-Spiegel bestimmt worden. Bei 134.522 Patienten wurde auch der Calcium-Spiegel bestimmt.

Im Jahr 2013 liegen 63.466 Proben vor. In den darauffolgenden Jahren steigt die Anzahl der Proben bis auf 186.762 im Jahr 2016 stark an. Allerdings ist die Anzahl seitdem nur noch geringfügig auf 201.193 im Jahr 2018 angestiegen und der Anstieg abgeflacht. Der Anteil an weiblichen Patienten beträgt durchschnittlich 66,8% und schwankt nur geringfügig zwischen 65,6% und 67,5% (siehe Abbildung 4.7 und Tabelle A.5).

Es ist eine monatliche Schwankung der Anzahl der Proben ohne klaren Trend zu beobachten. Von Januar bis Juli schwankt die Anzahl pro Monat zwischen 78.362 (8,9% aller Daten des Jahres) im Juli und 65.277 (7,5%) im Mai. Der August (54.625, 6,2%) und Dezember (64.599, 7,4%) weisen die größte Abweichung zu ihren benachbarten Monaten auf (siehe Abbildung 4.8 und Tabelle A.6).

Das mittlere Patientenalter in den Jahren 2013 bis 2018 beträgt 53,4 Jahre (SD 20,4 Jahre). Für das Alter 22 bis 86 Jahre liegen jeweils über 5000 Daten vor. Für das Alter über 90 Jahren und unter 5 Jahren sind jeweils weniger als 2000 Daten pro Alter vorhanden. 66,7% der Proben stammen von Patienten mit einem Alter zwischen 40 und 80 Jahren (siehe Abbildung 4.9).

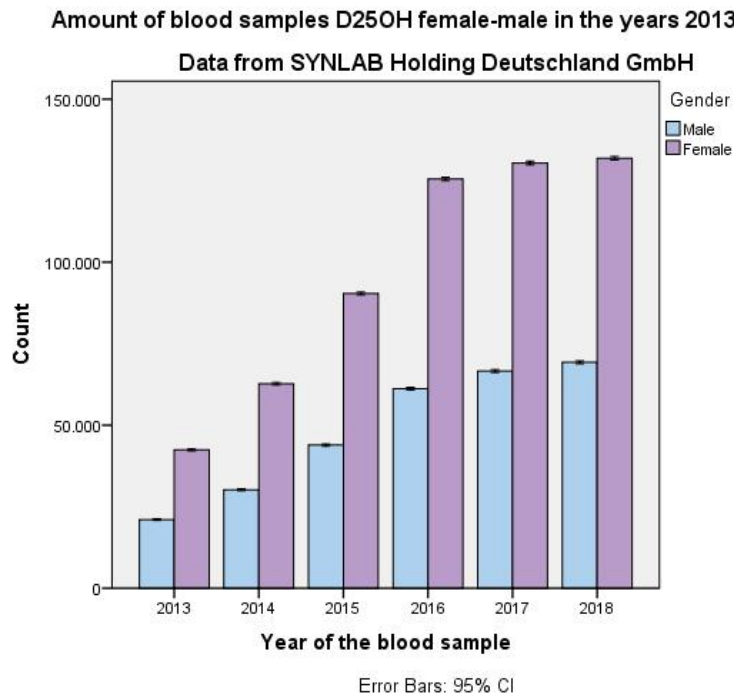


Abbildung 4.7.: Anzahl der Proben im Zeitraum 2013 bis 2018 nach Geschlecht pro Jahr. Es ist ein starker Anstieg der Gesamtzahl an Proben über den Zeitraum zu beobachten. Durchschnittlich 66,8% der Patienten sind weiblich, 33,2% sind männlich.

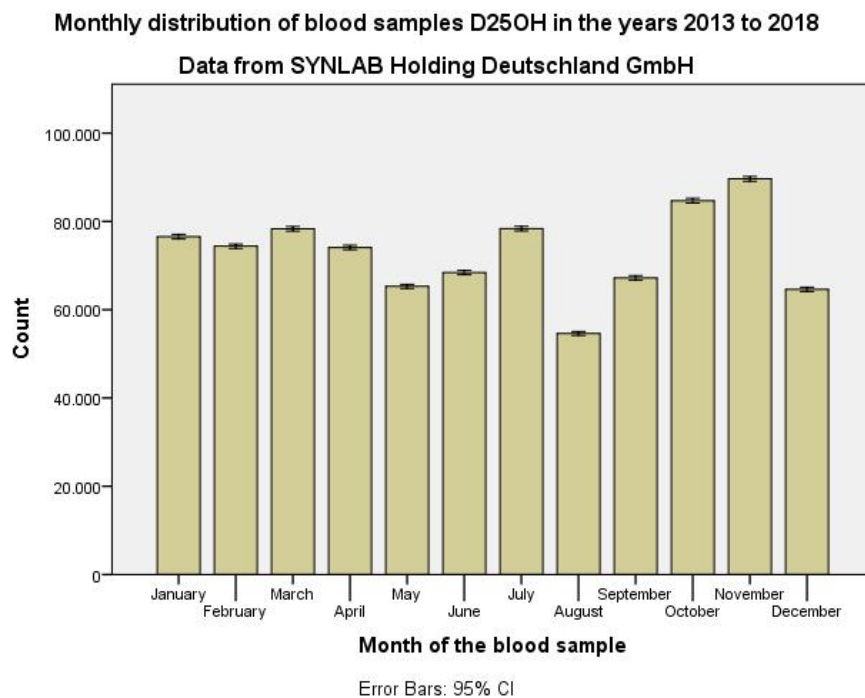


Abbildung 4.8.: Anzahl der Proben im Zeitraum 2013 bis 2018 pro Monat. Es ist eine Schwankung der Anzahl an Proben in den verschiedenen Monaten zu beobachten.

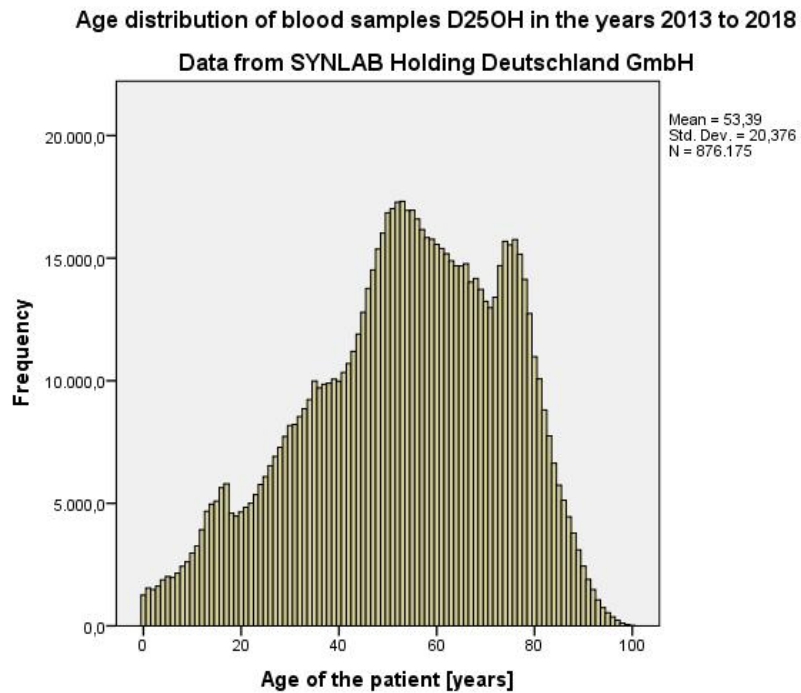


Abbildung 4.9.: Altersverteilung der Patienten mit gemessenem Vitamin-D-Spiegel im Zeitraum 2013 bis 2018. Es werden Patienten zwischen 0 und 100 Jahre gezählt. 66,7% der erfassten Daten stammen von Patienten mit einem Alter zwischen 40 und 80 Jahren.

#### 4.1.4. Charakteristiken Dr. med. Raimund von Helden

Innerhalb von 11 Jahren (2008 bis 2018) sind insgesamt 5.999 Patienten der Kohorte Dr. von Helden zwischen 0 und 100 Jahren untersucht und ihr Vitamin-D-Spiegel bestimmt worden.

Im Jahr 2008 liegen 154 Proben vor. In den Jahren bis 2012 steigt die Anzahl der Proben bis auf 592 im Jahr 2012 an. Seitdem gibt es große Schwankungen zwischen 283 Proben im Jahr 2015 und 1431 Proben im Jahr 2017. Im Jahr 2018 ist nur der Zeitraum Januar bis Oktober dargestellt, sodass sich für das gesamte Jahr eine Anzahl von 727 prognostizieren lässt. Der Anteil an weiblichen Patienten beträgt durchschnittlich 61,1% und schwankt zwischen 55,1% und 69,4% (siehe Abbildung 4.10 und Tabelle A.7).

Es ist keine klare monatliche Schwankung der Anzahl der Proben zu beobachten. Die Anzahl der Proben pro Monat schwankt zwischen 641 im März (10,7% aller Daten des Jahres) und 407 im April (6,8%) (siehe Abbildung 4.11 und Tabelle A.8).

Das mittlere Patientenalter in den Jahren 2013 bis 2018 beträgt 50,4 Jahre (SD 20,3 Jahre). Für das Alter 33 bis 81 Jahre liegen jeweils über 50 Daten vor. Für das Alter über 85 Jahren und unter 8 Jahren sind jeweils weniger als 20 Daten pro Alter vorhanden. 66,5% der Proben stammen von Patienten mit einem Alter zwischen 40 und 80 Jahren (siehe Abbildung 4.12).

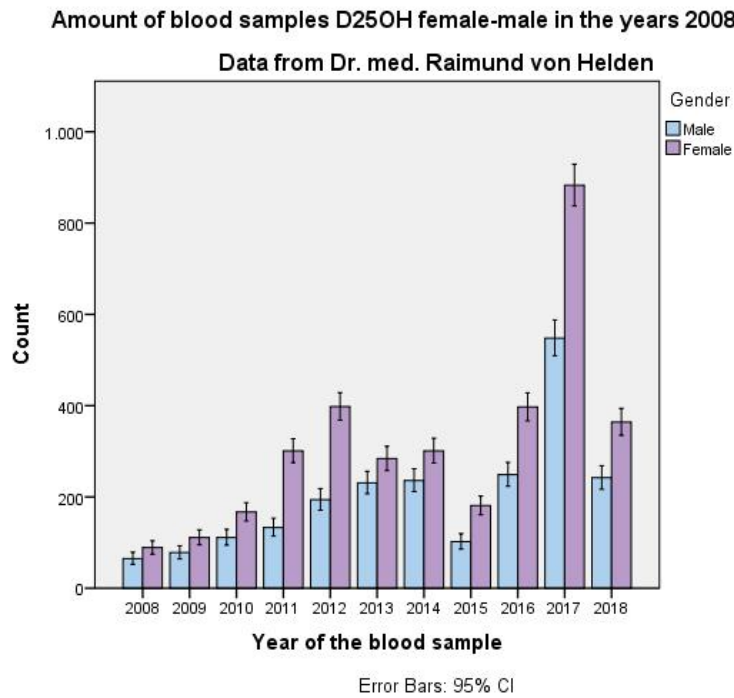


Abbildung 4.10.: Anzahl der Proben im Zeitraum 2008 bis 2018 nach Geschlecht pro Jahr. Im Jahr 2019 ist nur der Zeitraum Januar bis Oktober dargestellt. Durchschnittlich 61,1% der Patienten sind weiblich, 38,9% sind männlich.

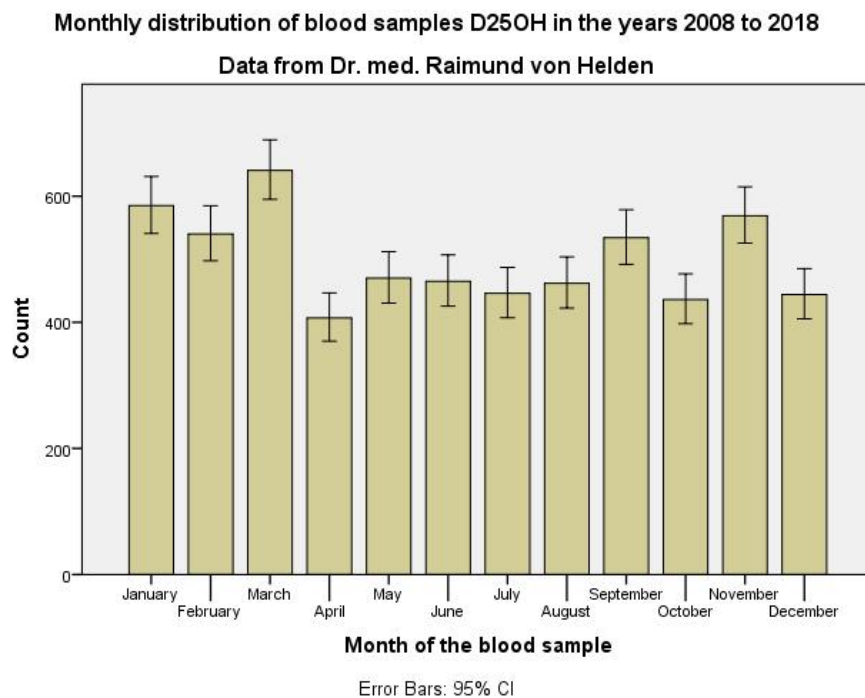


Abbildung 4.11.: Anzahl der Proben im Zeitraum 2008 bis 2018 pro Monat. Es ist eine geringe Schwankung der Anzahl an Proben in den verschiedenen Monaten zu beobachten.

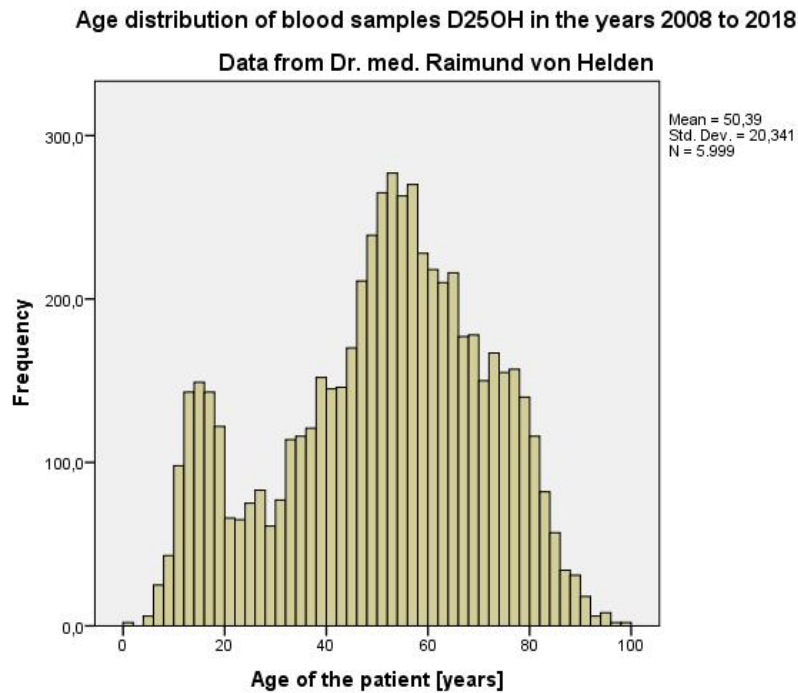


Abbildung 4.12.: Altersverteilung der Patienten mit gemessenem Vitamin-D-Spiegel im Zeitraum 2008 bis 2018. Es werden Patienten zwischen 0 und 100 Jahre gezählt. 66,5% der erfassten Daten stammen von Patienten mit einem Alter zwischen 40 und 80 Jahren.

## 4.2. Allgemeiner Verlauf des Vitamin-D-Status

### 4.2.1. Verlaufsdaten MVZ Dr. med. Riegel GmbH

Der Verlauf des mittleren Vitamin-D-Spiegels der Kohorte MVZ Riegel im Zeitraum 2007 bis 2017 ist in Abbildung 4.13 dargestellt. Der mittlere Spiegel schwankt im Zeitraum 2007 bis 2010 zwischen  $19,30 \pm 0,41$  und  $21,49 \pm 0,60$  ng/ml. Ab 2011 steigt der Spiegel signifikant bis auf  $28,88 \pm 0,12$  ng/ml im Jahr 2017 an ( $p < 0,001$ ). Insgesamt lässt sich dabei ein linearer Trend feststellen: Der Vitamin-D-Spiegel steigt jährlich um 1,01 ng/ml an ( $p < 0,001$ ).

Der konkrete Anteil der Patienten mit einem Vitamin-D-Mangel  $< 30$  ng/ml ist von 82,1% im Jahr 2010 bis auf 57,5% im Jahr 2017 gesunken. Der Anteil der Patienten mit einem mittelgradigen Vitamin-D-Mangel ist ebenfalls von 52,0% auf 30,5% im gleichen Zeitraum gesunken. Allerdings ist der Anteil der Patienten mit einem schweren Vitamin-D-Mangel inkonsistent. Der Anteil ist zwar von 22,6% im Jahr 2008 auf 8,2% im Jahr 2017 gesunken, jedoch weichen die Jahre 2012 bis 2014 mit einem Anteil von 4,7%, 5,2% und 6,0% von den darauffolgenden Jahren ab, sodass kein klarer Trend zu erkennen ist (siehe Abbildung 4.14).

### 4.2.2. Verlaufsdaten GANZIMMUN Diagnostics AG

Der Verlauf des mittleren Vitamin-D-Spiegels der Kohorte GANZIMMUN im Zeitraum 2008 bis 2019 ist in Abbildung 4.15 dargestellt. Der mittlere Spiegel schwankt im Zeitraum 2008 bis 2013 zwischen  $23,30 \pm 0,14$  und  $26,55 \pm 0,22$  ng/ml. Ab 2013 steigt der Spiegel kontinuierlich signifikant bis auf  $33,05 \pm 0,15$  ng/ml im Jahr 2019 an ( $p < 0,001$ ). Insgesamt lässt sich dabei ein linearer Trend feststellen: Der Vitamin-D-Spiegel steigt jährlich um 1,21 ng/ml an ( $p < 0,001$ ).

Der konkrete Anteil der Patienten mit einem Vitamin-D-Mangel  $< 30$  ng/ml ist von 75,8% im Jahr 2012 bis auf 48,1% im Jahr 2019 gesunken. Der Anteil der Patienten mit einem mittelgradigen Vitamin-D-Mangel ist ebenfalls von 42,6% im Jahr 2013 auf 19,2% im Jahr 2018 gesunken, dann aber 2019 wieder auf 20,4% angestiegen. Der Anteil der Patienten mit einem schweren Vitamin-D-Mangel ist von 10,2% im Jahr 2013 auf 3,4% im Jahr 2018 und 3,5% im Jahr 2019 gesunken. In den Jahren vorher schwankt der Anteil zwischen 6,7% im Jahr 2009 und 10,4% im Jahr 2011 (siehe Abbildung 4.16).

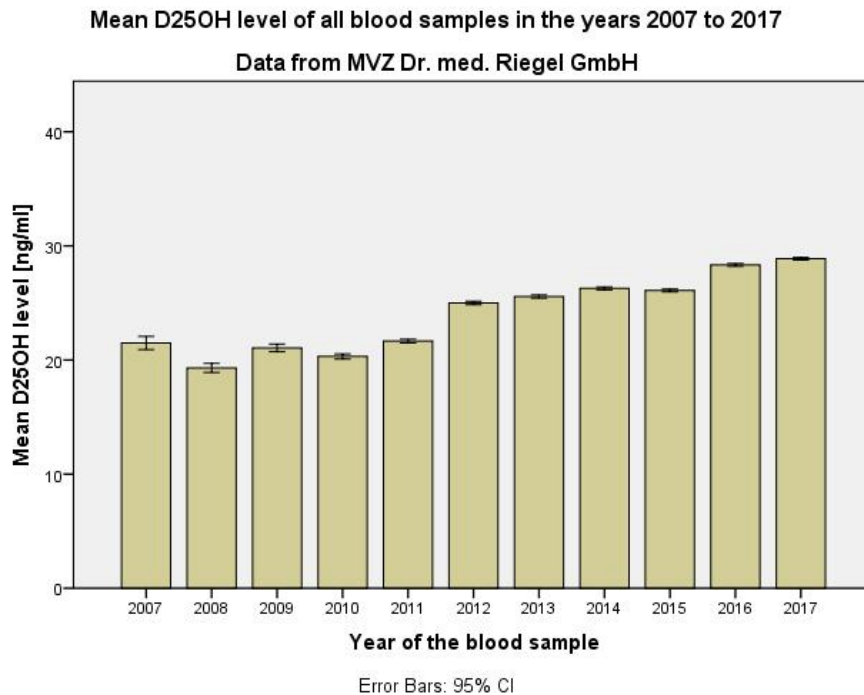


Abbildung 4.13.: MVZ Riegel: Verlauf des mittleren Vitamin-D-Spiegels im Zeitraum 2007 bis 2017. Der mittlere Spiegel schwankt im Zeitraum 2007 bis 2010 zwischen 19,30 und 21,49 ng/ml. Ab 2011 steigt der Spiegel kontinuierlich bis auf 28,88 ng/ml im Jahr 2017 an.

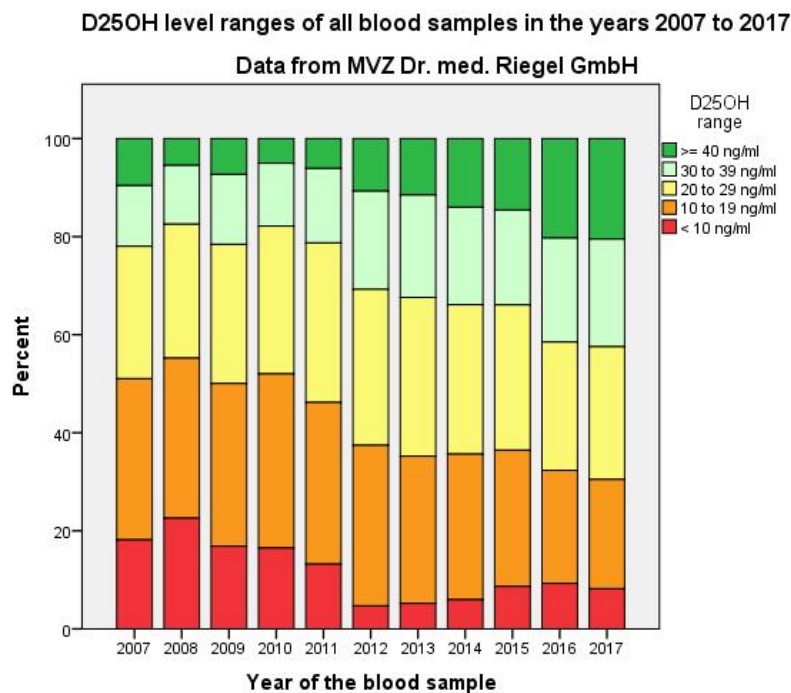


Abbildung 4.14.: MVZ Riegel: Anteil von Vitamin-D-Mangelbereichen im Zeitraum 2007 bis 2017. Der Anteil der Patienten mit einem Spiegel von unter 30 ng/ml ist von 82,1% im Jahr 2010 bis auf 57,5% im Jahr 2017 gesunken.

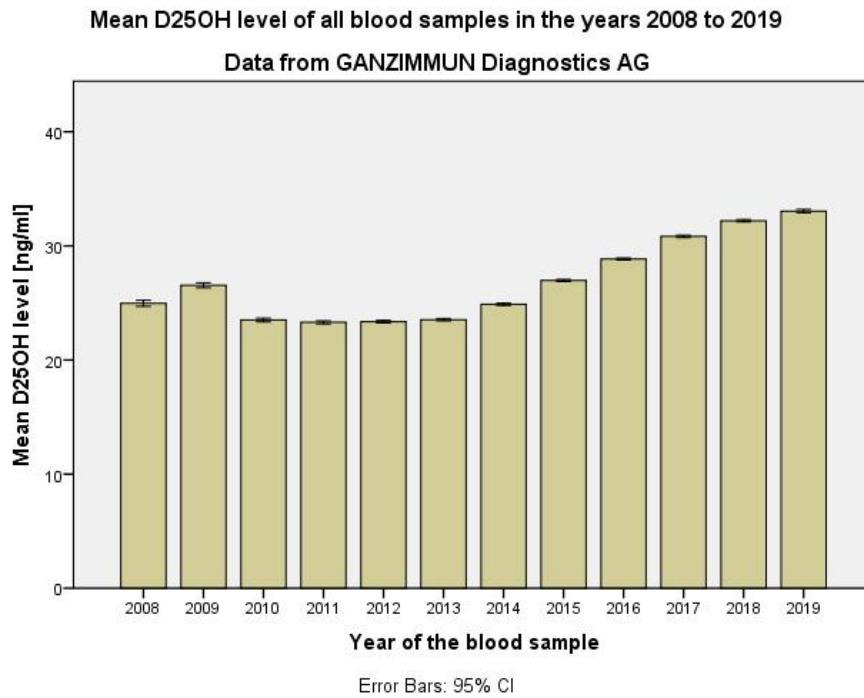


Abbildung 4.15.: GANZIMMUN: Verlauf des mittleren Vitamin-D-Spiegels aller Daten im Zeitraum 2008 bis 2019. Der mittlere Spiegel schwankt im Zeitraum 2008 bis 2013 zwischen 23,30 und 26,55 ng/ml. Ab 2013 steigt der Spiegel kontinuierlich bis auf 33,05 ng/ml im Jahr 2019 an.

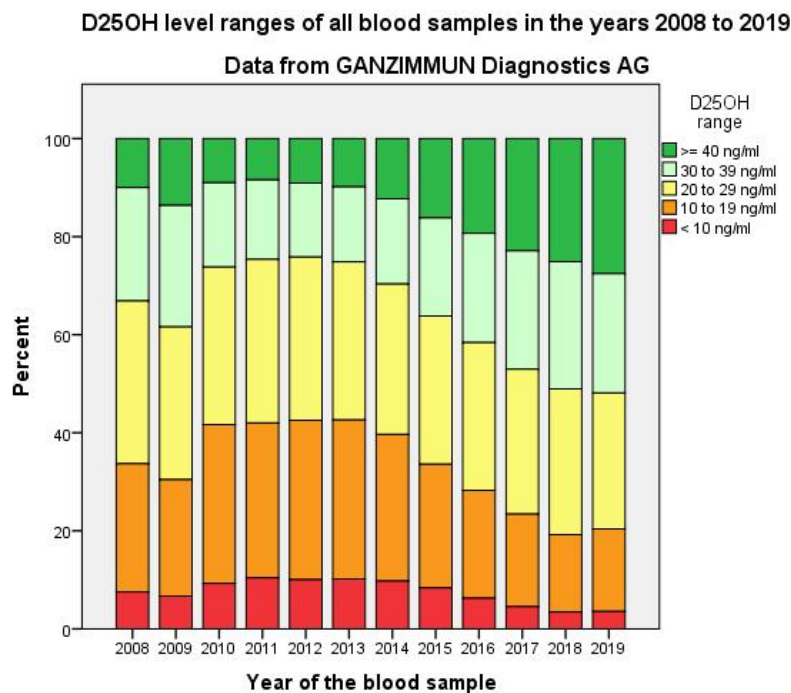


Abbildung 4.16.: GANZIMMUN: Anteil von Vitamin-D-Mangelbereichen im Zeitraum 2008 bis 2019. Der Anteil der Patienten mit einem Spiegel von unter 30 ng/ml ist von 75,8% im Jahr 2012 bis auf 48,1% im Jahr 2019 gesunken.

### 4.2.3. Verlaufsdaten SYNLAB Holding Deutschland GmbH

Der Verlauf des mittleren Vitamin-D-Spiegels der Kohorte SYNLAB im Zeitraum 2013 bis 2018 ist in Abbildung 4.17 dargestellt. Der mittlere Spiegel steigt im Zeitraum 2013 bis 2018 von  $25,37 \pm 0,10$  ng/ml bis auf  $28,68 \pm 0,07$  ng/ml signifikant an ( $p < 0,001$ ). Nur in den Jahren 2014 und 2015 ist der Vitamin-D-Spiegel statistisch gleich, sodass keine Steigerung stattfindet ( $p = 0,749$ ). Insgesamt lässt sich dabei trotzdem ein linearer Trend feststellen: Der Vitamin-D-Spiegel steigt jährlich um  $0,71$  ng/ml an ( $p < 0,001$ ).

Der konkrete Anteil der Patienten mit einem Vitamin-D-Mangel  $< 30$  ng/ml ist von 71,4% im Jahr 2013 bis auf 60,7% im Jahr 2018 gesunken. Der Anteil der Patienten mit einem mittelgradigen Vitamin-D-Mangel ist von 39,3% im Jahr 2013 auf 31,0% im Jahr 2018 gesunken, allerdings in den Jahren 2014 bis 2016 zwischen 37,4% und 38,3% geschwankt. Der Anteil der Patienten mit einem schweren Vitamin-D-Mangel ist inkonsistent und schwankt zwischen 7,8% im Jahr 2014 und 12,2% im Jahr 2016 (siehe Abbildung 4.18).

### 4.2.4. Verlaufsdaten Dr. med. Raimund von Helden

Der Verlauf des mittleren Vitamin-D-Spiegels der Kohorte Dr. von Helden im Zeitraum 2008 bis 2018 ist in Abbildung 4.19 dargestellt. Der mittlere Spiegel steigt im Zeitraum 2008 bis 2018 von  $20,27 \pm 2,60$  ng/ml bis auf  $47,50 \pm 1,99$  ng/ml insgesamt signifikant an ( $p < 0,001$ ). Der Anstieg zwischen zwei benachbarten Jahren ist hingegen nicht durchgehend signifikant ( $p = 0,088$  bis  $p = 0,728$ ). Insgesamt lässt sich dabei trotzdem ein linearer Trend feststellen: Der Vitamin-D-Spiegel steigt jährlich um  $2,78$  ng/ml an ( $p < 0,001$ ).

Der konkrete Anteil der Patienten mit einem Vitamin-D-Mangel  $< 30$  ng/ml ist von 83,2% im Jahr 2009 bis auf 31,6% im Jahr 2018 gesunken. Der Anteil der Patienten mit einem mittelgradigen Vitamin-D-Mangel ist von 63,7% im Jahr 2009 auf 14,8% im Jahr 2018 gesunken, allerdings mit Ausreißern in den Jahren 2012 und 2015 mit 45,2% und 33,7% im Vergleich zu den benachbarten Jahren. Der Anteil der Patienten mit einem schweren Vitamin-D-Mangel ist insgesamt von 31,2% im Jahr 2008 auf 3,6% im Jahr 2018 gesunken. Auch hier gibt es Schwankungen im Zeitraum 2011 bis 2015 (siehe Abbildung 4.20).

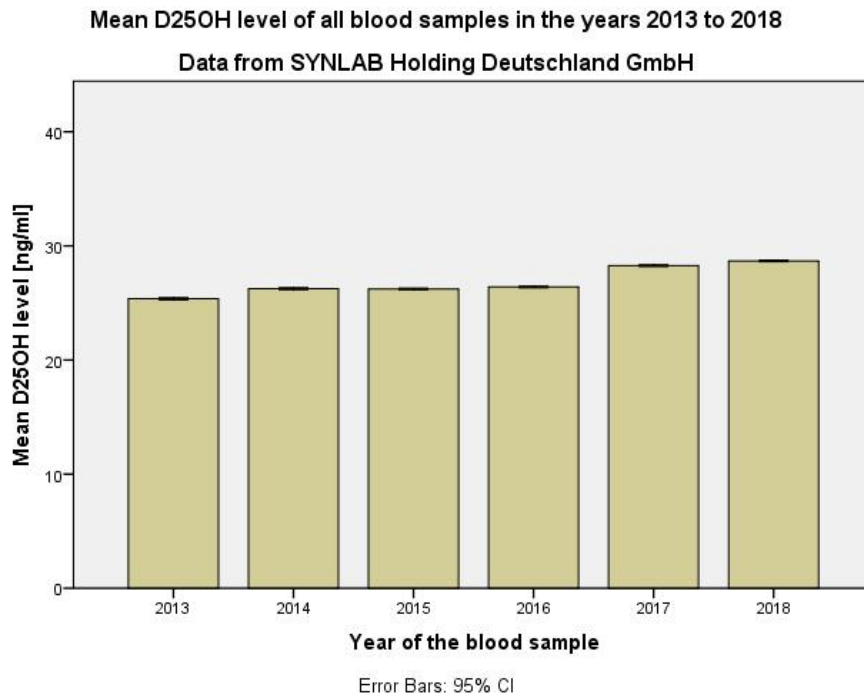


Abbildung 4.17.: SYNLAB: Verlauf des mittleren Vitamin-D-Spiegels aller Daten im Zeitraum 2013 bis 2018. Der mittlere Spiegel steigt im Zeitraum 2013 bis 2018 von 25,37 ng/ml bis auf 28,68 ng/ml an.

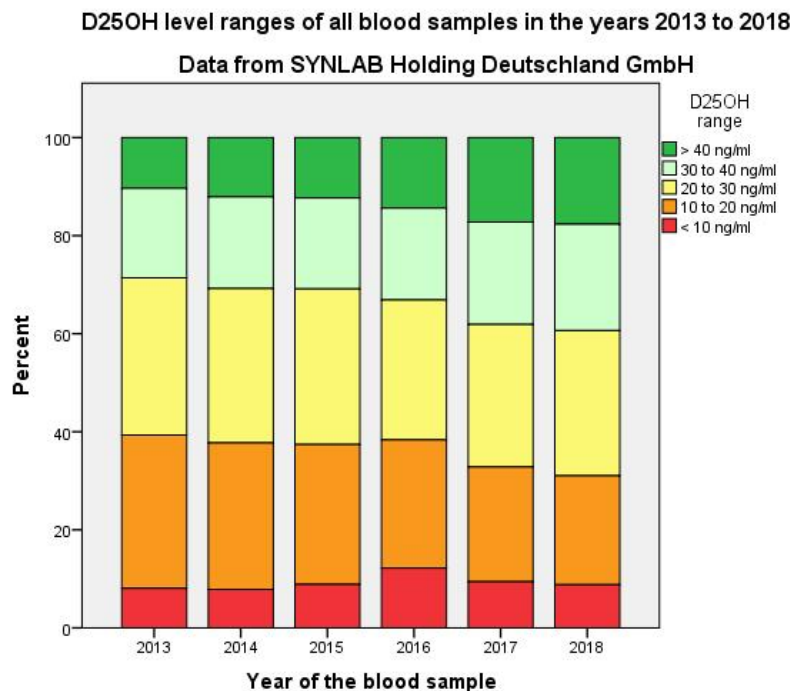


Abbildung 4.18.: SYNLAB: Anteil von Vitamin-D-Mangelbereichen im Zeitraum 2013 bis 2018. Der Anteil der Patienten mit einem Spiegel von unter 30 ng/ml ist im Zeitraum 2013 bis 2017 von 71,4% auf 60,7% gesunken.

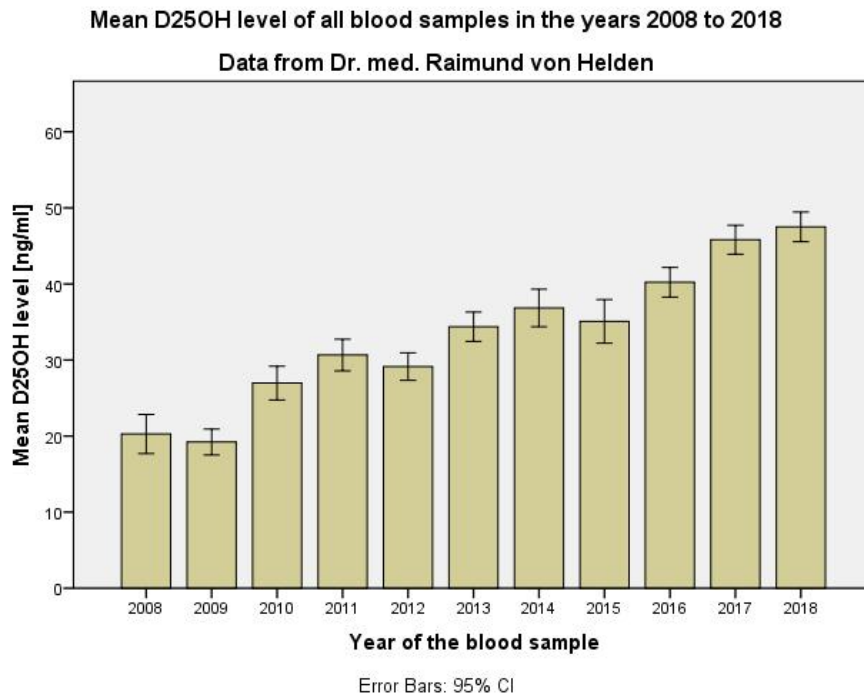


Abbildung 4.19.: Dr. von Helden: Verlauf des mittleren Vitamin-D-Spiegels aller Daten im Zeitraum 2008 bis 2018. Der mittlere Spiegel ist im Zeitraum 2008 bis 2018 von 20,27 ng/ml auf 47,50 ng/ml angestiegen.

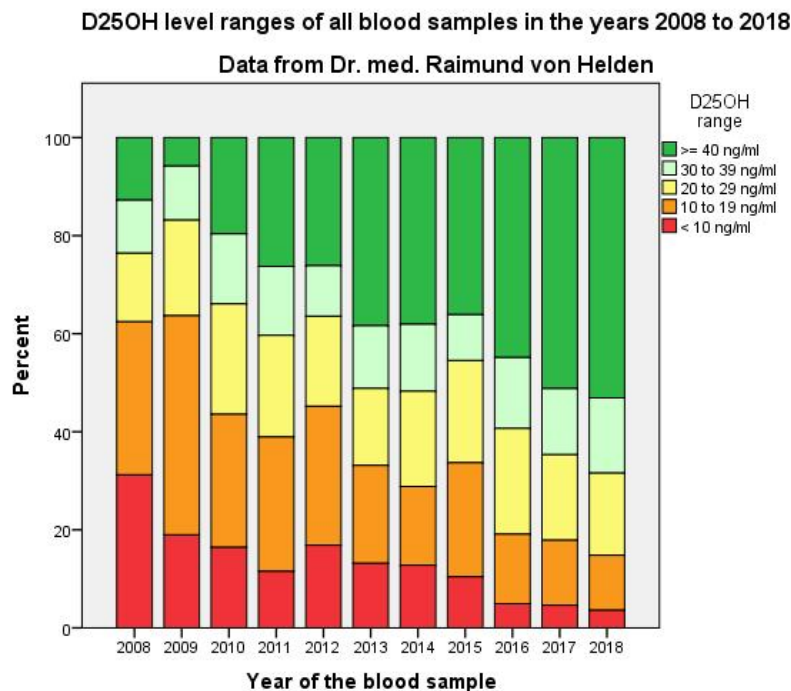


Abbildung 4.20.: Dr. von Helden: Anteil von Vitamin-D-Mangelbereichen im Zeitraum 2008 bis 2018. Der Anteil der Patienten mit einem Spiegel von unter 30 ng/ml ist im von 83,2% im Jahr 2008 auf 31,6% im Jahr 2018 gesunken.

### 4.3. Einfluss des Monats auf den Vitamin-D-Spiegel

Der mittlere Vitamin-D-Spiegel der Kohorte MVZ Riegel steigt im Gesamtzeitraum 2007 bis 2017 durchschnittlich von  $23,58 \pm 0,18$  ng/ml im März jeweils signifikant ( $p < 0,001$ ) bis auf  $30,09 \pm 0,19$  ng/ml im August und fällt danach wieder überwiegend signifikant ( $p < 0,001$ ) bis im März ab. Lediglich die Monate Januar ( $24,18 \pm 0,18$  ng/ml) und Februar ( $24,07 \pm 0,18$  ng/ml) weisen den gleichen Vitamin-D-Spiegel auf ( $p = 0,648$ ), siehe Abbildung 4.21.

Der mittlere Vitamin-D-Spiegel der Kohorte SYNLAB steigt im Gesamtzeitraum 2013 bis 2018 durchschnittlich vom Tiefpunkt  $24,59 \pm 0,16$  ng/ml im Februar ab März jeweils signifikant ( $p < 0,001$ ) bis auf  $30,81 \pm 0,12$  ng/ml im August und fällt danach wieder jeweils signifikant ( $p < 0,001$  außer  $p = 0,011$  für August/September) bis im Januar ab. Lediglich die Monate Januar ( $24,82 \pm 0,11$  ng/ml), Februar ( $24,59 \pm 0,16$  ng/ml) und März ( $24,69 \pm 0,12$  ng/ml) weisen den gleichen Vitamin-D-Spiegel auf ( $p = 0,163$  für Januar/Februar und  $p = 0,990$  für Februar/März), siehe Abbildung 4.22.

Der konkrete Anteil der Patienten der Kohorte MVZRiegel mit einem Spiegel von unter 30 ng/ml ist in Abbildung 4.23 dargestellt und erreicht im Gesamtzeitraum 2007 bis 2017 mit 54,6% im August den Tiefpunkt und im März den Höhepunkt 70,8%. In den Monaten dazwischen steigt bzw. sinkt der Anteil kontinuierlich, sodass mit einer Differenz von 16,2 Prozentpunkten zwischen beiden Extrema eine klare saisonale Schwankung zu erkennen ist. Der Anteil der Patienten mit einem mittelgradigen Vitamin-D-Mangel erreicht ebenfalls im August den Tiefpunkt mit 21,0% und den Höhepunkt im März mit 48,3%. Auch hier steigt bzw. sinkt der Anteil in den Monaten dazwischen kontinuierlich, jedoch beträgt die Differenz zwischen beiden Extrema bereits 27,3 Prozentpunkte, sodass eine größere saisonale Schwankung auftritt. Auch der Anteil der Patienten mit einem schweren Vitamin-D-Mangel erreicht im August den Tiefpunkt mit 3,5% und den Höhepunkt im März mit 15,8%. Die Veränderung zwischen den Monaten verläuft auch hier kontinuierlich. Die Differenz zwischen den beiden Extrema beträgt 12,3 Prozentpunkte und ist damit geringer als bei den anderen beiden Mangelzuständen.

Der konkrete Anteil der Patienten der Kohorte SYNLAB mit einem Spiegel von unter 30 ng/ml ist in Abbildung 4.24 dargestellt und erreicht im Gesamtzeitraum 2013 bis 2018 mit 55,1% im August den Tiefpunkt und im Februar den Höhepunkt 71,5%. In den Monaten dazwischen steigt bzw. sinkt der Anteil kontinuierlich, sodass mit einer Differenz von 16,4 Prozentpunkten zwischen beiden Extrema eine klare saisonale Schwankung zu erkennen ist. Der Anteil der Patienten mit einem mittelgradigen Vitamin-D-Mangel

Monthly distribution of mean D25OH level for all ages in the years 2007 to 2017

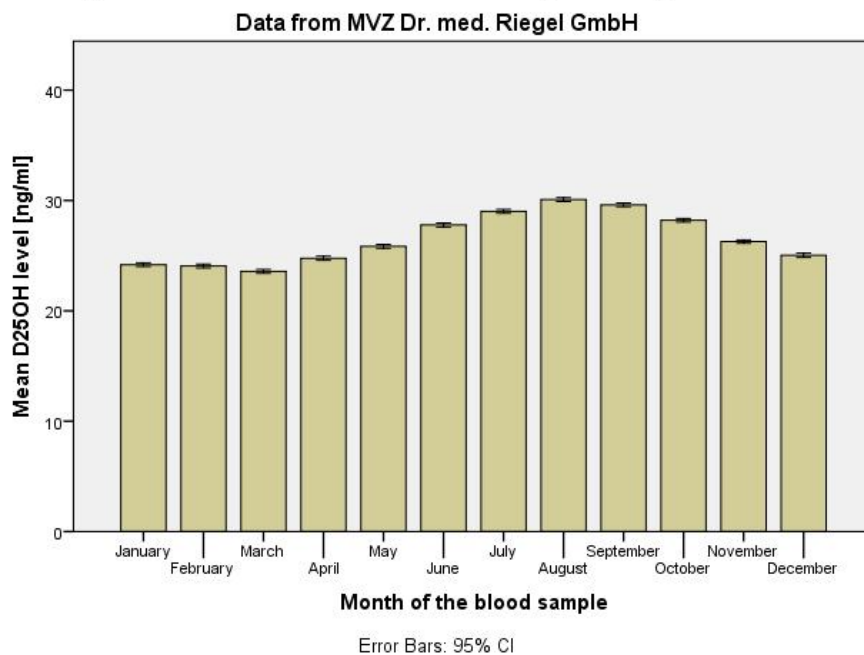


Abbildung 4.21.: MVZ Riegel: Monatsvergleich des mittleren Vitamin-D-Spiegels im Zeitraum 2007 bis 2017. Der mittlere Vitamin Spiegel steigt durchschnittlich von 23,58 ng/ml im März bis auf 30,09 ng/ml im August und fällt danach wieder bis im März ab.

Monthly distribution of mean D25OH level for all ages in the years 2013 to 2018

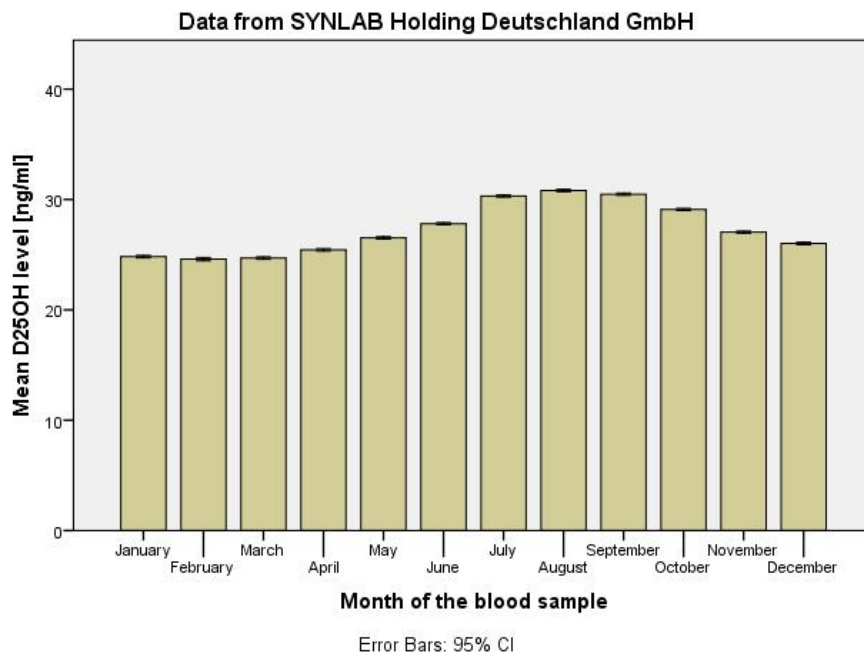


Abbildung 4.22.: SYNLAB: Monatsvergleich des mittleren Vitamin-D-Spiegels im Zeitraum 2013 bis 2018. Der mittlere Vitamin Spiegel steigt durchschnittlich von 24,59 ng/ml im Februar bis auf 30,81 ng/ml im August und fällt danach wieder bis im Februar ab.

Monthly distribution of D25OH level ranges for all ages in the years 2007 to 2017

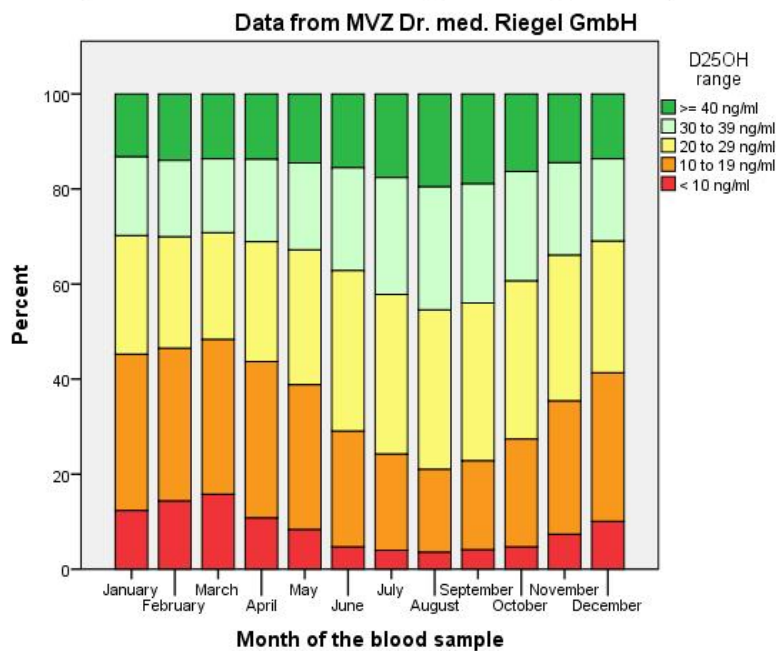


Abbildung 4.23.: MVZ Riegel: Monatsvergleich der Vitamin-D-Mangelbereiche im Zeitraum 2007 bis 2017. Der Anteil der Patienten mit einem Spiegel von unter 30 ng/ml schwankt zwischen 54,6% im August und 70,8% im März.

Monthly distribution of D25OH level ranges for all ages in the years 2013 to 2018

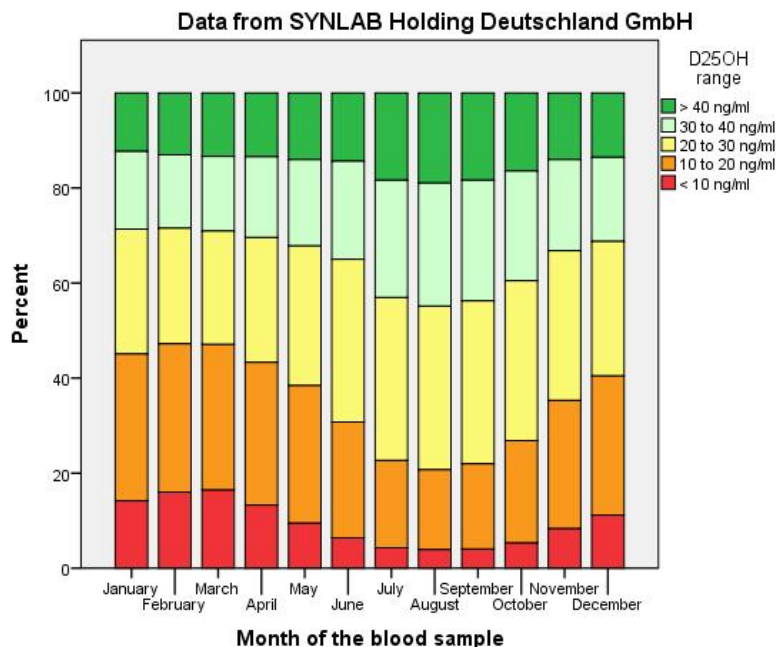


Abbildung 4.24.: SYNLAB: Monatsvergleich der Vitamin-D-Mangelbereiche im Zeitraum 2013 bis 2018. Der Anteil der Patienten mit einem Spiegel von unter 30 ng/ml schwankt zwischen 55,1% im August und 71,5% im Februar.

erreicht ebenfalls im August den Tiefpunkt mit 20,7% und den Höhepunkt im Februar mit 47,2%. Auch hier steigt bzw. sinkt der Anteil in den Monaten dazwischen kontinuierlich, jedoch beträgt die Differenz zwischen beiden Extrema bereits 26,5 Prozentpunkte, sodass eine größere saisonale Schwankung auftritt. Auch der Anteil der Patienten mit einem schweren Vitamin-D-Mangel erreicht im August den Tiefpunkt mit 3,9% und den Höhepunkt im Februar mit 16,4%. Die Veränderung zwischen den Monaten verläuft auch hier kontinuierlich. Die Differenz zwischen den beiden Extrema beträgt 12,5 Prozentpunkte und ist damit geringer als bei den anderen beiden Mangelzuständen.

Der mittlere Vitamin-D-Spiegel der Kohorte MVZ Riegel weist in den beiden Einzeljahren 2007 und 2017 jeweils eine saisonale Schwankung auf, die in Abbildung 4.25 dargestellt ist. Im Jahr 2007 steigt der mittlere Vitamin-D-Spiegel von  $16,10 \pm 2,28$  ng/ml im April bis auf  $24,54 \pm 1,92$  ng/ml im August und fällt danach wieder mit kleinen Schwankungen bis im April ab. Die monatlichen Veränderungen sind dabei nicht signifikant ( $p = 0,365$  bis  $p = 1,000$ ). Nur der Monat Februar sticht im Jahr 2007 mit  $26,65 \pm 1,98$  ng/ml als Ausreißer hervor mit signifikanten Veränderungen zum Januar und März (jeweils  $p < 0,001$ ). Im Jahr 2017 steigt der mittlere Vitamin-D-Spiegel von  $26,49 \pm 0,41$  ng/ml im März bis auf  $32,40 \pm 0,44$  ng/ml im Juli und fällt danach wieder bis im März ab. Die monatlichen Veränderungen sind dabei zur Hälfte signifikant ( $p < 0,001$ ) bis auf die Monate Januar/Februar ( $p = 1,000$ ), Februar/März ( $p = 0,988$ ), April/Mai ( $p = 1,000$ ), Juli/August ( $p = 0,995$ ), August/September ( $p = 0,561$ ) und Dezember/Januar ( $p = 1,000$ ) mit gleichen mittleren Vitamin-D-Spiegeln. Die Differenz zwischen den Extrema im Jahr 2007 beträgt  $8,44 \pm 4,2$  ng/ml und im Jahr 2017  $5,91 \pm 0,85$  ng/ml, sodass kein signifikanter Unterschied in der Intensität der saisonalen Schwankung zwischen den Jahren 2007 und 2017 bei Analyse der mittleren Abweichungen des Vitamin-D-Spiegels zum Mittelwert des Jahres festgestellt werden kann. Insgesamt ist allerdings im Jahr 2017 der Vitamin-D-Spiegel durchschnittlich  $7,39 \pm 0,72$  ng/ml höher als im Jahr 2007, sodass die saisonale Schwankung zwar nicht abgenommen hat, aber die Baseline angestiegen ist.

Der mittlere Vitamin-D-Spiegel der Kohorte SYNLAB weist in den beiden Einzeljahren 2013 und 2018 jeweils eine saisonale Schwankung auf, die in Abbildung 4.26 dargestellt ist. Im Jahr 2013 steigt der mittlere Vitamin-D-Spiegel von  $21,64 \pm 0,35$  ng/ml im Februar bis auf  $31,31 \pm 0,42$  ng/ml im August und fällt danach wieder bis im Februar ab. Die monatlichen Veränderungen sind dabei überwiegend jeweils signifikant ( $p < 0,001$  außer  $p = 0,037$  für November/Dezember). Nur die Änderungen Februar/März ( $p = 1,000$ ) und Mai/Juni ( $p = 0,511$ ) sind nicht statistisch signifikant, sodass

Monthly distribution of mean D25OH level for all ages in the years 2007 vs. 2017

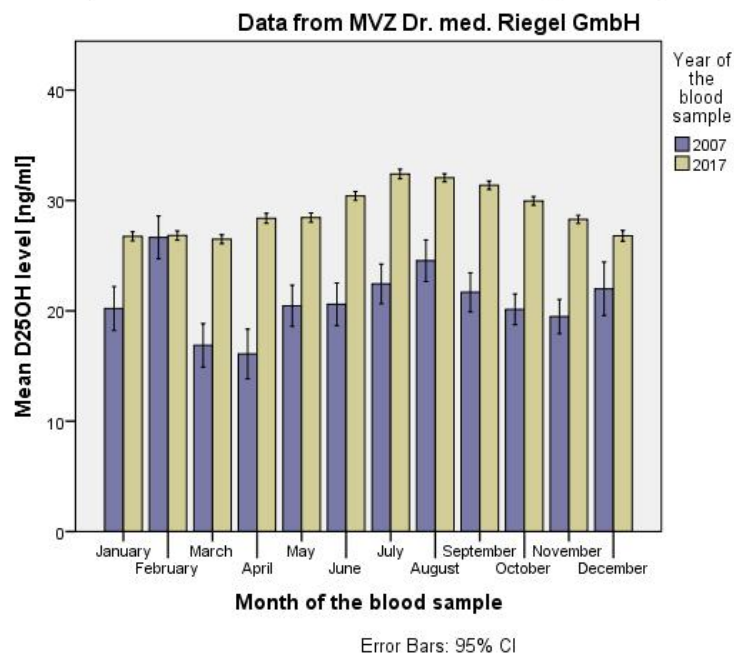


Abbildung 4.25.: MVZ Riegel: Monatsvergleich des mittleren Vitamin-D-Spiegels in den Einzeljahren 2007 und 2017. Der mittlere Vitamin Spiegel weist in beiden Jahren eine saisonale Schwankung auf, allerdings ist im Jahr 2017 der Vitamin-D-Spiegel durchschnittlich 7,39 ng/ml höher. Der Monat Februar sticht im Jahr 2007 als Ausreißer hervor.

Monthly distribution of mean D25OH level for all ages in the years 2013 vs. 2018

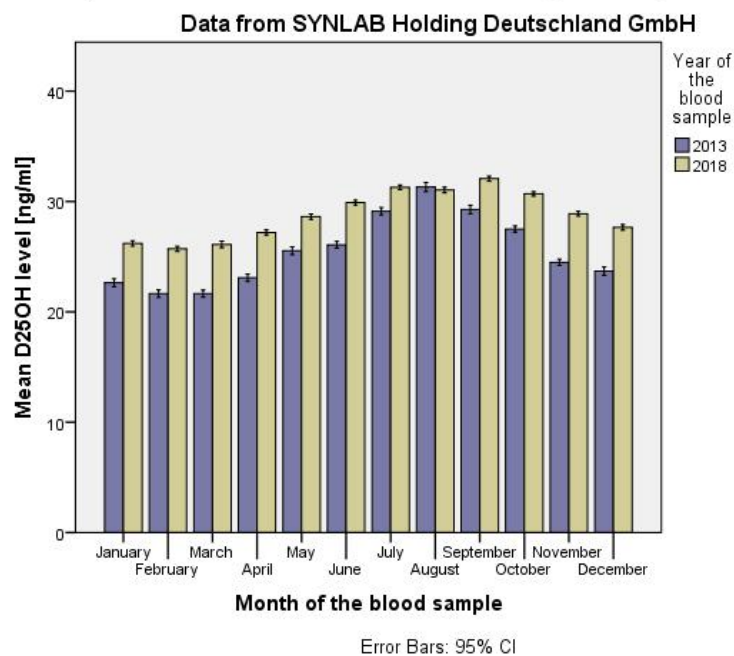


Abbildung 4.26.: SYNLAB: Monatsvergleich des mittleren Vitamin-D-Spiegels in den Einzeljahren 2013 und 2018. Der mittlere Vitamin Spiegel weist in beiden Jahren eine saisonale Schwankung auf, allerdings ist im Jahr 2017 der Vitamin-D-Spiegel durchschnittlich 3,31 ng/ml höher.

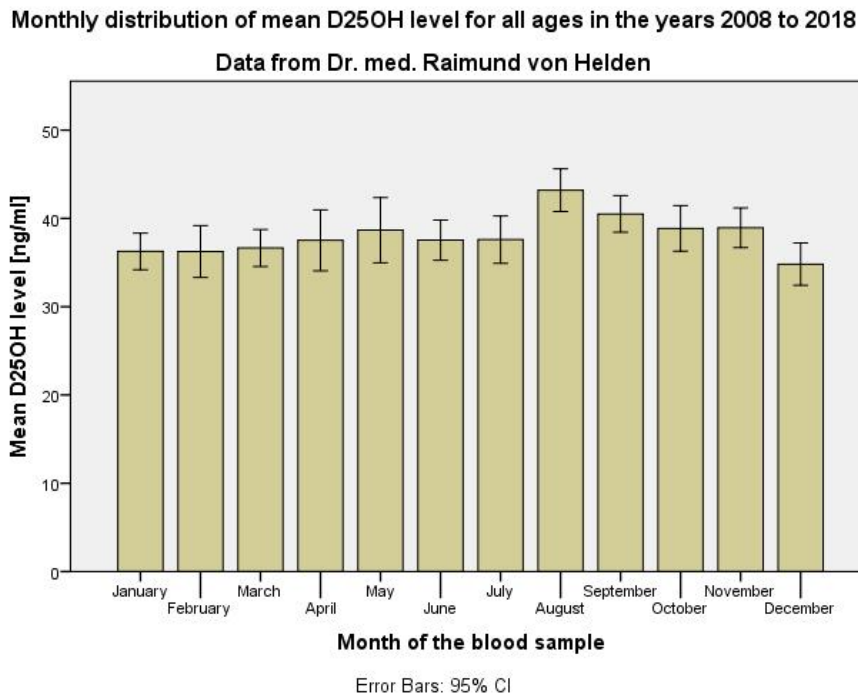


Abbildung 4.27.: Dr. von Helden: Monatsvergleich des mittleren Vitamin-D-Spiegels im Zeitraum 2008 bis 2018. Der mittlere Vitamin Spiegel schwankt durchschnittlich zwischen 34,82 ng/ml im Dezember und 43,20 ng/ml im August. Es ist keine klare saisonale Schwankung zu erkennen.

der mittlere Vitamin-D-Spiegel dort als gleich anzusehen ist. Im Jahr 2018 steigt der mittlere Vitamin-D-Spiegel von  $25,71 \pm 0,24$  ng/ml im Februar bis auf  $32,07 \pm 0,25$  ng/ml im September und fällt danach wieder bis im Februar ab. Die monatlichen Veränderungen sind dabei überwiegend jeweils signifikant ( $p < 0,001$ ). Nur die Änderungen Januar/Februar ( $p = 0,117$ ), Februar/März ( $p = 0,431$ ) und Juli/August ( $p = 0,971$ ) sind nicht statistisch signifikant, sodass der mittlere Vitamin-D-Spiegel dort als gleich anzusehen ist. Die Differenz zwischen den Extrema im Jahr 2007 beträgt  $9,67 \pm 0,77$  ng/ml und im Jahr 2017  $6,36 \pm 0,49$  ng/ml, sodass die saisonale Schwankung 2018 im Vergleich zu 2013 signifikant gesunken ist ( $p < 0,001$ ). Insgesamt ist allerdings im Jahr 2018 der Vitamin-D-Spiegel durchschnittlich  $3,31 \pm 0,17$  ng/ml höher als im Jahr 2013, sodass die Baseline geringfügig angestiegen ist.

Der mittlere Vitamin-D-Spiegel der Kohorte Dr. von Helden schwankt im Gesamtzeitraum 2008 bis 2018 durchschnittlich zwischen  $34,82 \pm 2,44$  ng/ml im Dezember und  $43,20 \pm 2,46$  ng/ml im August. Es ist keine klare saisonale Schwankung zu erkennen, da alle Veränderungen zwischen den benachbarten Monaten nicht statistisch signifikant

sind ( $p = 0,954$  bis  $p = 1,000$ ). Lediglich die Veränderungen Juli/August ( $p = 0,147$ ) und November/Dezember ( $p = 0,530$ ) weichen hiervon geringfügig ab. Insgesamt sind jedoch trotzdem nicht alle Monate gleich ( $p = 0,001$ ), wenn man nicht nur die Differenzen zwischen benachbarten Monaten vergleicht (siehe Abbildung 4.27).

In Abbildung 4.28 ist die mittlere monatliche Abweichung des Vitamin-D-Spiegels zum durchschnittlichen Vitamin-D-Spiegel der Kohorte MVZ Riegel im Gesamtzeitraum 2007 bis 2017 dargestellt. Die mittlere Abweichung in der Altersgruppe 3-18 Jahre beträgt  $3,62 \pm 1,20$  ng/ml und sinkt bis auf  $0,86 \pm 0,31$  ng/ml bei der Altersgruppe 81-100 Jahre. Dabei ist der Unterschied zwischen den Abweichungen der Altersgruppen 3-18 Jahre und 61-80 Jahre ( $p = 0,001$ ) und sowie 3-18 Jahre und 81-100 Jahre ( $p < 0,001$ ) statistisch signifikant. Auch der Unterschied zwischen den Abweichungen der Altersgruppen 19-25 Jahre zu den Altersgruppen 61-80 Jahre ( $p = 0,007$ ) und 81-100 Jahre ( $p = 0,001$ ) ist signifikant. Bei der Altersgruppe 26-45 Jahre ist nur der Unterschied zu 81-100 Jahren signifikant ( $p = 0,013$ ), alle weiteren Unterschiede sind nicht signifikant ( $p = 0,104$  bis  $p = 0,913$ ). Es ist ein signifikanter linearer Trend von einer sinkenden monatlichen Abweichung des mittleren Vitamin-D-Spiegels zum durchschnittlichen Vitamin-D-Spiegel bei steigendem Alter zu beobachten ( $p < 0,001$ ).

Die Differenzierung dieser Betrachtung der Kohorte MVZ Riegel nach den Zeiträumen 2007-2010 und 2016-2017 ist in Abbildung 4.29 detaillierter dargestellt. Im Zeitraum 2007-2010 schwanken die monatlichen Abweichungen des mittleren Vitamin-D-Spiegels zum durchschnittlichen Vitamin-D-Spiegel zwischen  $1,22 \pm 0,48$  ng/ml für das Alter 61-80 Jahre und  $3,05 \pm 1,39$  ng/ml für das Alter 3-18 Jahre. Es lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen feststellen ( $p = 0,154$ ). Im Zeitraum 2016-2017 sinkt die monatliche Abweichung des mittleren Vitamin-D-Spiegels zum durchschnittlichen Vitamin-D-Spiegel von  $3,64 \pm 1,21$  ng/ml in der Altersgruppe 3-18 Jahre auf  $1,47 \pm 0,41$  ng/ml in der Altersgruppe 81-100 Jahre. Hier gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen ( $p = 0,001$ ), der sich jedoch auf die jeweiligen Vergleiche zwischen den beiden Altersgruppen 3-18 und 19-25 Jahre mit den Altersgruppen 61-80 und 81-100 Jahre beschränkt ( $p = 0,008$  bis  $0,017$ ). Dies führt zu einem signifikanten linearen Trend einer sinkenden monatlichen Abweichung bei steigendem Alter ( $p < 0,001$ ). In der Altersgruppe 19-25 Jahre ist eine signifikante Steigerung der monatlichen Schwankung im Zeitraum 2016-2017 ( $3,63 \pm 1,08$  ng/ml) im Vergleich zu 2007-2010 ( $1,83 \pm 1,05$  ng/ml) festzustellen ( $p = 0,026$ ). Alle anderen Altersgruppen weisen keine Veränderung zwischen den Zeiträumen auf ( $p = 0,053$  bis  $p = 0,530$ ).

In Abbildung 4.30 ist die mittlere monatliche Abweichung des Vitamin-D-Spiegels zum

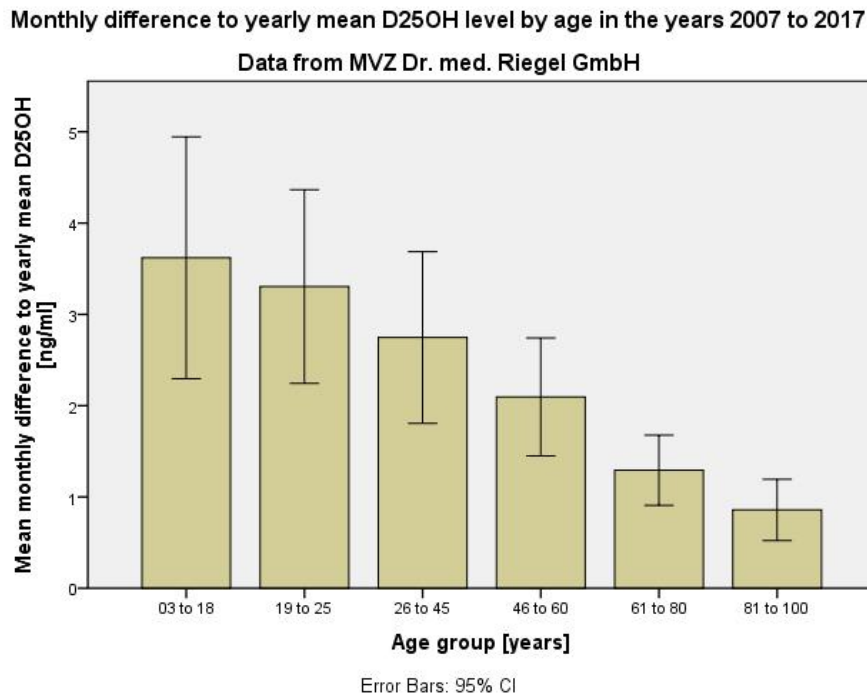


Abbildung 4.28.: MVZ Riegel: Mittlere monatliche Abweichung zum durchschnittlichen Vitamin-D-Spiegel im Zeitraum 2007 bis 2017. Die mittlere Abweichung in der Altersgruppe 3-18 Jahre beträgt 3,62 ng/ml und sinkt bis auf 0,86 ng/ml bei der Altersgruppe 81-100 Jahre.

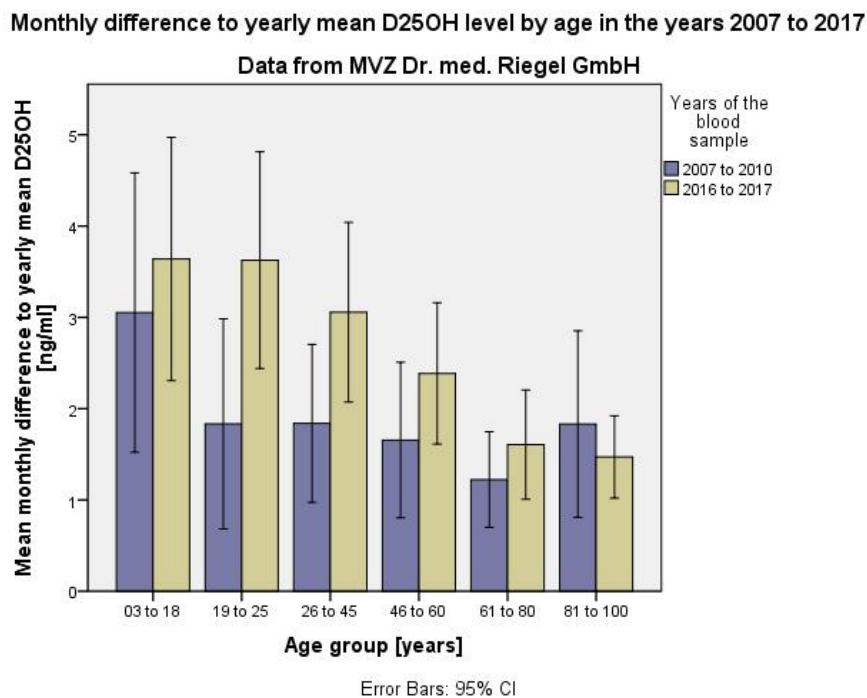


Abbildung 4.29.: MVZ Riegel: Mittlere monatliche Abweichung zum durchschnittlichen Vitamin-D-Spiegel in den Jahren 2007-2010 und 2016-2017. Die mittlere Schwankung in der Altersgruppe 19-26 hat sich von 1,83 ng/ml in 2007-2010 auf 3,63 ng/ml in 2016-2017 erhöht.

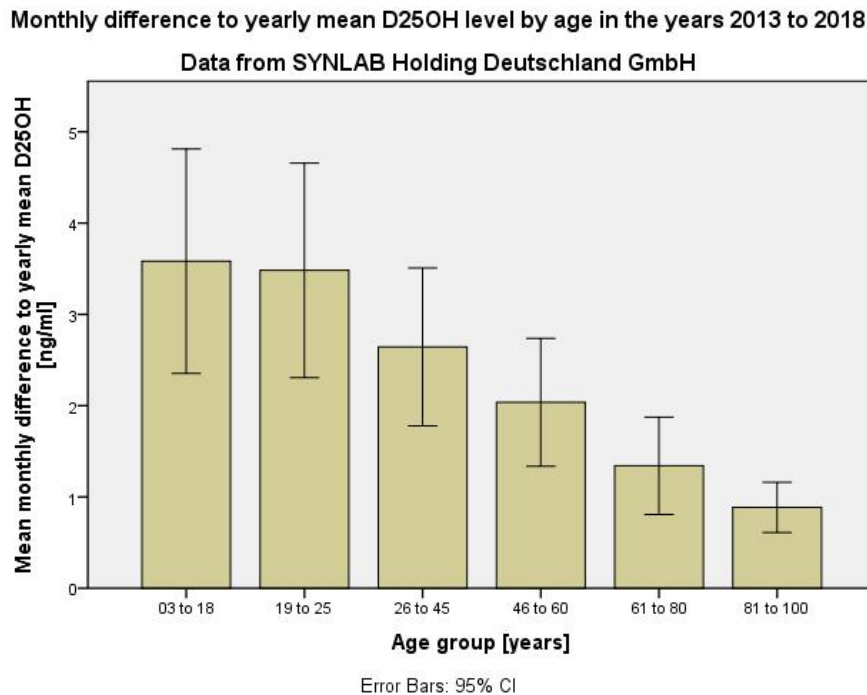


Abbildung 4.30.: SYNLAB: Mittlere monatliche Abweichung zum durchschnittlichen Vitamin-D-Spiegel im Zeitraum 2013-2018. Die mittlere Abweichung in der Altersgruppe 3-18 Jahre beträgt 3,58 ng/ml und sinkt bis auf 0,89 ng/ml bei der Altersgruppe 81-100 Jahre.

Monthly difference to yearly mean D25OH level by age in the years 2013-2014 vs. 2017-2018

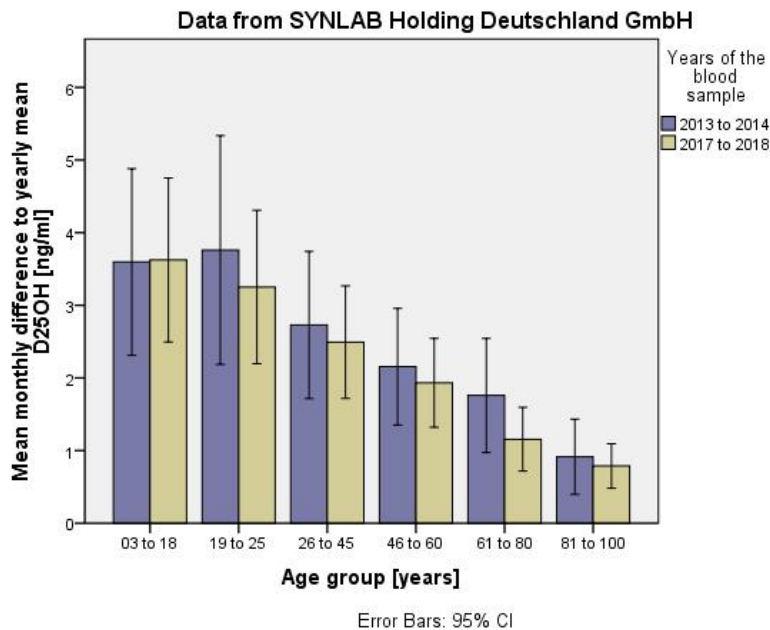


Abbildung 4.31.: SYNLAB: Mittlere monatliche Abweichung zum durchschnittlichen Vitamin-D-Spiegel in den Jahren 2013-2014 und 2017-2018. Innerhalb der Altersgruppen hat sich zwischen den Zeiträumen 2013-2014 und 2017-2018 nichts signifikant verändert.

durchschnittlichen Vitamin-D-Spiegel der Kohorte SYNLAB im Gesamtzeitraum 2013 bis 2018 dargestellt. Die mittlere Abweichung in der Altersgruppe 3-18 Jahre beträgt  $3,58 \pm 1,12$  ng/ml und sinkt bis auf  $0,89 \pm 0,25$  ng/ml bei der Altersgruppe 81-100 Jahre. Dabei ist der Unterschied zwischen den Abweichungen der Altersgruppen 3-18 Jahre und 61-80 Jahre ( $p = 0,002$ ) sowie 3-18 Jahre und 81-100 Jahre ( $p < 0,001$ ) statistisch signifikant. Auch der Unterschied zwischen den Abweichungen der Altersgruppen 19-25 Jahre zu den Altersgruppen 61-80 Jahre ( $p = 0,004$ ) und 81-100 Jahre ( $p < 0,001$ ) ist signifikant. Bei der Altersgruppe 26-45 Jahre ist nur der Unterschied zu 81-100 Jahren signifikant ( $p = 0,027$ ), alle weiteren Unterschiede sind nicht signifikant ( $p = 0,192$  bis  $p = 0,883$ ). Es ist ein signifikanter linearer Trend von einer sinkenden monatlichen Abweichung des mittleren Vitamin-D-Spiegels zum durchschnittlichen Vitamin-D-Spiegel bei steigendem Alter zu beobachten ( $p < 0,001$ ).

Die Differenzierung dieser Betrachtung der Kohorte SYNLAB nach den Zeiträumen 2013-2014 und 2017-2018 ist in Abbildung 4.31 detaillierter dargestellt. Zwischen den beiden Zeiträumen gibt es bei allen Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede der mittleren monatlichen Abweichungen des Vitamin-D-Spiegels zum durchschnittlichen Vitamin-D-Spiegel ( $p = 0,158$  für 61-80 Jahre bis zu  $p = 0,972$  für 3-18 Jahre). Beide Zeiträume weisen einen ähnlichen linearen Trend wie der Gesamtzeitraum auf ( $p < 0,001$ ).

Die Beobachtungen bei der Kohorte GANZIMMUN weichen von den anderen beiden Kohorten ab. In Abbildung 4.32 sind kein linearer Trend und Unterschiede der monatlichen Abweichungen des Vitamin-D-Spiegels zum durchschnittlichen Vitamin-D-Spiegel zwischen den Altersgruppen erkennbar ( $p = 0,616$ ). Die monatliche Abweichung schwankt im Vergleich zu beiden anderen Kohorten nur geringfügig zwischen  $0,40 \pm 0,21$  ng/ml bei 3-18 Jahren und  $0,55 \pm 0,23$  ng/ml bei 46-60 Jahren.

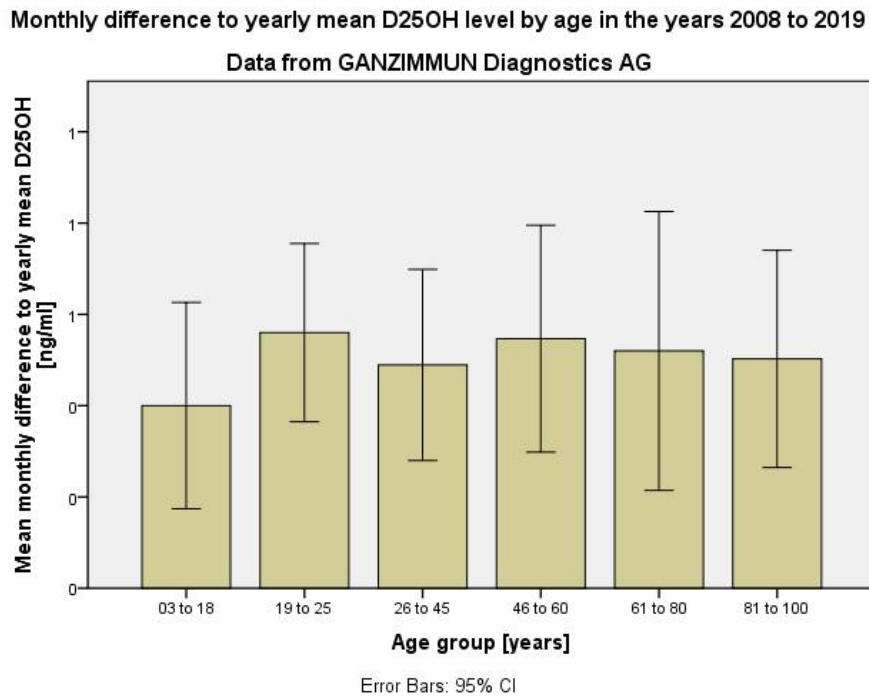


Abbildung 4.32.: GANZIMMUN: Mittlere monatliche Abweichung zum durchschnittlichen Vitamin-D-Spiegel im Zeitraum 2008 bis 2019. Die mittlere Abweichung schwankt nur geringfügig zwischen 0,40 ng/ml und 0,56 ng/ml.

## 4.4. Einfluss des Geschlechts auf den Vitamin-D-Spiegel

Die Kohorte GANZIMMUN weist im Jahr 2008 signifikante Unterschiede des mittleren Vitamin-D-Spiegels zwischen Männern und Frauen in den Altersgruppen 20-39 Jahre ( $p = 0,015$ ) und 40-59 Jahre ( $p = 0,002$ ) auf (siehe Abbildung 4.33). Bei der Altersgruppe 20-39 Jahre liegt der mittlere Vitamin-D-Spiegel bei Männern bei  $24,64 \pm 1,08$  ng/ml und bei Frauen bei  $26,68 \pm 1,28$  ng/ml. Bei der Altersgruppe 40-59 Jahre liegt der mittlere Vitamin-D-Spiegel bei Männern bei  $24,47 \pm 0,58$  ng/ml und bei Frauen bei  $25,66 \pm 0,50$  ng/ml. In den anderen Altersgruppen 0-19 Jahre ( $p = 0,480$ ), 60-79 Jahre ( $p = 0,073$ ) und 80-100 Jahre ( $p = 0,266$ ) lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Geschlechtern feststellen. Allerdings weicht der mittlere Vitamin-D-Spiegel bei der Altersgruppe 80-100 Jahre mit  $20,19 \pm 1,84$  ng/ml bei Männern und  $21,63 \pm 1,70$  ng/ml bei Frauen stark von den anderen Altersgruppen ab.

In dem in Abbildung 4.34 dargestellten Jahr 2019 der Kohorte GANZIMMUN ist neben dem allgemein angestiegenen Vitamin-D-Spiegel ein deutlicher Unterschied zwischen den Geschlechtern festzustellen. In der Altersgruppe 0-19 Jahre weisen die Männer einen mittleren Spiegel von  $28,97 \pm 0,82$  ng/ml auf, die Frauen aber nur  $27,63 \pm 0,60$  ng/ml und damit signifikant weniger ( $p = 0,008$ ). In der Altersgruppe 20-39 Jahre hingegen weisen die Frauen einen mittleren Spiegel von  $31,14 \pm 0,34$  ng/ml auf, die Männer aber nur  $30,17 \pm 0,62$  ng/ml und damit signifikant weniger ( $p = 0,006$ ). Bei den beiden Altersgruppen 40-59 und 60-79 Jahre ist ebenfalls der mittlere Spiegel der Frauen signifikant höher als der der Männer ( $p < 0,001$ ). Somit schwankt die Differenz zwischen Männern und Frauen in den drei Altersgruppen zwischen  $0,98 \pm 0,96$  ng/ml und  $2,87 \pm 0,72$  ng/ml. Nur bei der Altersgruppe 80-100 Jahre liegt kein signifikanter Unterschied vor ( $p = 0,218$ ), der mittlere Spiegel der Frauen liegt bei  $34,03 \pm 0,74$  ng/ml und der der Männer bei  $33,28 \pm 0,94$  ng/ml.

Die Kohorte SYNLAB weist im Jahr 2013 signifikante Unterschiede des mittleren Vitamin-D-Spiegels zwischen Männern und Frauen in den Altersgruppen 0-19 Jahre ( $p = 0,020$ ), 40-59 Jahre ( $p < 0,001$ ) und 60-79 Jahre ( $p < 0,001$ ) auf (siehe Abbildung 4.35). Bei der Altersgruppe 0-19 Jahre liegt der mittlere Vitamin-D-Spiegel bei Männern bei  $24,92 \pm 0,54$  ng/ml und bei Frauen bei  $24,08 \pm 0,48$  ng/ml. Bei der Altersgruppe 40-59 Jahre liegt der mittlere Vitamin-D-Spiegel bei Männern bei  $24,84 \pm 0,30$  ng/ml und bei Frauen bei  $25,58 \pm 0,32$  ng/ml. Bei der Altersgruppe 60-79 Jahre liegt der mittlere Vitamin-D-Spiegel bei Männern bei  $25,46 \pm 0,28$  ng/ml und bei Frauen bei  $26,17 \pm 0,20$

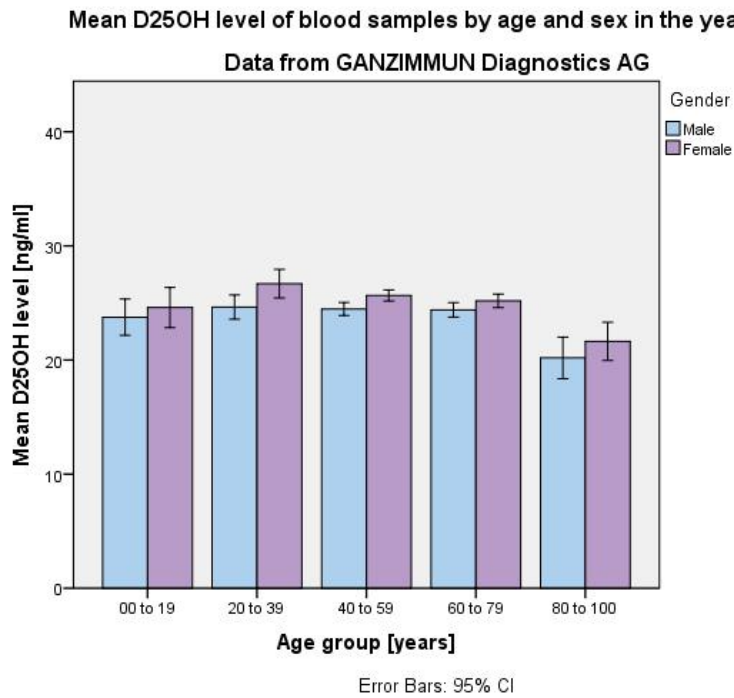


Abbildung 4.33.: GANZIMMUN: Mittlerer Vitamin-D-Spiegel nach Altersgruppen und Geschlecht im Jahr 2008. Die weiblichen Patienten weisen durchschnittlich höhere mittlere Vitamin-D-Spiegel als männliche Patienten auf.

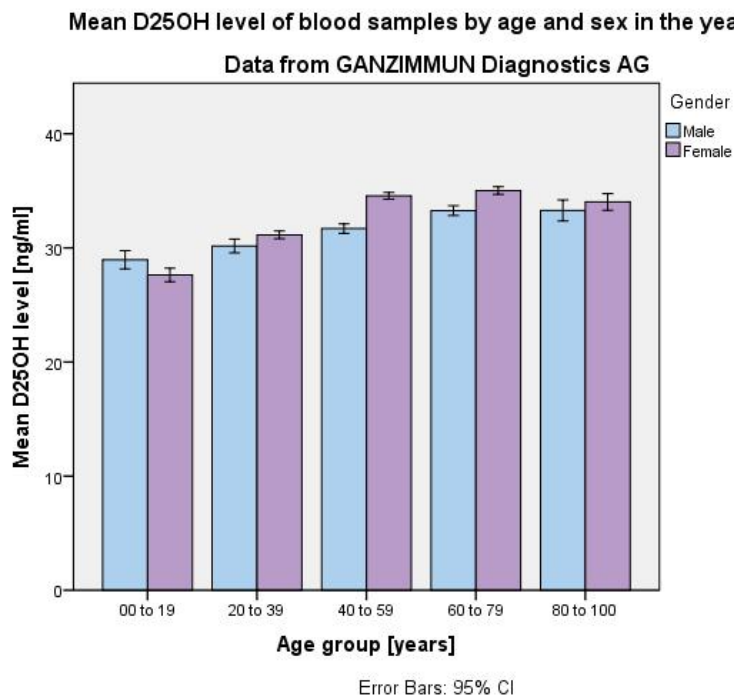


Abbildung 4.34.: GANZIMMUN: Mittlerer Vitamin-D-Spiegel nach Altersgruppen und Geschlecht im Jahr 2019. Im Alter 0-19 Jahren weisen männliche Patienten, bei allen anderen Altersgruppen weibliche Patienten einen höheren mittleren Vitamin-D-Spiegel auf.

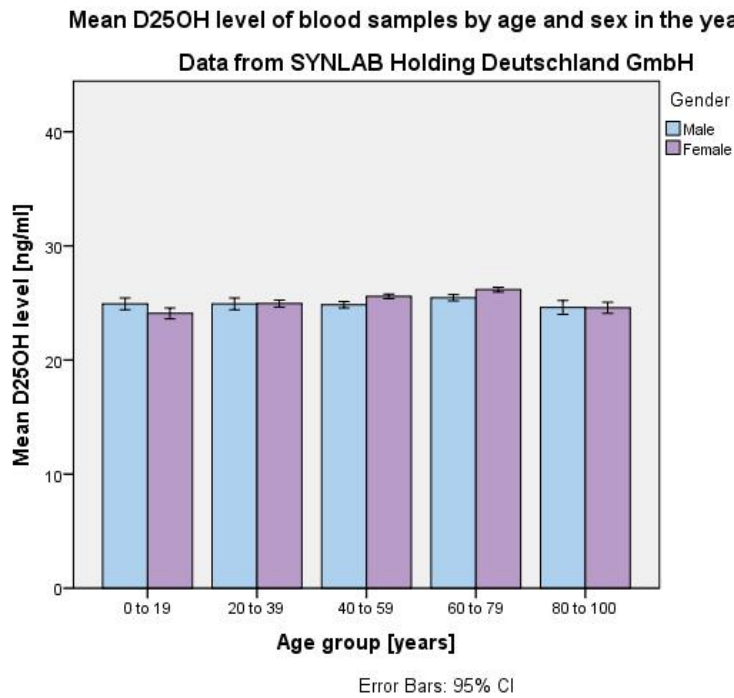


Abbildung 4.35.: SYNLAB: Mittlerer Vitamin-D-Spiegel nach Altersgruppen und Geschlecht im Jahr 2013. Im Alter 0-19 Jahren weisen männliche Patienten, im Alter 40-59 und 60-79 weibliche Patienten einen höheren mittleren Vitamin-D-Spiegel auf.

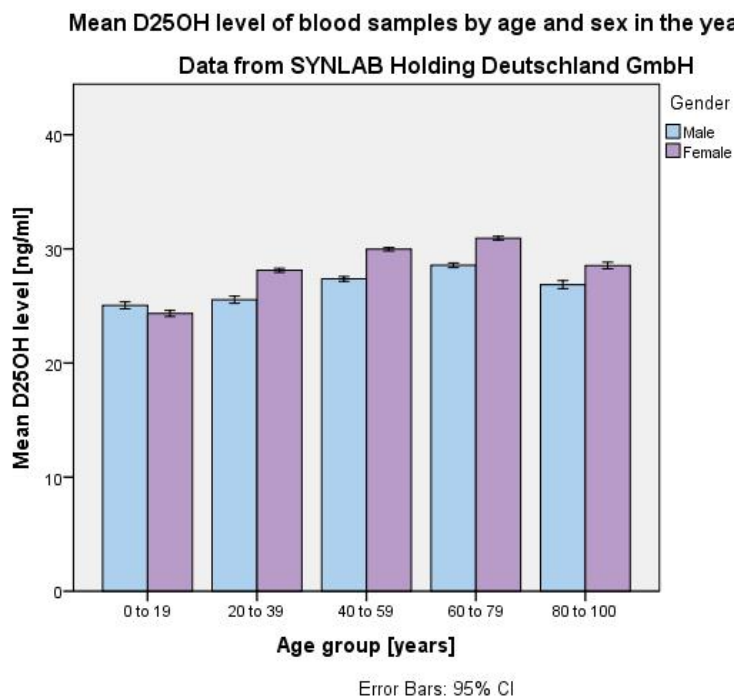


Abbildung 4.36.: SYNLAB: Mittlerer Vitamin-D-Spiegel nach Altersgruppen und Geschlecht im Jahr 2018. Im Alter 0-19 Jahren weisen männliche Patienten, bei allen anderen Altersgruppen weibliche Patienten einen höheren mittleren Vitamin-D-Spiegel auf.

ng/ml. Die anderen beiden Altersgruppen 20-39 Jahre ( $p = 0,929$ ) und 80-100 Jahre ( $p = 0,937$ ) weisen keine signifikanten Unterschiede auf.

In dem in Abbildung 4.35 dargestellten Jahr 2018 der Kohorte SYNLAB ist vor allem ein Anstieg der mittleren Spiegel bei den weiblichen Patienten ab 20 Jahren festzustellen. In der Altersgruppe 0-19 Jahre weisen die Männer einen mittleren Spiegel von  $25,05 \pm 0,32$  ng/ml auf, die Frauen aber nur  $24,33 \pm 0,28$  ng/ml und damit signifikant weniger ( $p = 0,001$ ). Bei allen anderen Altersgruppen haben die Frauen einen signifikant höheren Vitamin-D-Spiegel als die Männer ( $p < 0,001$ ). Bei der Altersgruppe 20-39 Jahre liegt der mittlere Vitamin-D-Spiegel bei Männern bei  $25,55 \pm 0,32$  ng/ml und bei Frauen bei  $28,13 \pm 0,18$  ng/ml. Bei der Altersgruppe 40-59 Jahre liegt der mittlere Vitamin-D-Spiegel bei Männern bei  $27,37 \pm 0,22$  ng/ml und bei Frauen bei  $29,97 \pm 0,16$  ng/ml. Bei der Altersgruppe 60-79 Jahre liegt der mittlere Vitamin-D-Spiegel bei Männern bei  $28,56 \pm 0,20$  ng/ml und bei Frauen bei  $30,94 \pm 0,16$  ng/ml. Bei der Altersgruppe 80-100 Jahre liegt der mittlere Vitamin-D-Spiegel bei Männern bei  $26,87 \pm 0,36$  ng/ml und bei Frauen bei  $28,54 \pm 0,30$  ng/ml. Somit schwankt die Differenz zwischen Männern und Frauen in den vier Altersgruppen zwischen  $1,67 \pm 0,66$  ng/ml und  $2,60 \pm 0,37$  ng/ml.

## 4.5. Einfluss des Alters auf den Vitamin-D-Spiegel

Bei der Betrachtung des Einflusses des Alters auf den Vitamin-D-Spiegel und die Entwicklung über die Jahre lassen sich bei der Kohorte GANZIMMUN große Unterschiede zwischen den Jahren 2008 und 2019 feststellen, die in Abbildung 4.37 dargestellt sind. Im Alter 0-25 Jahre ist eine gesonderte Betrachtung nötig. Bei Patienten des Alters 0-2 Jahre liegt der mittlere Vitamin-D-Spiegel 2008 bei  $33,67 \pm 2,40$  ng/ml und 2019 ohne einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,783$ ) bei  $31,68 \pm 4,21$  ng/ml. Bei Patienten des Alters 3-5 Jahre liegt der mittlere Vitamin-D-Spiegel 2008 bei  $23,88 \pm 5,45$  ng/ml und 2019 ohne einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,051$ ) bei  $32,37 \pm 3,31$  ng/ml. Bei Patienten des Alters 6-10 Jahre liegt der mittlere Vitamin-D-Spiegel 2008 bei  $26,10 \pm 2,26$  ng/ml und 2019 ohne einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,097$ ) bei  $28,79 \pm 1,19$  ng/ml. Bei Patienten des Alters 11-15 Jahre liegt der mittlere Vitamin-D-Spiegel 2008 bei  $21,34 \pm 1,64$  ng/ml und 2019 signifikant höher ( $p < 0,001$ ) bei  $26,56 \pm 0,83$  ng/ml. Die Altersgruppen 16-20 und 21-25 weisen keine signifikante Verbesserung oder Verschlechterung des mittleren Vitamin-D-Spiegels im Jahr 2019 im Vergleich zu 2008 auf ( $p = 0,063$  und  $p = 0,429$ ). Bei den älteren Altersgruppen ab 26 Jahre ist überall eine signifikante Steigerung des mittleren Vitamin-D-Spiegels im Jahr 2019 gegenüber 2008 festzustellen ( $p < 0,001$ ). Diese Steigerung wird umso größer je älter die Altersgruppe. Während beim Alter 26-30 Jahre die Steigerung von  $25,03 \pm 1,96$  ng/ml im Jahr 2008 auf  $30,68 \pm 0,64$  ng/ml im Jahr 2019 einer Steigerung um  $5,65 \pm 2,60$  ng/ml entspricht, beträgt die Steigerung beim Alter 81-100 Jahre von  $20,80 \pm 1,40$  ng/ml im Jahr 2008 auf  $33,50 \pm 0,63$  ng/ml im Jahr 2019  $12,69 \pm 2,03$  ng/ml. Beim Vergleich der Altersgruppen innerhalb des Jahres 2008 sind vor allem die Abweichungen des mittleren Vitamin-D-Spiegels der Altersgruppen 11-15, 21-25, 76-80 und 81-100 Jahre bemerkenswert. Die anderen Altersgruppen weisen überwiegend keine signifikanten Abweichungen untereinander auf. Bei der Altersgruppe 11-15 Jahre hingegen ist mit  $21,34 \pm 1,64$  ng/ml ein signifikant niedrigerer mittlerer Vitamin-D-Spiegel zu allen anderen Altersgruppen zwischen 6 und 75 Jahren festzustellen ( $p < 0,001$  bis  $p = 0,011$ ). Bei der Altersgruppe 21-25 Jahre ist mit  $28,26 \pm 2,00$  ng/ml ein signifikant höherer mittlerer Vitamin-D-Spiegel zu den anderen Altersgruppen zwischen 11 und 100 Jahren außer der Altersgruppe 16-20 Jahre festzustellen ( $p < 0,001$  bis  $p = 0,008$ ). Die beiden ältesten Altersgruppen weisen mit  $22,81 \pm 1,31$  ng/ml bei 76-80 Jahren und  $20,80 \pm 1,40$  ng/ml bei 81-100 Jahren einen signifikant niedrigeren Vitamin-D-Spiegel im Vergleich zu allen Altersgruppen zwischen 16 und 70 Jahren sowie der Altersgruppe 6-10 Jahre auf ( $p < 0,001$  bis  $p = 0,039$ ). Auch im Jahr 2019 ist ein

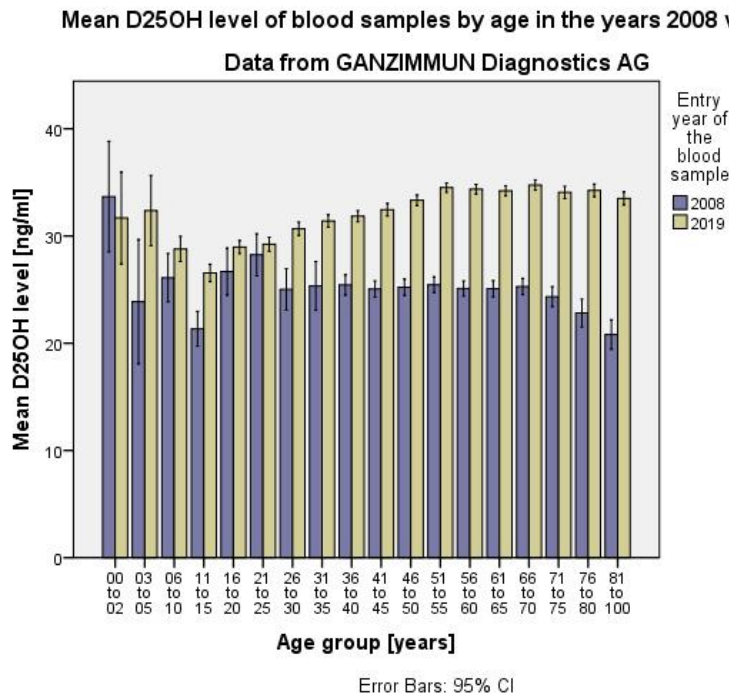


Abbildung 4.37.: GANZIMMUN: Mittlerer Vitamin-D-Spiegel nach Altersgruppen im Zeitraum 2008 bis 2019. Die Steigerung des Vitamin-D-Spiegels im Jahr 2019 im Vergleich zu 2008 steigt bei höherem Alter bis auf 12,69 ng/ml.

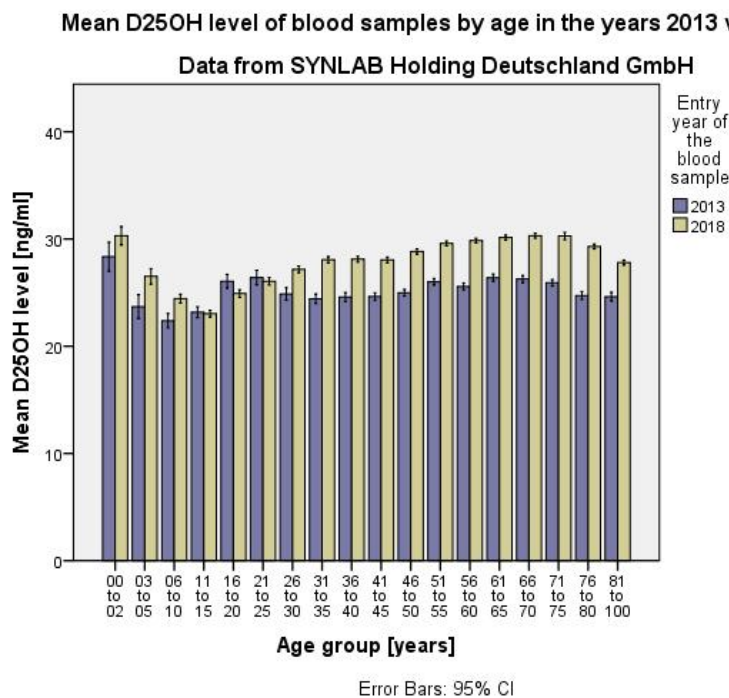


Abbildung 4.38.: SYNLAB: Mittlerer Vitamin-D-Spiegel nach Altersgruppen im Zeitraum 2013 bis 2018. Der mittlere Vitamin-D-Spiegel ist 2018 im Vergleich zu 2013 bei den Altersgruppen ab 26 bis 100 Jahren signifikant gestiegen.

signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen festzustellen ( $p < 0,001$ ), der sich in einer Steigerung des mittleren Vitamin-D-Spiegels ab 11-15 Jahre mit  $26,56 \pm 0,83$  ng/ml bis 76-80 Jahre mit  $34,26 \pm 0,61$  ng/ml widerspiegelt. Die jüngeren Altersgruppen 0-2 Jahre ( $31,68 \pm 4,21$  ng/ml), 3-5 Jahre ( $32,37 \pm 3,31$  ng/ml) und 6-10 Jahre ( $28,79 \pm 1,19$  ng/ml) weichen von diesem linearen Trend ab. Das Alter ist somit ein starker Prädiktor für die zeitliche Steigerung des mittleren Vitamin-D-Spiegels.

Bei der Betrachtung des Einflusses des Alters auf den Vitamin-D-Spiegel und die Entwicklung über die Jahre lassen sich bei der Kohorte SYNLAB kleinere Unterschiede zwischen Anfangsjahr 2013 und dem Endjahr 2018 der Kohorte feststellen, die in Abbildung 4.38 dargestellt sind. Auch hier stechen die jüngeren Altersgruppen zwischen 0 und 15 Jahre im Vergleich zu den älteren Patienten hervor. Bei Patienten des Alters 0-2 Jahre liegt der mittlere Vitamin-D-Spiegel 2013 bei  $28,35 \pm 1,38$  ng/ml und 2018 signifikant höher ( $p = 0,020$ ) bei  $30,30 \pm 0,89$  ng/ml. Bei Patienten des Alters 3-5 Jahre liegt der mittlere Vitamin-D-Spiegel 2013 bei  $23,70 \pm 1,13$  ng/ml und 2018 signifikant höher ( $p < 0,001$ ) bei  $26,52 \pm 0,73$  ng/ml. Bei Patienten des Alters 6-10 Jahre liegt der mittlere Vitamin-D-Spiegel 2013 bei  $22,38 \pm 0,69$  ng/ml und 2018 signifikant höher ( $p < 0,001$ ) bei  $24,44 \pm 0,42$  ng/ml. Bei Patienten des Alters 11-15 Jahre liegt der mittlere Vitamin-D-Spiegel 2013 bei  $23,17 \pm 0,53$  ng/ml und 2018 ohne einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,663$ ) bei  $23,04 \pm 0,33$  ng/ml. Die Altersgruppe 16-20 Jahre weist sogar eine signifikante Verschlechterung des mittleren Vitamin-D-Spiegels im Jahr 2018 im Vergleich zu 2013 auf ( $p = 0,003$ ). Bei der Altersgruppe 21-25 Jahre ist die Verschlechterung nicht signifikant ( $p = 0,356$ ). Bei den älteren Altersgruppen ab 26 Jahre ist auch bei dieser Kohorte überall eine signifikante Steigerung des mittleren Vitamin-D-Spiegels im Jahr 2018 gegenüber 2008 festzustellen ( $p < 0,001$ ). Diese Steigerung schwankt zwischen  $2,29 \pm 0,91$  ng/ml bei 26-30 Jahre und  $4,58 \pm 0,62$  ng/ml bei 76-80 Jahre, jedoch ohne linearen Trend. Auch in dieser Kohorte ist im Jahr 2013 ein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen festzustellen ( $p < 0,001$ ). Allerdings ist kein linearer Trend in Abhängigkeit vom Alter zu erkennen. Im Jahr 2018 hingegen ist neben dem signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen ( $p < 0,001$ ) ein linearer Trend der Steigerung des mittleren Vitamin-D-Spiegels bei steigendem Alter ab 11-15 Jahre mit  $23,04 \pm 0,33$  ng/ml bis 71-75 Jahre mit  $30,28 \pm 0,35$  ng/ml festzustellen. Die jüngeren Altersgruppen weichen wie bereits oben beschrieben von diesem linearen Trend ab. Das Alter ist somit kein starker Prädiktor für die zeitliche Steigerung des mittleren Vitamin-D-Spiegels der Kohorte, allerdings im Jahr 2018 ein allgemeiner Prädiktor für den erhöhten mittleren Vitamin-D-Spiegel bei steigendem Alter.

## 4.6. Lineares Modell für den Vitamin-D-Spiegel

Bei allen Kohorten wurde ein linearer Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und dem Jahr der Blutprobe sowie dem Alter und dem Geschlecht festgestellt. Diese werden mit linearen Regressionsmodellen analysiert.

### 4.6.1. Lineares Modell MVZ Dr. med. Riegel GmbH

Für die Kohorte MVZ Riegel wurde unter Berücksichtigung des Jahres, des Alters und des Geschlechts ein gegenüber Kapitel 4.2 erweitertes lineares Regressionsmodell erstellt. Der Pearson-Korrelationskoeffizient zwischen den Parametern beträgt -0,045 für Jahr/Alter, und -0,016 für Jahr/Geschlecht, sodass keine Kollinearität zwischen den Parametern besteht. Im linearen Modell sind alle drei Parameter statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) und gehen in das Modell ein. Es ergibt sich der lineare Zusammenhang  $f(\text{Jahr}, \text{Alter}, \text{Geschlecht}) = 1,050 \cdot \text{Jahr} + 0,080 \cdot \text{Alter} + 1,557 \cdot \text{Geschlecht} - 2094,817$  ng/ml, wobei für das Geschlecht *weiblich* = 1 und *maennlich* = 0 gilt.

### 4.6.2. Lineares Modell GANZIMMUN Diagnostics AG

Für die Kohorte GANZIMMUN wurde unter Berücksichtigung des Jahres, des Alters und des Geschlechts ein gegenüber Kapitel 4.2 erweitertes lineares Regressionsmodell erstellt. Der Pearson-Korrelationskoeffizient zwischen den Parametern beträgt -0,029 für Jahr/Alter, und 0,026 für Jahr/Geschlecht, sodass keine Kollinearität zwischen den Parametern besteht. Im linearen Modell sind alle drei Parameter statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) und gehen in das Modell ein. Es ergibt sich der lineare Zusammenhang  $f(\text{Jahr}, \text{Alter}, \text{Geschlecht}) = 1,209 \cdot \text{Jahr} + 0,039 \cdot \text{Alter} + 1,114 \cdot \text{Geschlecht} - 2412,137$  ng/ml, wobei für das Geschlecht *weiblich* = 1 und *maennlich* = 0 gilt.

### 4.6.3. Lineares Modell SYNLAB Holding Deutschland GmbH

Für die Kohorte GANZIMMUN wurde unter Berücksichtigung des Jahres, des Alters und des Geschlechts ein gegenüber Kapitel 4.2 erweitertes lineares Regressionsmodell erstellt. Der Pearson-Korrelationskoeffizient zwischen den Parametern beträgt 0,069 für Jahr/Alter, und -0,013 für Jahr/Geschlecht, sodass keine Kollinearität zwischen den Parametern besteht. Im linearen Modell sind alle drei Parameter statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) und gehen in das Modell ein. Es ergibt sich der lineare Zusammenhang

$f(\text{Jahr}, \text{Alter}, \text{Geschlecht}) = 0,715 \cdot \text{Jahr} + 0,041 \cdot \text{Alter} + 1,422 \cdot \text{Geschlecht} - 1418,095$  ng/ml, wobei für das Geschlecht *weiblich* = 1 und *maennlich* = 0 gilt.

#### 4.6.4. Lineares Modell Dr. med. Raimund von Helden

Für die Kohorte GANZIMMUN wurde unter Berücksichtigung des Jahres, des Alters und des Geschlechts ein gegenüber Kapitel 4.2 erweitertes lineares Regressionsmodell erstellt. Der Pearson-Korrelationskoeffizient zwischen den Parametern beträgt 0,268 für Jahr/Alter, und -0,010 für Jahr/Geschlecht, sodass keine Kollinearität zwischen den Parametern besteht. Im linearen Modell sind alle drei Parameter statistisch signifikant ( $p < 0,001$  für Alter und Jahr,  $p = 0,022$  für Geschlecht) und gehen in das Modell ein. Es ergibt sich der lineare Zusammenhang  $f(\text{Jahr}, \text{Alter}, \text{Geschlecht}) = 2,623 \cdot \text{Jahr} + 0,154 \cdot \text{Alter} + 1,734 \cdot \text{Geschlecht} - 5254,655$  ng/ml, wobei für das Geschlecht *weiblich* = 1 und *maennlich* = 0 gilt.

## 4.7. Inzidenz von Überdosierungen mit Vitamin D

Für die Betrachtung der Inzidenz einer Überdosierung mit Vitamin D in der Kohorte GANZIMMUN wurden die in Abbildung 4.39 dargestellten Vitamin-D-Bereiche 40-99 ng/ml, 100-119 ng/ml, 120-149 ng/ml und  $> 150$  ng/ml untersucht. Dabei handelt es sich um den Anteil der jeweiligen Bereiche an allen Patienten im Gesamtzeitraum 2008 bis 2019. Bei einer Gruppierung der Bereiche ab 100 ng/ml ist ein kontinuierlicher Anstieg von 0,05% im Jahr 2008 auf 0,80% im Jahr 2019 zu beobachten. Dies entspricht 4 von 7864 Patienten im Jahr 2008 und 571 von 71.796 Patienten im Jahr 2019. Der Anteil des Vitamin-D-Bereichs 100-119 ng/ml ist von 0,03% im Jahr 2008 auf 0,38% im Jahr 2019 angestiegen. Der Anteil mit 120-149 ng/ml ist von 0,01% im Jahr 2008 auf 0,22% im Jahr 2019 angestiegen. Der Anteil mit  $> 150$  ng/ml ist von 0,01% im Jahr 2008 auf 0,20% im Jahr 2019 angestiegen.

In Abbildung 4.40 ist die Einschränkung der gleichen Anteile der kritisch hohen Vitamin-D-Bereiche auf die Patientengruppe mit einem Vitamin-D-Spiegel  $> 40$  ng/ml dargestellt, um einen Anstieg innerhalb dieser Teilgruppe im Gesamtzeitraum 2008 bis 2019 zu überprüfen. Bei einer Gruppierung der Bereiche ab 100 ng/ml ist ein Anstieg von 0,51% im Jahr 2008 auf 2,89% im Jahr 2019 mit einigen Schwankungen zu beobachten. Dies entspricht 4 von 785 Patienten im Jahr 2008 und 571 von 19.773 Patienten im Jahr 2019. Der Anteil des Vitamin-D-Bereichs 100-119 ng/ml ist von 0,25% im Jahr 2008 auf 1,37% im Jahr 2019 angestiegen. Der Anteil mit 120-149 ng/ml ist von 0,13% im Jahr 2008 auf 0,80% im Jahr 2019 angestiegen. Der Anteil mit  $> 150$  ng/ml ist von 0,13% im Jahr 2008 auf 0,72% im Jahr 2019 angestiegen.

Die Inzidenz einer Überdosierung mit Vitamin D in der Kohorte SYNLAB ist in Abbildung 4.41 analog dargestellt. Dabei handelt es sich um den Anteil der jeweiligen Bereiche an der Patientengruppe mit einem Vitamin-D-Spiegel  $> 40$  ng/ml im Gesamtzeitraum 2013 bis 2018. Bei einer Gruppierung der Bereiche ab 100 ng/ml ist kein Anstieg im Gesamtzeitraum festzustellen, sondern vielmehr eine Schwankung zwischen 1,29% im Jahr 2013 und 2,25% im Jahr 2014. Dies entspricht 95 von 7.352 Patienten im Jahr 2013 und 279 von 12.384 Patienten im Jahr 2014. Im Jahr 2018 sind es 1,38% bei 534 von 38.723 Patienten. Der Anteil des Vitamin-D-Bereichs 100-119 ng/ml schwankt zwischen 0,76% im Jahr 2013 und 1,30% im Jahr 2014. Im Jahr 2018 beträgt der Anteil 0,80%. Der Anteil mit 120-149 ng/ml schwankt zwischen 0,43% im Jahr 2013 und 0,76% im Jahr 2014. Der Anteil mit  $> 150$  ng/ml schwankt zwischen 0,10% im Jahr 2013 und 0,19% im Jahr 2014. Im Jahr 2018 beträgt der Anteil 0,15%.

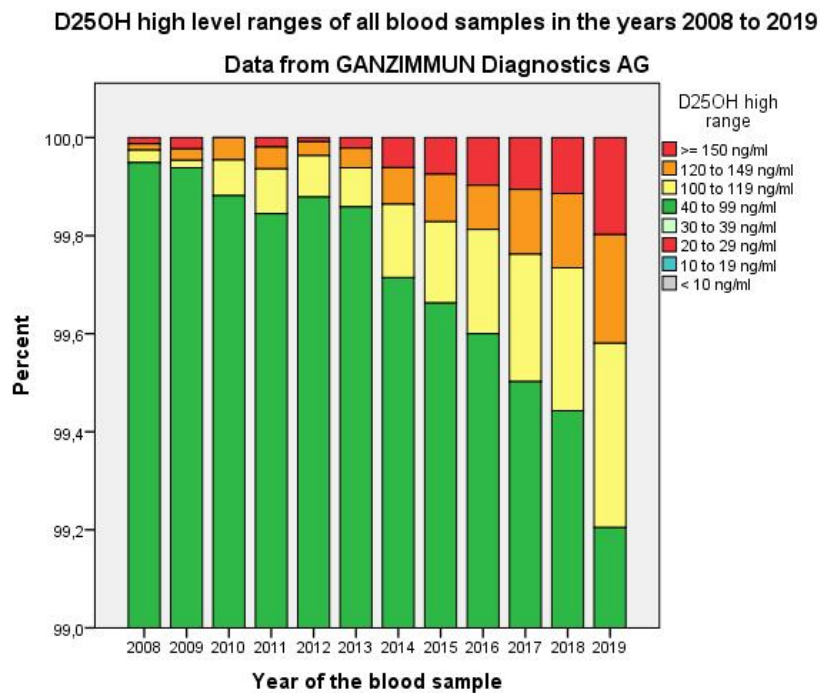


Abbildung 4.39.: GANZIMMUN: Anteil von kritisch hohen Vitamin-D-Bereichen im Zeitraum 2008 bis 2019. Im Gesamtzeitraum hatten 0,20% aller Patienten einen Vitamin-D-Spiegel im Bereich 100-119 ng/ml, 0,10% im Bereich 120-149 ng/ml und 0,08% im Bereich > 150 ng/ml.

**D25OH high level ranges within the blood samples with D25OH > 40 ng/ml in the years 2008 to 2019**

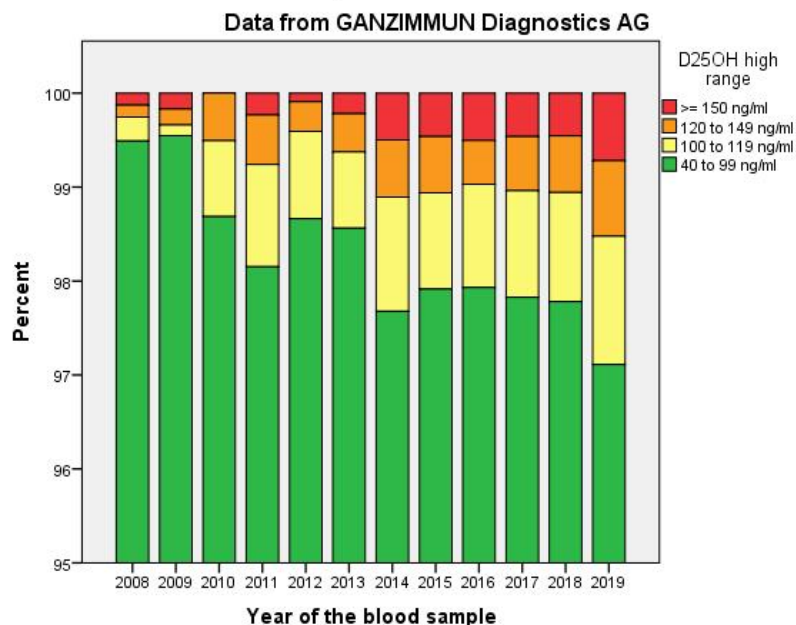


Abbildung 4.40.: GANZIMMUN: Der Anteil von kritisch hohen Vitamin-D-Bereichen innerhalb der Teilgruppe der Patienten mit einem Vitamin-D-Spiegel > 40 ng/ml im Zeitraum 2008 bis 2019 ist ebenfalls angestiegen.

D25OH high level ranges within the blood samples with D25OH &gt; 40 ng/ml in the years 2013 to 2018

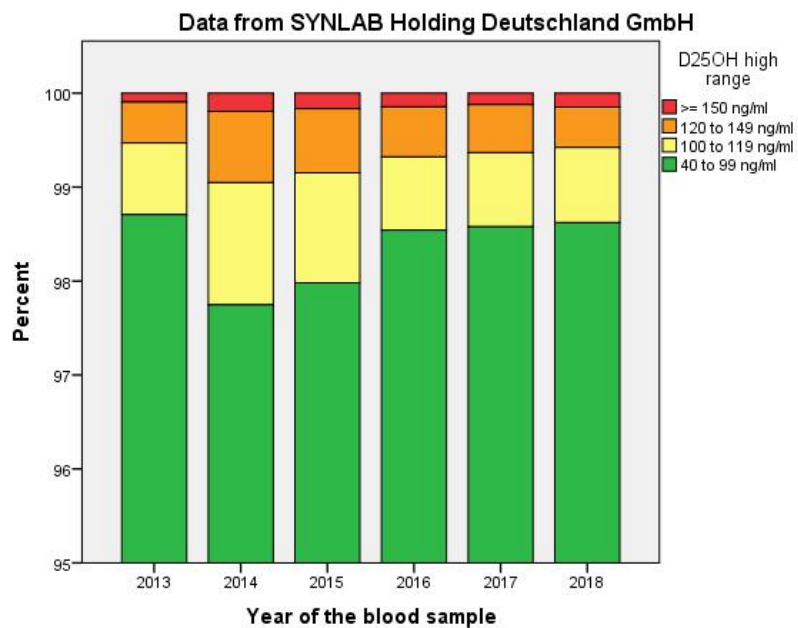


Abbildung 4.41.: SYNLAB: Anteil von kritisch hohen Vitamin-D-Bereichen im Zeitraum 2013 bis 2018. Im Gesamtzeitraum hatten 0,88% aller Patienten einen Vitamin-D-Spiegel im Bereich 100-119 ng/ml, 0,53% im Bereich 120-149 ng/ml und 0,14% im Bereich > 150 ng/ml.

## 4.8. Einfluss des Vitamin-D-Spiegels auf den Calcium-Spiegel

Das Histogramm aus Abbildung 4.42 zeigt die Häufigkeit der Vitamin-D-Mangelbereiche und der kritisch hohen Bereiche bei der Teilgruppe der Patienten mit gemessenem Calcium-Spiegel im Zeitraum 2008 bis 2019. Es wurde nur bei 15 Patienten mit einem Vitamin-D-Spiegel  $< 10$  ng/ml auch der Calcium-Spiegel gemessen. Der Großteil von 92.856 Patienten mit gemessenem Calcium-Spiegel hat einen Vitamin-D-Spiegel von 40-99 ng/ml. 6075 Patienten liegen bei 10-19 ng/ml, 10.715 bei 20-29 ng/ml, weitere 13.169 bei 30-40 ng/ml, 14.233 bei 100-119 ng/ml, 10.076 bei 120-149 ng/ml und insgesamt 6335 bei  $> 150$  ng/ml.

Der mittlere Calcium-Spiegel in Abhängigkeit der untersuchten Vitamin-D-Bereiche der Kohorte GANZIMMUN im Gesamtzeitraum 2008 bis 2019 ist in Abbildung 4.43 dargestellt. Da nur 15 Datenpunkte für den Vitamin-D-Bereich  $< 10$  ng/ml vorliegen, wird der zugehörige Calcium-Spiegel  $2,187 \pm 0,080$  mmol/l separat betrachtet. Bei den anderen Vitamin-D-Bereichen steigt der mittlere Calcium-Spiegel von 2,247 mmol/l bei 10-19 ng/ml kontinuierlich geringfügig auf 2,296 mmol/l bei  $> 150$  ng/ml Vitamin D. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Vitamin-D-Bereichen sind alle signifikant ( $p < 0,001$  bis  $p = 0,044$ ). Es ist ein signifikanter linearer Trend bei steigendem Vitamin-D-Spiegel zu beobachten.

Der Anteil von Calcium-Bereichen in Abhängigkeit von Vitamin-D-Bereichen der Kohorte GANZIMMUN im Gesamtzeitraum 2008 bis 2019 ist in Abbildung 4.44 dargestellt. In Abbildung 4.45 ist ein vergrößerter Ausschnitt des obersten Prozentpunktes von Abbildung 4.44 dargestellt, um die Verteilung der kritischen Calcium-Bereiche ab 2,8 mmol/l sichtbar zu machen. Der Anteil mit einem kritischen Calcium-Spiegel  $> 2,7$  mmol/l beträgt insgesamt 0,10%. Das entspricht insgesamt 144 von 153.474 Patienten. Der Anteil der Patienten mit einem Calcium-Spiegel im Übergangsbereich 2,8-3,0 mmol/l beträgt durchschnittlich 0,07% und schwankt zwischen 0,05% bei einem Vitamin-D-Spiegel  $> 120$  ng/ml und 0,11% bei 100-119 ng/ml. Der Anteil der Patienten mit einer leichten Hypercalcämie von 3,0-3,4 mmol/l beträgt durchschnittlich 0,02% und schwankt zwischen 0,01% bei einem Vitamin-D-Spiegel von 120-149 ng/ml und 0,05% bei 10-19 ng/ml und  $> 150$  ng/ml. Die Anzahl der Patienten mit einer lebensgefährlichen Hypercalcämie  $> 3,4$  mmol/l beträgt 8 aus 153.474 Patienten, davon 2 bei einem Vitamin-D-Spiegel von 20-29 ng/ml, 3 bei 40-99 ng/ml, 1 bei 120-149 ng/ml und weitere 2 bei  $> 150$  ng/ml. Der Anteil der Patienten mit einem Calcium-Mangel  $< 2,3$  mmol/l

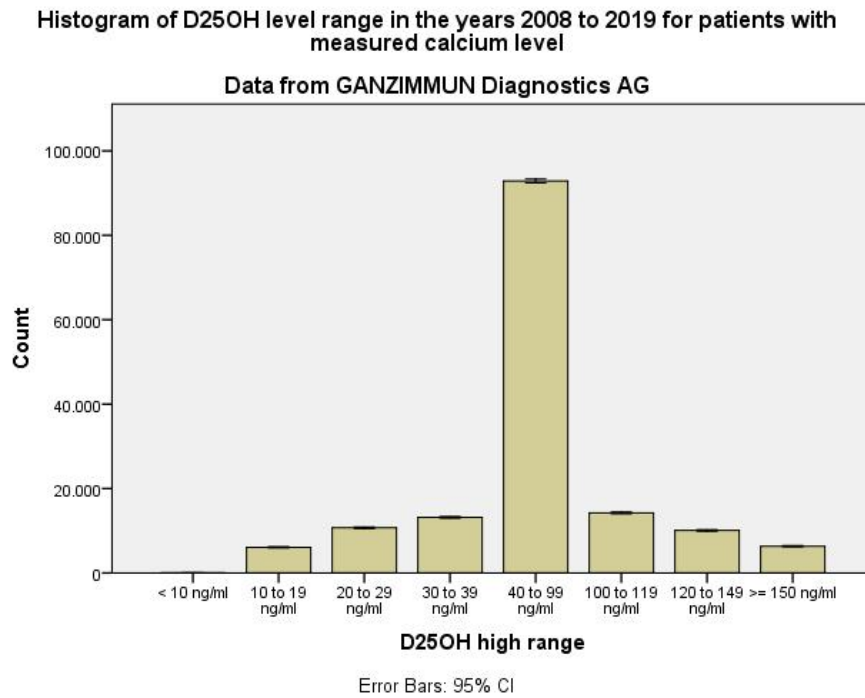


Abbildung 4.42.: GANZIMMUN: Histogramm der Vitamin-D-Mangelbereiche und der kritisch hohen Bereiche bei der Teilgruppe der Patienten mit gemessenem Calcium-Spiegel im Zeitraum 2008 bis 2019. Es sind nur 15 Patienten mit Vitamin-D-Spiegel < 10 ng/ml vorhanden, der Großteil von 92.856 Patienten liegt bei 40-99 ng/ml.

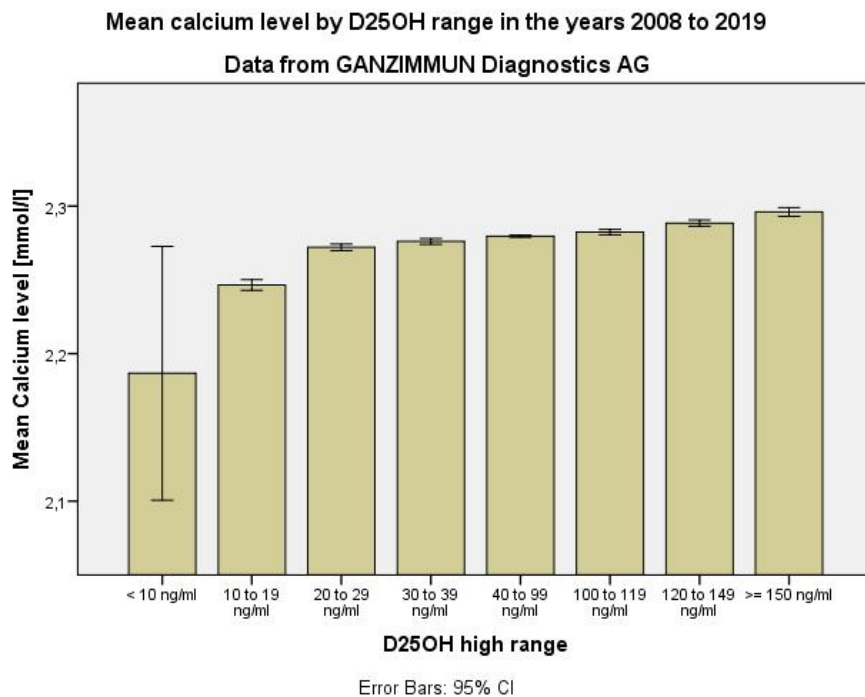


Abbildung 4.43.: GANZIMMUN: Mittlerer Calcium-Spiegel in Abhängigkeit von Vitamin-D-Bereichen im Gesamtzeitraum 2008 bis 2019. Der mittlere Calcium-Spiegel steigt von 2,247 mmol/l bei 10-19 ng/ml geringfügig auf 2,296 mmol/l bei > 150 ng/ml Vitamin D.

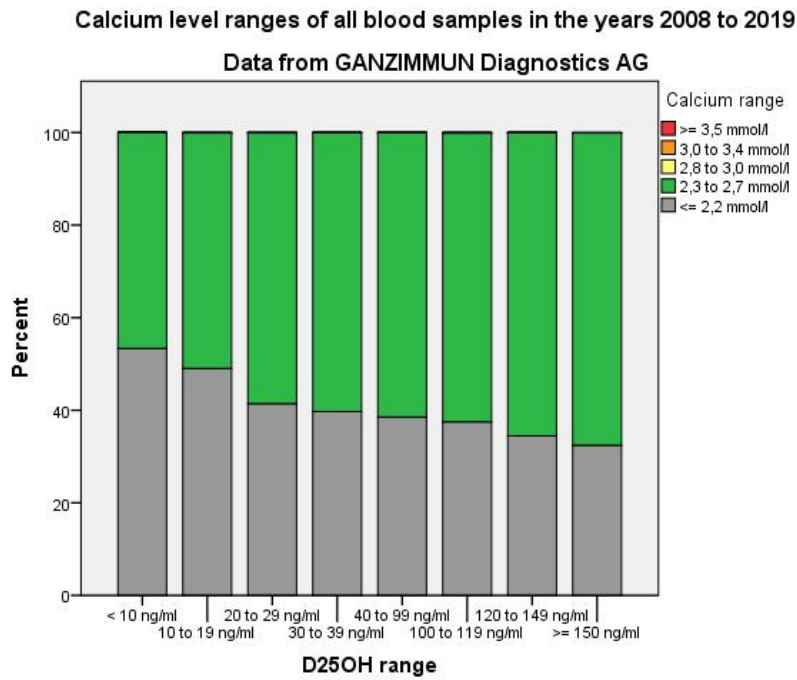


Abbildung 4.44.: GANZIMMUN: Anteil von Calcium-Bereichen in Abhängigkeit von Vitamin-D-Bereichen im Gesamtzeitraum 2008 bis 2019. Insgesamt 144 bzw. 0,10% der Patienten weisen kritische Calcium-Spiegel > 2,7 mmol/l auf.

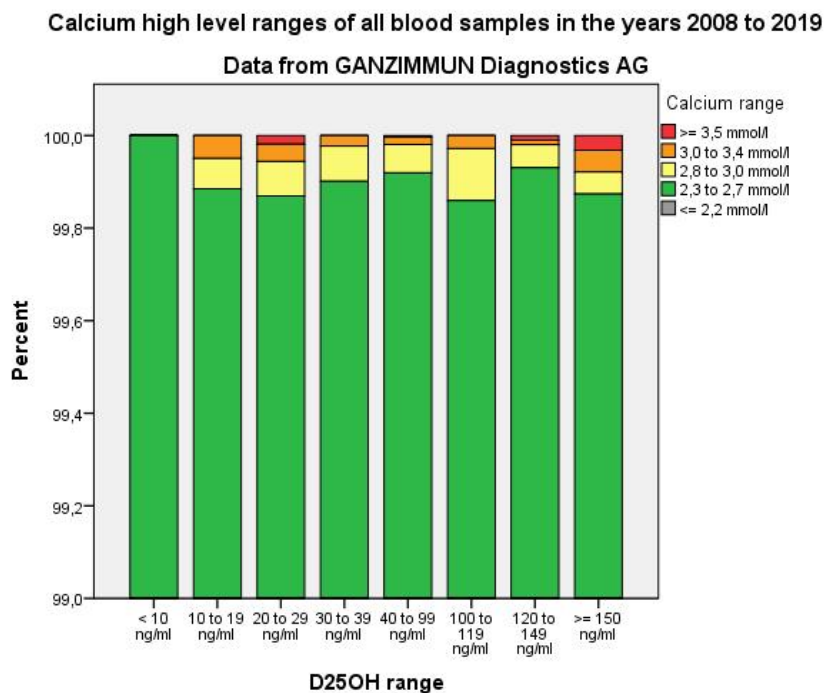


Abbildung 4.45.: Vergrößerter Ausschnitt von Abbildung 4.44.

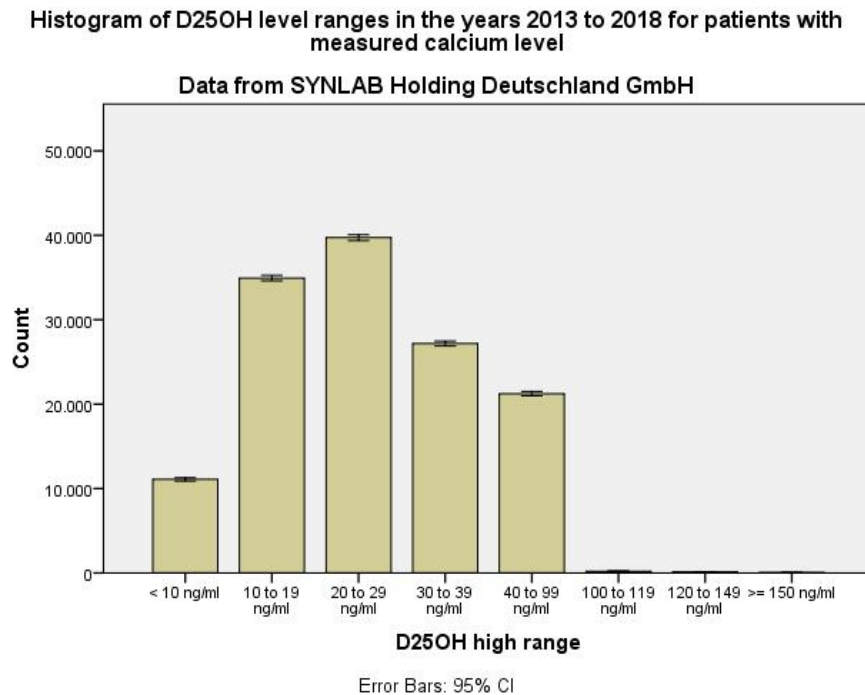


Abbildung 4.46.: SYNLAB: Histogramm der Vitamin-D-Mangelbereiche und der kritisch hohen Bereiche bei der Teilgruppe der Patienten mit gemessenem Calcium-Spiegel im Zeitraum 2013 bis 2018. Es sind nur 374 Patienten mit Vitamin-D-Spiegel  $> 100$  ng/ml vorhanden, die meisten Patienten haben  $< 30$  ng/ml.

sinkt von 53,33% bei einem Vitamin-D-Spiegel von  $< 10$  ng/ml bei steigendem Vitamin-D-Spiegel kontinuierlich bis auf 32,39% bei  $> 150$  ng/ml. Durchschnittlich haben 38,60% einen Calcium-Mangel.

Das Histogramm aus Abbildung 4.46 zeigt die Häufigkeit der Vitamin-D-Mangelbereiche und der kritisch hohen Bereiche bei der Teilgruppe der Patienten mit gemessenem Calcium-Spiegel im Zeitraum 2013 bis 2018. Nur 206 aller Patienten mit gemessenem Calcium-Spiegel haben einen Vitamin-D-Spiegel von 100-119 ng/ml. Weitere 123 liegen bei 120-149 ng/ml und nur 45 haben einen Vitamin-D-Spiegel von  $> 150$  ng/ml. Insgesamt 85.733 Patienten der Teilgruppe haben einen Vitamin-D-Mangel mit einem Vitamin-D-Spiegel  $< 30$  ng/ml. Weitere 21.177 Patienten liegen bei 30-40 ng/ml und 21.238 Patienten bei 40-99 ng/ml.

# 5. Diskussion

## 5.1. Klinische und demographische Charakteristiken der Kohorten

### 5.1.1. Allgemeiner Anstieg der Datenmenge

Der allgemeine Anstieg der Vitamin-D-Datenmenge innerhalb der betrachteten Jahre ist sehr hoch: Die Menge an jährlichen Daten ist bei MVZ Riegel von 2007 bis 2017 um 3200% gestiegen, bei GANZIMMUN von 2008 bis 2018 um 1318%, bei SYNLAB von 2013 bis 2018 um 217% und bei Dr. von Helden von 2008 bis 2017 um 829%. Der praktizierende Allgemeinmediziner Dr. von Helden weicht zwar in seiner Entwicklung der Daten in manchen Jahren ab, allerdings ist dies unter Umständen auf jährliche Schwankungen im Praxisbetrieb wie z. B. im Jahr 2015 zurückzuführen und insgesamt sind auch bei ihm die Daten über die Jahre wie beschrieben deutlich angestiegen.

Ein Grund für diesen Anstieg der Daten könnte in der steigenden Anzahl an Publikationen und Forschungsergebnissen in den letzten 10 Jahren liegen. Im Jahr 2007 waren es 2080 Publikationen auf PubMed, bis 2017 stieg die Anzahl kontinuierlich auf 5125 an, dann flachte es 2018 mit 5050 und 2019 noch einmal 4890 wieder leicht ab. Daraus resultiert ein gesteigertes Bewusstsein über die Bedeutung von Vitamin D und somit ist auch die Nachfrage von Seiten der Patienten sowie die Initiative von Seiten der Ärzte zur Messung von Vitamin D gestiegen.

Auch die Aufklärung über Vitamin D durch Persönlichkeiten wie Prof. Dr. med. Jörg Spitz, Dr. med. Raimund von Helden, Prof. Nicolai Worm, Dr. med. Arman Edalatpour und Prof. Dr. med. Winfried März in Form von Büchern, Vorträgen und YouTube-Videos haben sicherlich zu dieser Entwicklung positiv beigetragen. International sind Persönlichkeiten wie Dr. Dr. med. Michael Holick, Dr. William B. Grant und Prof. Dr. Bruce Hollis, Carole Baggerly und zahlreiche weitere zu nennen, die ebenfalls führend zu diesen Entwicklungen beigetragen haben.

### 5.1.2. Unterschiedliche Anzahl an weiblichen und männlichen Patienten

Die beobachtete Inhomogenität bei der Frequenz der Vitamin-D-Daten bezüglich des Geschlechts könnte verschiedene Ursachen haben. Bei den drei Einsendelaboren stammen 63,2%, 64,9% bzw. 66,8% der untersuchten Daten von weiblichen Patienten und weisen insgesamt einen gleichen Trend auf. Auch bei Dr. von Helden sind durchschnittlich 61,1% der Patienten weiblich.

Frauen in den Wechseljahren können durch Östrogenmangel eine postmenopausale Osteoporose entwickeln. Calcium und Vitamin D sind im Rahmen einer Basistherapie die Grundlage jeglicher Osteoporosetherapie, sodass bei den fünfmal häufiger betroffenen Frauen auch häufiger der Vitamin-D-Spiegel gemessen wird [88]. Gemäß des DAK-Gesundheitsreports aus dem Jahr 2016 gingen berufstätige Männer nur durchschnittlich 4,2 Mal im Jahr zum Arzt, berufstätige Frauen hingegen 7 Mal [89].

Zielgruppen-Auswertungen von thematisch zur Aufklärung über Vitamin D passenden YouTube-Kanälen und Facebook-Seiten wie z. B. die Akademie für menschliche Medizin GmbH zeigen darüber hinaus, dass bei der Altersgruppe 40 bis 65+ Jahre 79% Frauen und nur 21% Männer sind (Facebook Zielgruppen-Insights). Bei YouTube ergibt sich 62% bis 63% Männer bei 18-24 Jahre bzw. 25-34 Jahre, 53% Frauen bei 35-44 Jahre, allerdings 58% bei 45-54 Jahre, 62% Frauen bei 55-64 Jahre und 58% bei 65+ Jahre. Dies führt also tendenziell zu einer höheren Anzahl an Frauen durch vermehrte Aufklärung bezüglich Vitamin D und dem Bedürfnis nach einer Analyse des Vitamin-D-Spiegels.

### 5.1.3. Unterschiedliche Anzahl an Daten pro Monat

Die Anzahl der Daten pro Monat ist bei den Kohorten der Einsendelabore nicht homogen. Es ist eine deutliche jahreszeitliche Schwankung zu beobachten, allerdings weicht der Monat Dezember bei den drei Kohorten davon ab und weist deutlich weniger Daten auf. Die Extrema der Schwankung liegt bei MVZ Riegel und SYNLAB im August und November sowie bei GANZIMMUN im August und März.

Dies lässt sich u.a. durch die monatlichen Schwankungen des Vitamin-D-Spiegels, die auch in dieser Arbeit beschrieben wurden, erklären, indem Patienten aufgrund von deutlichen Symptomen eines Vitamin-D-Mangels untersucht werden. Darüber hinaus besteht im Winter ein gesteigertes Bewusstsein über die Bedeutung von Vitamin D, sodass mehr Patienten die Bestimmung ihres Vitamin-D-Spiegels anfordern.

Eine weitere wichtige Komponente zur Erklärung der monatlichen Datenlage sind Fei-

ertage und Ferienzeiten. So lässt sich der Monat Dezember durch die Vorweihnachtszeit, Weihnachten und Silvester erklären, da der Fokus in dieser Zeit auf andere Bereiche des Lebens gerichtet ist.

Die Abweichung der Kohorte GANZIMMUN mit einem Maximum im März statt im November könnte durch ein anderes Spektrum der Einsender zu erklären sein, allerdings liegen hierzu nicht genug Daten vor, um eine abschließende Beurteilung treffen zu können.

Die fehlende klare monatliche Schwankung bei Dr. von Helden ist dadurch zu erklären, dass er bei überdurchschnittlich vielen Patienten mit Anzeichen eines Vitamin-D-Mangels den Vitamin-D-Spiegel bestimmen lässt und proaktiv auf die Patienten zugeht, sodass die Anzahl der Daten weniger durch das Patientenverhalten gesteuert wird.

#### **5.1.4. Altersverteilung bei der Anzahl der Vitamin-D-Daten**

Die meisten Daten stammen von Patienten zwischen 40 und 80 Jahren (zwischen 66,5% und 72,4% bei den vier Kohorten). Dieses Alter ist unter Umständen bereits durch eine manifeste Osteoporose gekennzeichnet, sodass eine engmaschige Kontrolle des Vitamin-D-Spiegels durchgeführt wird. Allgemein bestehen im Kindesalter weniger gesundheitliche Probleme, sodass die Initiative zur Bestimmung des Vitamin-D-Spiegels seltener vorkommt. Ab ca. 40 Jahren hingegen besteht bei vielen Patienten ein erhöhtes Interesse an ihrer Gesundheit und an Vorsorge bzw. Prävention.

#### **5.1.5. Vergleich zu repräsentativen Daten des RKI**

Um einen Vergleich zu den Daten der vom Robert-Koch-Institut in Auftrag gegebenen „German Health Interview and Examination Survey for Adults“ (DEGS1)[77] in den Jahren 2008 bis 2011 zu ermöglichen (siehe Abbildung 5.1), wurden auch die Histogramme der Kohorten MVZ Riegel, GANZIMMUN und Dr. von Helden im gleichen Zeitraum erstellt, die in Abbildung 5.2 bis Abbildung 5.4 dargestellt sind. Da die DEGS1-Studie in 180 Städten und Gemeinden Personen vor Ort befragt und untersucht wurden, ist die Stichprobe wahrscheinlich repräsentativ für die deutsche Gesamtbevölkerung gewesen.

Die Kohorte MVZ Riegel weist eine sehr ähnliche Verteilung wie das RKI im Zeitraum 2008 bis 2011 auf und ist somit wahrscheinlich ebenfalls repräsentativ. Die Kohorte GANZIMMUN ist ebenfalls sehr ähnlich, weist jedoch nur bei 71,9% statt 78,2% der Patienten einen Vitamin-D-Mangel auf. Jedoch scheint auch hier eine Vergleichbarkeit zu den Daten des RKI gegeben zu sein.

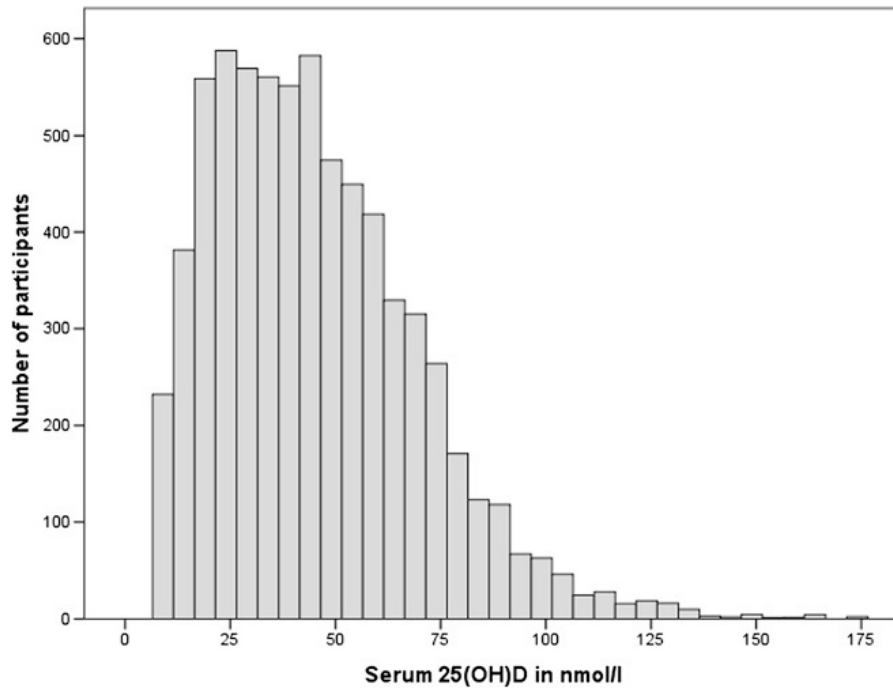


Abbildung 5.1.: Histogramm der Vitamin-D-Spiegel der DEGS1 des Robert-Koch-Instituts in den Jahren 2008 bis 2011. 78,2% der Patienten haben einen Vitamin-D-Mangel. [77]

**Frequency of D25OH level of all blood samples in the years 2008 to 2011**

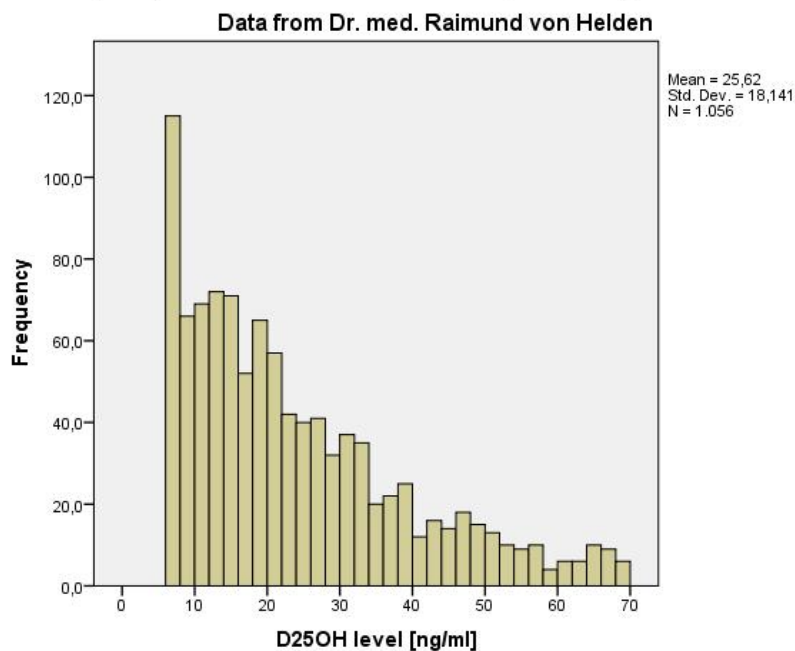


Abbildung 5.2.: Dr. von Helden: Histogramm der Vitamin-D-Spiegel in den Jahren 2008 bis 2011. 68,4% der Patienten haben einen Vitamin-D-Mangel.

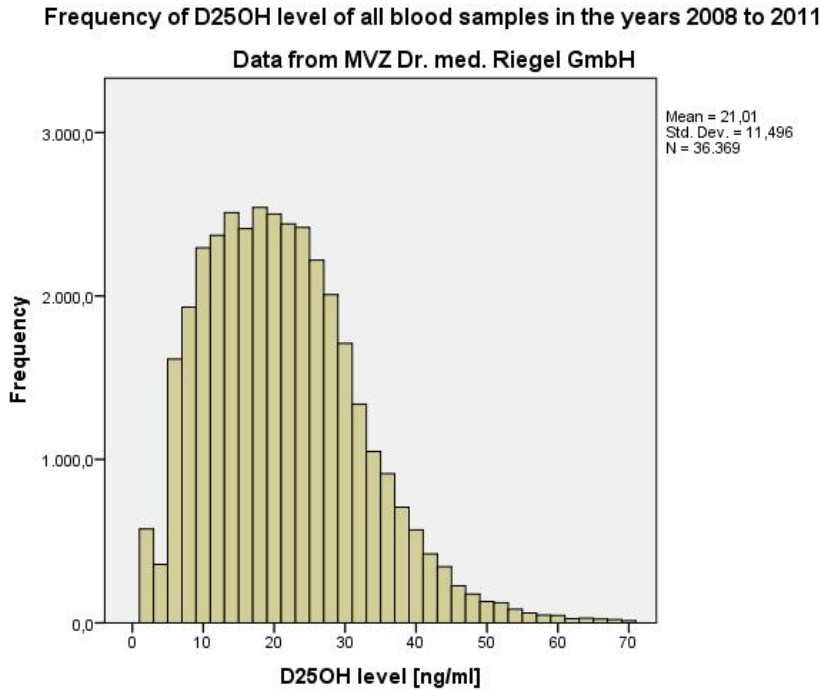


Abbildung 5.3.: MVZ Riegel: Histogramm der Vitamin-D-Spiegel in den Jahren 2008 bis 2011. 80,0% der Patienten haben einen Vitamin-D-Mangel.

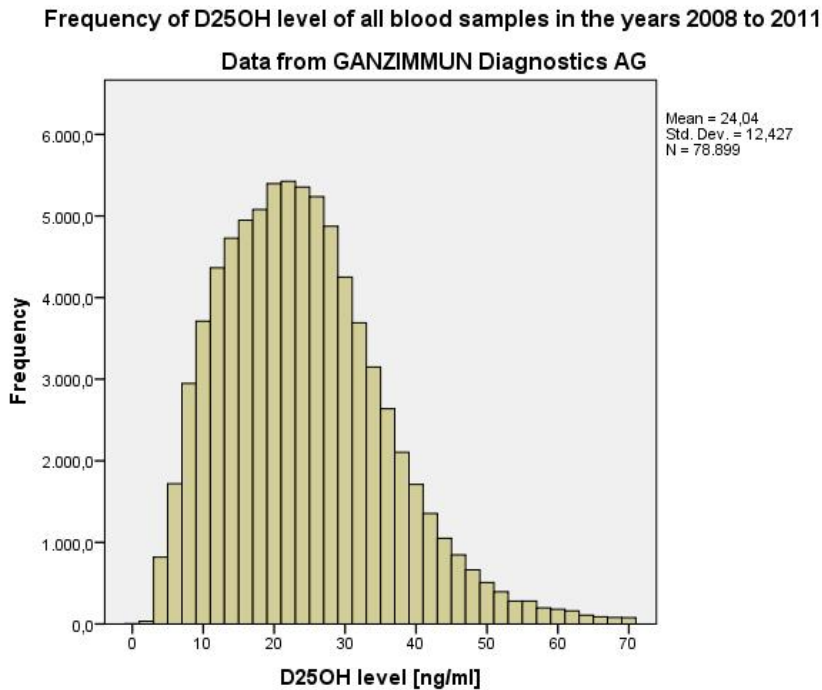


Abbildung 5.4.: GANZIMMUN: Histogramm der Vitamin-D-Spiegel in den Jahren 2008 bis 2011. 71,9% der Patienten haben einen Vitamin-D-Mangel.

Die Kohorte des Allgemeinmediziners Dr. von Helden hingegen weist eine andere Verteilung auf und verzeichnet im Zeitraum 2008 bis 2011 deutlich mehr Patienten mit einem schweren Vitamin-D-Mangel. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass insbesondere bei Patienten mit Mangelsymptomen der Vitamin-D-Spiegel bestimmt wurde.

## 5.2. Allgemeiner Verlauf des Vitamin-D-Status

### 5.2.1. Entwicklung der mittleren Vitamin-D-Spiegel in den Jahren von 2007 bis 2019

Der zu beobachtende Anstieg des mittleren Vitamin-D-Spiegels startet bei der Kohorte MVZ Riegel im Jahr 2011 und bei der Kohorte GANZIMMUN im Jahr 2013. Bei SYN-LAB ist kein früherer Start erkennbar, da die Kohorte erst 2013 beginnt und ab dort bis 2018 steigt. Dies passt zeitlich zu den vermehrten informierenden Aktivitäten der oben genannten Persönlichkeiten. Darüber hinaus wurden im Jahr 2011 die Leitlinien und Empfehlungen des IOM und der Endocrine Society zu Vitamin D angehoben, im Jahr 2012 folgte die DGE in Deutschland [56][57][61].

Bei der Kohorte Dr. von Helden ist diese Entwicklung nicht zu beobachten, sondern bereits ein Start des Anstiegs im Jahr 2008, was allerdings durch diese Aktivitäten als eine der über Vitamin D aufklärenden Persönlichkeiten zu erklären ist. Über die Zeit haben sich die Empfehlungen auf Basis neuerer Studiendaten immer weiter nach oben verschoben, sodass Dr. med. Raimund von Helden mittlerweile mindestens 30 ng/ml, besser aber 40 bis 80 ng/ml empfiehlt [90].

Der Umsatz durch Nahrungsergänzungsmittel ist in den Jahren 2010 bis 2017 von 246 Millionen Euro auf 310 Millionen Euro angestiegen [91]. Es ist ebenfalls mit einem vermehrten Verkauf von Vitamin-D-Präparaten zu rechnen. Die beobachteten Anstiege des Vitamin-D-Spiegels lassen sich wahrscheinlich durch die vermehrte Einnahme von Vitamin-D-Supplementen erklären.

### 5.2.2. Entwicklung der Vitamin-D-Mangelbereiche in den Jahren von 2007 bis 2019

Bei einer genaueren Betrachtung der Vitamin-D-Mangelbereiche lässt sich feststellen, dass der Anstieg der mittleren Vitamin-D-Spiegel sich in allen Mangelbereichen widerspiegelt. Während bei der Kohorte MVZ Riegel der Anteil der Patienten mit einem

allgemeinen Vitamin-D-Mangel im Zeitraum 2007 bis 2017 um 30% gesunken ist, ist der Anteil mit einem schweren Mangel um 63,7% gesunken. Bei der Kohorte GANZIMMUN ist der Anteil der Patienten mit einem allgemeinen Vitamin-D-Mangel im Zeitraum 2008 bis 2019 um 37,6% gesunken und der Anteil mit einem schweren Mangel um 65,7%. Eine Ursache für die höhere Reduktion eines schweren Vitamin-D-Mangels könnte die höhere Inzidenz von Symptomen eines Vitamin-D-Mangels sein, sodass in diesem Messbereich verstärkt supplementiert und so der Mangel behoben wird. Eine weitere Ursache hierfür könnte die Erhöhung der Empfehlungen der DGE sein, da die empfohlene Dosierung von 800 IE bereits ausreicht, um aus einem schweren Vitamin-D-Mangel in eine mittelgradige oder Vitamin-D-Insuffizienz zu gelangen.

Die Verbesserung hinsichtlich der Inzidenz eines Vitamin-D-Mangels ist bei der Kohorte SYNLAB nicht so groß. Dort gibt es eine Reduktion des allgemeinen Vitamin-D-Mangels um 15,0% im Zeitraum 2013 bis 2018, allerdings keine Reduktion des schweren Vitamin-D-Mangels. Dies könnte sich durch den kürzeren Zeitraum von 6 Jahren und späteren Startpunkt der Untersuchungen erklären lassen.

Bei der Kohorte Dr. von Helden ist der Anteil der Patienten mit einem allgemeinen Vitamin-D-Mangel um 62,0% gesunken und der Anteil mit einem schweren Mangel sogar um 88,5%. Daraus lässt sich schließen, dass mit einer gezielten Vitamin-D-Supplementation der Vitamin-D-Mangel erfolgreich ausgeglichen werden kann und bessere Ergebnisse als der Durchschnitt bei den Einsendelaboren bewirkt.

## 5.3. Einfluss des Monats auf den Vitamin-D-Spiegel

### 5.3.1. Monatliche Schwankungen des mittleren Vitamin-D-Spiegels

Der Breitengrad und die Jahreszeit beeinflussen sowohl die Quantität als auch die Qualität der Sonnenstrahlung, die die Erdoberfläche erreicht, insbesondere im UVB-Bereich des Spektrums. Webb et al. haben bereits 1988 gezeigt, dass sich am 52. Breitengrad die unwirksame Winterperiode von Oktober bis März erstreckt, in der kein Vitamin D über die Haut gebildet werden kann, weil die relevante UVB-Strahlung aufgrund des niedrigen Einstrahlwinkels des Sonnenlichts durch die Atmosphäre herausgefiltert wird. Der dazugehörige saisonale Verlauf der Vitamin-D-Bildung in der Haut ist in Abbildung 5.5 dargestellt. [92][93]

Die bei den Kohorten MVZ Riegel und SYNLAB beobachteten monatlichen Schwan-

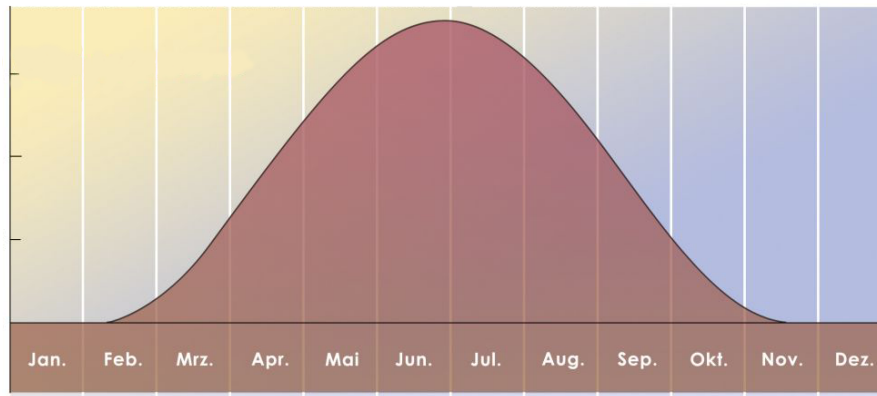


Abbildung 5.5.: Saisonaler Verlauf der Vitamin D-Bildung in der Haut. [92]

kungen des mittleren Vitamin-D-Spiegels mit Höhepunkt im August und Tiefpunkt im Februar bzw. März bestätigen die Ergebnisse von Kasahara et al., die ebenfalls einen Höhepunkt im Spätsommer (August) und Tiefpunkt im Spätwinter (Februar) feststellen konnten. In Kombination mit Abbildung 5.5 werden die Beobachtungen von Klen et al. ebenfalls unterstützt, die eine um zwei Monate zeitversetzte Entwicklung des Vitamin-D-Spiegels gegenüber den durchschnittlichen Sonnenstunden und der Globalstrahlung gezeigt haben. [82][83]

### 5.3.2. Unterschiedliche monatliche Schwankungen der Mangelbereiche von Vitamin D

Bei einer genaueren Betrachtung der Vitamin-D-Mangelbereiche konnte eine stärkere monatliche Schwankung bei steigendem Schweregrad des Vitamin-D-Mangels festgestellt werden. Diese stärkere Schwankung ist darauf zurückzuführen, dass bei einem schweren Vitamin-D-Mangel keine nennenswerte Supplementation stattfinden kann (bereits die Einnahme von 800 IE täglich bewirken eine Erhöhung des Vitamin-D-Spiegels auf über 10 ng/ml) und somit eine maximale Schwankung des Vitamin-D-Spiegels in Abhängigkeit von den Sonnenstunden und der Globalstrahlung stattfindet. Bei steigendem Vitamin-D-Spiegel steigt auch der Anteil an Menschen, die ihren Vitamin-D-Bedarf durch die Supplementation von Vitamin-D-Präparaten decken und bei denen somit die saisonale Schwankung abgeschwächt wird.

Betrachtet man nicht nur den Vitamin-D-Mangelzustand, sondern auch den Bereich  $< 40$  ng/ml, so wird die monatliche Schwankung noch weiter abgeschwächt und ist kaum noch vorhanden, da in diesem Bereich die überwiegende Mehrheit der Menschen

ganzjährig supplementiert, sodass die aufgrund unseres Lebensstils geringe Dosis an Vitamin D durch die Sonneneinstrahlung vernachlässigbar klein ist und in den Daten verschwindet.

Die fehlende saisonale Schwankung bei der Kohorte Dr. von Helden ist wieder auf die konsequente Versorgung der Patienten mit Vitamin-D-Präparaten zurückzuführen, die keine Abhängigkeit vom Sonnenlicht bewirken.

### **5.3.3. Entwicklung der monatlichen Schwankungen des Vitamin-D-Spiegels über die Jahre 2007 bis 2017 und 2013 bis 2018**

Der nicht beobachtete Unterschied der monatlichen Schwankung des Vitamin-D-Spiegels der Kohorte MVZ Riegel zwischen den Jahren 2007 und 2017 ist verwunderlich, da sich der mittlere Vitamin-D-Spiegel insgesamt erhöht hat und auch die Anteile der Patienten in den Vitamin-D-Mangelbereichen gesunken ist. Die Reduktion des Anteils der Patienten mit einem schweren Vitamin-D-Mangel müsste sich in einer Reduktion der monatlichen Schwankungen bemerkbar machen. Allerdings gibt es im Jahr 2007 nur sehr wenig Daten, sodass zwar der Unterschied zwischen den Differenzen der Extrema nicht signifikant ist, jedoch weitere Daten evaluiert werden sollten.

Bei der Kohorte SYNLAB hingegen konnte diese signifikante Reduktion der monatlichen Schwankung des Vitamin-D-Spiegels zwischen den Jahren 2013 und 2018 festgestellt werden, obwohl hier nur 6 Jahre zwischen den Jahren liegen und der Startpunkt bereits inmitten des allgemeinen Aufwärtstrends des mittleren Vitamin-D-Spiegels liegt. Diese Beobachtung stützt die These, dass durch die Supplementation von Patienten mit einem schweren Vitamin-D-Mangel oder einem mittelgradigen Vitamin-D-Mangel der saisonale Einfluss auf den Vitamin-D-Spiegel verringert wurde.

### **5.3.4. Abhängigkeit der mittleren monatlichen Abweichungen zum mittleren jährlichen Vitamin-D-Spiegel vom Alter und Jahr**

Auch die weitere statistische Analyse der mittleren monatlichen Abweichungen zum mittleren jährlichen Vitamin-D-Spiegel der Kohorten MVZ Riegel und SYNLAB haben wertvolle Erkenntnisse geliefert. Die sinkende mittlere monatliche Abweichung bei steigendem Alter lässt darauf schließen, dass bei steigendem Alter eine vermehrte Sup-

plementation oder ein Wandel des Lebensstils erfolgt, der eine verringerte Abhängigkeit vom Vitamin-D-Spiegel von der Sonnenexposition bewirkt.

Bei MVZ Riegel wurde eine erhöhte mittlere monatliche Abweichung in den Jahren 2016-2017 im Vergleich zu 2007-2010 festgestellt. Diese Aussage würde im Widerspruch zu der Hypothese stehen, dass die Supplementation in den 10 Jahren angestiegen ist, somit der Anteil der Patienten mit einem schweren Vitamin-D-Mangel verringert wurde und auch die saisonale Schwankung gesunken ist, die sich in der mittleren monatlichen Abweichung widerspiegelt. Allerdings ist der Unterschied zwischen den Jahresgruppen nicht signifikant, sodass hier mehr Daten erforderlich wären, um Klarheit zu schaffen.

Bei SYNLAB ist ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Jahren 2013-2014 und 2017-2018 festgestellt worden. Dies steht jedoch nicht im Widerspruch zu der beobachteten erhöhten Differenz zwischen den Extrema der Monate in den Jahren 2018 im Vergleich zu 2013. Auch hier sind weitere Analysen und Daten nötig, um eine detailliertere Betrachtung zu ermöglichen.

## 5.4. Einfluss des Geschlechts auf den Vitamin-D-Spiegel

Bei der Betrachtung des signifikant höheren mittleren Vitamin-D-Spiegels bei den männlichen Patienten der Kohorte GANZIMMUN im Jahr 2019 und der Kohorte SYNLAB im Jahr 2018 lässt sich eine häufigere körperliche Tätigkeit in der Sonne sowie eine allgemein höhere Aktivität im Freien und somit eine gesteigerte Vitamin-D-Produktion als Ursache heranziehen.

Während es in den Anfangsjahren 2008 bei GANZIMMUN bzw. 2013 bei SYNLAB keine bzw. nur einen geringen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen gibt, ist in 2019 bei GANZIMMUN bei Frauen mit 20-79 Jahren bzw. 2018 bei SYNLAB bei den Frauen mit 20-100 Jahren ein signifikant höherer mittlerer Vitamin-D-Spiegel zu beobachten. Diese gestiegenen mittleren Spiegel bei Frauen ab 20 Jahren lässt sich nur aufgrund einer vermehrten Supplementation von Vitamin D erklären. Diese Beobachtung passt zu der Beobachtung, dass Frauen häufiger Vitamin-D-Supplemente einnehmen als Männer [77]. Die größte Differenz zwischen den beiden Geschlechtern tritt bei Frauen zwischen 40 und 59 Jahren auf, sodass hier der höchste Konsum von Vitamin-D-Supplementen zu vermuten ist. Weitere Untersuchungen könnten hier zusätzliche Informationen liefern und Zusammenhänge aufklären.

## 5.5. Einfluss des Alters auf den Vitamin-D-Spiegel

Der Zusammenhang zwischen dem Alter und mittleren Vitamin-D-Spiegel zwischen den Jahren 2008 und 2019 bei der Kohorte GANZIMMUN hat eine starke Abhängigkeit der zeitlichen Entwicklung des mittleren Vitamin-D-Spiegels vom Alter ergeben. Bei steigendem Alter ab 25 Jahren steigt auch die Höhe des Anstiegs des mittleren Vitamin-D-Spiegels. Dies lässt sich wieder durch das gesteigerte Gesundheitsinteresse sowie die vermehrte Anzahl an Arztbesuchen im steigenden Alter erklären.

Dass bei der Kohorte SYNLAB hingegen zwischen den Jahren 2013 und 2018 keine eindeutige Abhängigkeit der zeitlichen Entwicklung des mittleren Vitamin-D-Spiegels vom Alter festgestellt werden konnte, könnte daran liegen, dass in dieser Kohorte der Ausgangsstatus im Jahr 2013 zeitlich bereits nach einem geänderten Verhalten zur Supplementation liegt. Wenn die Patienten, die zuvor einen Vitamin-D-Mangel hatten, bereits zu einem gewissen Anteil mit Vitamin-D-Präparaten versorgt waren, dann ist der allgemeine Anstieg zwischen den Jahren 2013 und 2018 primär durch eine gesteigerte Dosis der Supplementation oder einen gleichmäßigen Anstieg der Anzahl der Patienten mit einer Supplementation zurückzuführen.

Bei Säuglingen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Anfangs- und Endjahren der Kohorten festgestellt werden. In den ersten 12 bis 18 Lebensmonaten wird standardmäßig mit 400-500 IE Vitamin D supplementiert, so empfiehlt es zumindest die Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) [94]. An dieser Leitlinie zur Vitamin-D-Supplementation hat sich in dem Zeitraum 2007 bis 2017 nichts geändert, sodass die empfohlene Supplementation konstant geblieben ist. Dies könnte eine Erklärung für die Beobachtung sein.

Die Beobachtungen bei den Kindern und Jugendlichen der Kohorte GANZIMMUN lässt sich nicht plausibel durch eine vermehrte Supplementation erklären, da hierfür kein Anhaltspunkt vorliegt. Vielmehr wäre ein geänderter Lebensstil und vermehrte Aktivitäten in der Sonne zu den relevanten Jahreszeiten eine mögliche Erklärung. Allerdings ist bei der Kohorte SYNLAB keine Veränderung bei den Kindern im Alter 11-15 Jahre festgestellt worden und bei 16-20 Jahre sogar eine Reduktion des mittleren Vitamin-D-Spiegels. Im Rahmen des technischen Fortschritts ist daher weitergehend zu untersuchen, ob ein relevanter Wandel des Lebensstil in den letzten 10 Jahren stattgefunden hat, ob Kinder und Jugendliche womöglich weniger Zeit draußen verbringen und sich in der Sonne bewegen und ob hierbei Unterschiede im Alter zwischen 3 und 20 Jahren bestehen.

Bemerkenswert ist auch die größte Steigerung des mittleren Vitamin-D-Spiegels bei

den Patienten zwischen 81 und 100 Jahren bei der Kohorte GANZIMMUN. Eine mögliche Ursache hierfür könnte die durchschnittlich geringere Aktivität im Freien und auch der Anteil der Menschen in Einrichtungen wie einem Pflegeheim sein. Diese Zustände führen aufgrund der fehlenden Produktion von Vitamin D durch Sonne ohne Vitamin-D-Supplementation unweigerlich zu einem schweren Vitamin-D-Mangel bei vielen Patienten und somit einem niedrigeren mittleren Spiegel. Hierbei lassen sich die Studien von Schilling et al. und Klenk et al. aus den Jahren 2009 bis 2011 mit ähnlichen Aussagen zu der schlechten Vitamin-D-Versorgung der älteren Bevölkerung zum Vergleich heranziehen [81][83]. Offenbar hat sich diese Situation bis zum Jahr 2019 geändert, sodass nun eine vermehrte Supplementation festzustellen ist, die nur zu einem solchen Anstieg geführt haben kann.

## 5.6. Lineares Modell für den Vitamin-D-Spiegel

Die linearen Modelle für den Vitamin-D-Spiegel eines Patienten anhand des Alters, des Geschlechts sowie des Jahres sind alle statistisch signifikant und ermöglichen somit eine gute Vorhersage bei einem Patienten mit unbekanntem Vitamin-D-Spiegel anhand der demographischen Merkmale und Charakteristiken.

Eine Verbesserung der linearen Modelle wäre noch durch die Einbeziehung der Monate denkbar, da im Rahmen dieser Arbeit die Relevanz der monatlichen Schwankungen festgestellt wurde. Dafür müssen jedoch weitergehende Untersuchungen stattfinden, die die monatlichen Schwankungen pro Kohorte nach Intensität der monatlichen Abweichungen sortieren und auf Basis dessen in ein lineares Modell einfließen lassen können. Dies hätte den Umfang dieser Arbeit überschritten, sodass auf zukünftige Arbeiten verwiesen wird.

Auch die Einbeziehung des Status einer Supplementation sowie der Dosierung etwaiger Vitamin-D-Präparate wären weitere wichtige Parameter, die eine präzisere Vorhersage des Vitamin-D-Spiegels ermöglichen könnten. Allerdings werden hierfür zahlreiche weitere Daten benötigt, die diese Informationen aufweisen und so berücksichtigt werden können.

Weitere Parameter, die in ein zukünftiges lineares Modell einfließen könnten, sind die Anzahl an Sonnenstunden bei möglicher Vitamin-D-Produktion in Abhängigkeit vom Breitengrad und der Jahreszeit, die Nutzung von Solarien mit relevantem UVB-Anteil, die Verwendung von Sonnencreme, der Verzehr von Lebensmitteln mit nennenswerten Mengen an Vitamin D sowie die Hautfarbe des Patienten.

## 5.7. Inzidenz von Überdosierungen mit Vitamin D

Bei der Betrachtung der Inzidenz von etwaigen Überdosierungen mit Vitamin D wurde bei der Kohorte GANZIMMUN ein starker Anstieg der Anteile der Patienten mit 100-119 ng/ml, 120-149 ng/ml und  $> 150$  ng/ml festgestellt. Der Anstieg bezieht sich dabei auf alle drei Bereiche und ist insbesondere bei dem kritischen Bereich  $> 150$  ng/ml bedenklich. Die „Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes“ und die „Endocrine Society“ weisen darauf hin, dass ein Vitamin-D-Spiegel bis 150 ng/ml unbedenklich und sicher sei. [95][96]

Dies lässt sich unter Umständen auf einen Anteil an Patienten zurückführen, die hohe Dosierungen von Vitamin D einnehmen. Vor extremen Dosierungen ist ausdrücklich zu warnen bzw. unbedingt durch regelmäßige Laborkontrollen zu begleiten, um einen kritischen Calcium-Spiegel auszuschließen. [97][98][99]

Ein gewisser Anteil der Patienten könnte auch unter therapeutischer Behandlung sein, z. B. mit dem sogenannten Coimbra-Protokoll, bei welchem eine Hochdosis-Vitamin-D-Therapie mit Dosen bis zu 350.000 IE Vitamin D pro Tag durchgeführt wird. Im Rahmen dieser werden regelmäßige Kontrollen des Vitamin-D-Spiegels, Calcium-Spiegels sowie Parathormon-Spiegels durchgeführt, sodass diese Patienten sogar mehrfach in den Daten auftauchen würden.

## 5.8. Einfluss des Vitamin-D-Spiegels auf den Calcium-Spiegel

Um zwischen einer rein formalen Überdosierung mit Vitamin D eines stark erhöhten Vitamin-D-Spiegels und einer klinischen Symptomatik einer Hypercalcämie durch einen stark erhöhten Vitamin-D-Spiegel zu unterscheiden und die Prävalenz von Hypercalcämien bei Patienten mit einem kritisch hohen Vitamin-D-Spiegel festzustellen, wurde der Einfluss des Vitamin-D-Spiegels auf den Calcium-Spiegel untersucht.

Zunächst ist eine unterschiedliche Verteilung der Vitamin-D-Spiegel von Patienten mit einem gemessenen Calcium-Spiegel bei den beiden Kohorten GANZIMMUN und SYNLAB festzustellen. Während bei GANZIMMUN der Großteil der Patienten mit einem gemessenen Calcium-Spiegel einen Vitamin-D-Spiegel von 40-99 ng/ml haben und kaum Patienten  $< 10$  ng/ml haben, liegt bei SYNLAB der Großteil der Patienten bei  $< 10$  bis 99 ng/ml und fast keine Patienten über 100 ng/ml. Dies lässt Rückschlüsse auf das Verhalten der Labore bzw. der einsendenden Ärzte zu, da insbesondere bei kritisch

hohen Vitamin-D-Spiegeln eine Kontrolle des Calcium-Spiegels nicht ungewöhnlich ist und offensichtlich bei der Kohorte GANZIMMUN dies auch passiert.

Daher wurde bei der Auswertung der Fokus auf die Kohorte GANZIMMUN gelegt, da dort ausreichend Daten für eine Analyse des kritisch hohen Vitamin-D-Bereichs in Bezug auf den Calcium-Spiegel vorlagen.

Von den 144 Patienten mit kritischen Calcium-Spiegeln  $> 2,7$  mmol/l hatten nur 8 Patienten eine bedrohliche Hypercalcämie  $> 3,5$  mmol/l. Allerdings sind davon nur 3 Fälle bei einem Vitamin-D-Spiegel  $> 100$  ng/ml aufgetreten und der Rest bei Patienten mit einem normalen Vitamin-D-Spiegel. Eine weitergehende Untersuchung, welche Umstände bei diesen Patienten zu einer Hypercalcämie geführt haben, wäre daher sinnvoll, um etwaige andere Ursachen dafür zu identifizieren. Insgesamt passt das beobachtete Bild zu den Aussagen von Kimball et al. und Vieth, dass scheinbar aus einem hohen physiologischen Vitamin-D-Status kein erhöhtes Risiko für negative Auswirkungen auftritt und die Vitamin-D-Zufuhr mindestens über die derzeitige Obergrenze des BfR, der DGE und des IOM sicher ist und womöglich sogar über die Obergrenze der Endocrine Society. Allerdings sind hier noch größere Datensätze nötig, um signifikante Unterschiede im Vergleich zwischen den verschiedenen Vitamin-D-Bereichen festzustellen. [84][85]

Es ist ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Anteil der Patienten mit einem Calcium-Mangel und dem Vitamin-D-Spiegel der Patienten festgestellt worden. Dies lässt sich durch die Funktion des Vitamin D erklären, die aktive Form Calcitriol in der Niere zu bilden und so eine vermehrte Resorption von Calcium zu gewährleisten, was sich im Calcium-Spiegel bei gleichbleibender Calcium-Zufuhr positiv bemerkbar macht.

Der Anstieg des mittleren Calcium-Spiegels bei steigendem Vitamin-D-Spiegel lässt sich durch diese Reduktion des Calcium-Mangels und den allgemeinen Anstieg des Calcium-Spiegels bei vermehrter Resorption von vorhandenem Calcium durch die Ernährung erklären.

## 6. Schlussfolgerungen und Ausblick

Vitamin-D-Mangel ist auch noch im Jahr 2019 ein ernstzunehmendes und weit verbreitetes Problem in Deutschland. Die Mehrheit der gesamten Bevölkerung hat immer noch einen Vitamin-D-Mangel und ein großer Anteil sogar einen schwerem Vitamin-D-Mangel.

In dieser Arbeit wurde die Entwicklung der Epidemiologie und der jahreszeitlichen Abhängigkeit vom Vitamin-D-Status in Deutschland in den Jahren 2007 bis 2019 anhand von über 2 Millionen Vitamin-D-Labordaten von vier Kohorten dargestellt und statistisch analysiert.

Es konnte ein eindeutiger Einfluss der Jahreszeiten in Form einer monatlichen Schwankung des Vitamin-D-Spiegels innerhalb der betrachteten Jahre und Kohorten festgestellt werden. Die monatliche Schwankung der Anteile der Patienten mit einem Vitamin-D-Mangel steigt bei steigender Intensität des Mangels und lässt auf eine fehlende Supplementation bei starkem Vitamin-D-Mangel schließen. Die Intensität der monatlichen Schwankungen ist vom Alter der Patienten abhängig und sinkt bei steigendem Alter, wahrscheinlich aufgrund von verminderter Sonnenexposition und vermehrter Vitamin-D-Supplementation. Es konnte eine Entwicklung der monatlichen Schwankungen des mittleren Vitamin-D-Spiegels in Form einer Reduktion der Intensität der monatlichen Schwankungen im Zeitraum 2013 bis 2018 bei einer Kohorte, nicht jedoch im Zeitraum 2007 bis 2017 bei einer zweiten Kohorte festgestellt werden.

Das Geschlecht und das Alter der Patienten wurden als Einflussfaktoren für den mittleren Vitamin-D-Spiegel sowie die Entwicklung des Vitamin-D-Spiegels über den Zeitraum 2007 bis 2019 identifiziert. Patienten weisen bei weiblichem Geschlecht und einem Alter ab 26 Jahre bei steigendem Alter bei allen Kohorten einen höheren mittleren Vitamin-D-Spiegel sowie einen stärkeren Anstieg des mittleren-Vitamin-D-Spiegels und Reduktion des Anteils der Patienten mit einem Vitamin-D-Mangel über die Jahre auf.

Anhand der Daten und der Entwicklung der Vitamin-D-Spiegel der Patienten des praktizierenden Allgemeinmediziners Dr. med. Raimund von Helden lassen sich die Auswirkungen einer konsequenten Anamnese und Messung von Vitamin D, Aufklärung und Supplementation beobachten. Es hat eine deutliche Steigerung des mittleren Vitamin-

D-Spiegels von 20,27 ng/ml auf 47,50 ng/ml in den Jahren 2008 bis 2018 stattgefunden. Darüber hinaus finden keine signifikanten monatlichen Schwankungen in Abhängigkeit von der Bildung von Vitamin D durch die Sonne von März bis Oktober statt. Damit dokumentiert sich der pädagogische Nutzen des von seinen Patienten genutzten "Vitamin-D-Kontos" für eine nachhaltige Steuerung des Vitamin-D-Spiegels.

Gerade die selbstständige Supplementation durch ein gesteigertes Gesundheitsbewusstsein scheint eine effektive Maßnahme gegen Vitamin-D-Mangel zu sein. Der starke Anstieg der mittleren Vitamin-D-Spiegel und der verringerte Anteil der Menschen mit einem Vitamin-D-Mangel ist wahrscheinlich auf die Supplementation von Vitamin D zurückzuführen. Daher muss weiterhin eine vermehrte Aufklärung über die Bedeutung von Vitamin D sowie die adäquate Supplementation und Bildung über die Haut im Sommer stattfinden.

Auf der anderen Seite ist die Inzidenz der Anteile an Patienten mit kritisch hohen Vitamin-D-Spiegeln in einer Kohorte von 0,05% auf 0,80% stark angestiegen, sodass eine umfassende Aufklärung zu einer bewussten Einnahme von Vitamin-D-Präparaten in sicheren Dosen nötig ist. Allerdings sind auch weitere Daten zu den Indikationen der betroffenen Patienten nötig, da in einer zweiten Kohorte kein Anstieg der Anteile der Patienten mit kritisch hohen Spiegeln festgestellt werden konnte.

Der Einfluss von hohen Vitamin-D-Spiegeln auf die Inzidenz einer Hypercalcämie ist auf Basis der Daten statistisch nicht signifikant. Es hatten nur 144 bzw. 0,10% der Patienten einer Kohorte einen kritischen Calcium-Spiegel  $> 2,7$  mmol/l, die auch bei niedrigeren Vitamin-D-Spiegeln aufgetreten sind. Weitere Ursachen der Hypercalcämien der betroffenen Patienten müssen im Detail untersucht und auf etwaige weitere Einflussfaktoren geprüft werden. Ein höherer Vitamin-D-Spiegel war hingegen stark mit einem verringerten Anteil an Patienten mit einem Calcium-Mangel  $< 2,3$  mmol/l assoziiert.

Zwischen den betrachteten Kohorten gab es teilweise deutliche Unterschiede in den Ergebnissen, sodass weitere Untersuchungen notwendig sind, welche Indikationen zu einer Bestimmung des Vitamin-D-Spiegels in den Einsendelaboren führen und welcher Anteil der Messungen auf den Wunsch der Patienten zurückzuführen ist. Eine repräsentative Studie in der Bevölkerung wird dringend empfohlen, um einen besseren Überblick über die tatsächliche Versorgung in der breiten Bevölkerung zu erhalten.

Darüber hinaus sind Untersuchungen zum Lebensstil der Bevölkerung, der Aktivität im Freien sowie der Nutzung von Vitamin-D-Supplementen erforderlich. Auch der Zusammenhang von der Anzahl an Sonnenstunden und der Intensität der Globalstrahlung mit dem Vitamin-D-Spiegel sollte in weiteren Arbeiten analysiert werden. Angesichts

des hohen Potenzials für die Gesundheit sollten Interventionsstudien konzipiert werden, um die Vitamin-D-Pandemie zu beenden.

## 7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Masterarbeit unterstützt und motiviert haben.

Zuerst gebührt mein Dank Prof. Dr.-Ing. Ralf Pörtner und Prof. Dr. Michael M. Morlock, Ph.D., die meine Projektarbeit von universitärer Seite betreut und begutachtet haben. Für die konstruktive Kritik und das Feedback bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meinem externen Betreuer Prof. Dr. med. Jörg Spitz von der Akademie für menschliche Medizin GmbH, der mir mit zahlreichen fruchtbaren Diskussionen und Ideen zur Seite stand, die maßgeblich dazu beigetragen haben, dass diese Masterarbeit in dieser Form vorliegt. Insbesondere möchte ich mich für seinen maßgeblichen Beitrag der Bereitstellung der Vitamin-D-Daten bedanken, welche den Grundstein für meine Analysen gelegt hat.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei der MVZ Dr. med. Riegel GmbH, der SYN-LAB Holding Deutschland GmbH, der GANZIMMUN Diagnostics AG und bei Dr. med. Raimund von Helden für die exzellente Dokumentation der Vitamin-D-Laborwerte und Calcium-Laborwerte über einen solchen langen Zeitraum. Ohne diese Daten wäre meine Masterarbeit nicht möglich gewesen.

# A. Anhang

		Gender		Total
		Male	Female	
Year of the blood sample	2007	684	1491	2175
	2008	1136	2066	3202
	2009	1764	2920	4684
	2010	3480	6164	9644
	2011	6711	12082	18793
	2012	8534	15255	23789
	2013	12505	22697	35202
	2014	17631	30303	47934
	2015	21529	37138	58667
	2016	25576	43106	68682
	2017	27577	44846	72423
Total		127127	218068	345195

Tabelle A.1.: MVZ Riegel: Anzahl der Proben nach Geschlecht in den Jahren 2007 bis 2017

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	January	30849	8,9	8,9	8,9
	February	30598	8,9	8,9	17,8
	March	30082	8,7	8,7	26,5
	April	28786	8,3	8,3	34,8
	May	28303	8,2	8,2	43,0
	June	26584	7,7	7,7	50,7
	July	26531	7,7	7,7	58,4
	August	24685	7,1	7,1	65,5
	September	28464	8,2	8,2	73,8
	October	30975	9,0	9,0	82,8
	November	35361	10,2	10,2	93,0
	December	24210	7,0	7,0	100,0
Total		345428	100,0	100,0	

Tabelle A.2.: MVZ Riegel: Anzahl der Proben pro Monat in den Jahren 2007 bis 2017

		Gender		Total
		Male	Female	
Year of the blood sample	2008	3176	4682	7858
	2009	5191	7779	12970
	2010	8112	13841	21953
	2011	12687	23334	36021
	2012	16832	31764	48596
	2013	22236	42721	64957
	2014	27367	54136	81503
	2015	32126	65599	97725
	2016	36942	75041	111983
	2017	37017	75643	112660
	2018	36691	74715	111406
	2019	23271	48501	71772
Total		261648	517756	779404

Tabelle A.3.: GANZIMMUN: Anzahl der Proben nach Geschlecht in den Jahren 2008 bis 2019

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	January	62493	8,0	8,0	8,0
	October	63619	8,2	8,2	16,2
	November	70194	9,0	9,0	25,2
	December	58238	7,5	7,5	32,6
	February	70155	9,0	9,0	41,6
	March	76519	9,8	9,8	51,4
	April	68793	8,8	8,8	60,3
	May	68230	8,7	8,7	69,0
	June	65049	8,3	8,3	77,3
	July	65409	8,4	8,4	85,7
	August	54613	7,0	7,0	92,7
	September	56673	7,3	7,3	100,0
	Total	779985	100,0	100,0	

Tabelle A.4.: GANZIMMUN: Anzahl der Proben pro Monat in den Jahren 2008 bis 2019

		Gender		Total
		Male	Female	
Entry year of the blood sample	2013	21041	42425	63466
	2014	30189	62723	92912
	2015	43915	90391	134306
	2016	61210	125552	186762
	2017	66627	130430	197057
	2018	69293	131900	201193
Total		292275	583421	875696

Tabelle A.5.: SYNLAB: Anzahl der Proben nach Geschlecht in den Jahren 2013 bis 2018

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	January	76539	8,7	8,7	8,7
	February	74387	8,5	8,5	17,2
	March	78323	8,9	8,9	26,2
	April	74090	8,5	8,5	34,6
	May	65277	7,5	7,5	42,1
	June	68419	7,8	7,8	49,9
	July	78362	8,9	8,9	58,8
	August	54625	6,2	6,2	65,1
	September	67216	7,7	7,7	72,7
	October	84695	9,7	9,7	82,4
	November	89643	10,2	10,2	92,6
	December	64599	7,4	7,4	100,0
	Total		876175	100,0	100,0

Tabelle A.6.: SYNLAB: Anzahl der Proben pro Monat in den Jahren 2013 bis 2018

		Gender		Total
		Male	Female	
Year of the blood sample	2008	65	89	154
	2009	78	111	189
	2010	111	167	278
	2011	133	301	434
	2012	194	398	592
	2013	231	284	515
	2014	236	301	537
	2015	102	181	283
	2016	249	397	646
	2017	548	883	1431
	2018	242	364	606
Total		2189	3476	5665

Tabelle A.7.: Dr. von Helden: Anzahl der Proben nach Geschlecht in den Jahren 2008 bis 2018

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	January	585	9,8	9,8	9,8
	February	540	9,0	9,0	18,8
	March	641	10,7	10,7	29,4
	April	407	6,8	6,8	36,2
	May	470	7,8	7,8	44,1
	June	465	7,8	7,8	51,8
	July	446	7,4	7,4	59,2
	August	462	7,7	7,7	66,9
	September	534	8,9	8,9	75,8
	October	436	7,3	7,3	83,1
	November	569	9,5	9,5	92,6
	December	444	7,4	7,4	100,0
	Total		5999	100,0	100,0

Tabelle A.8.: Dr. von Helden: Anzahl der Proben pro Monat in den Jahren 2008 bis 2018

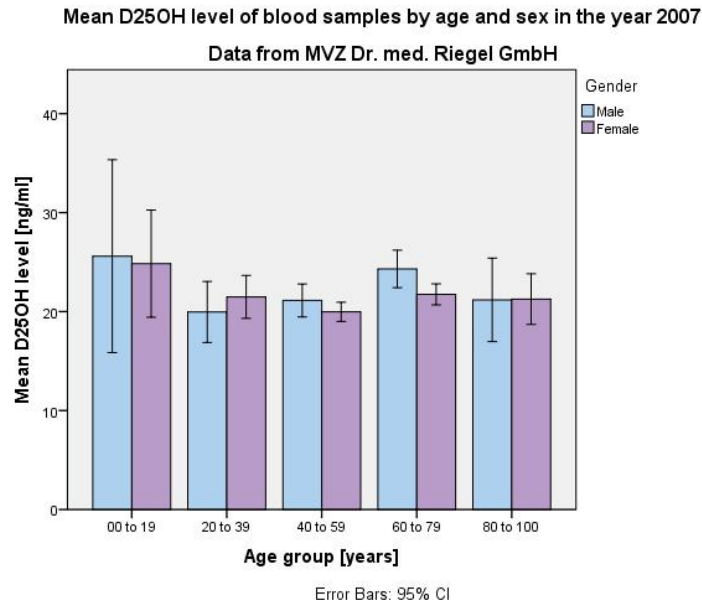


Abbildung A.1.: MVZ Riegel: Mittlerer Vitamin-D-Spiegel nach Altersgruppen und Geschlecht im Jahr 2007.

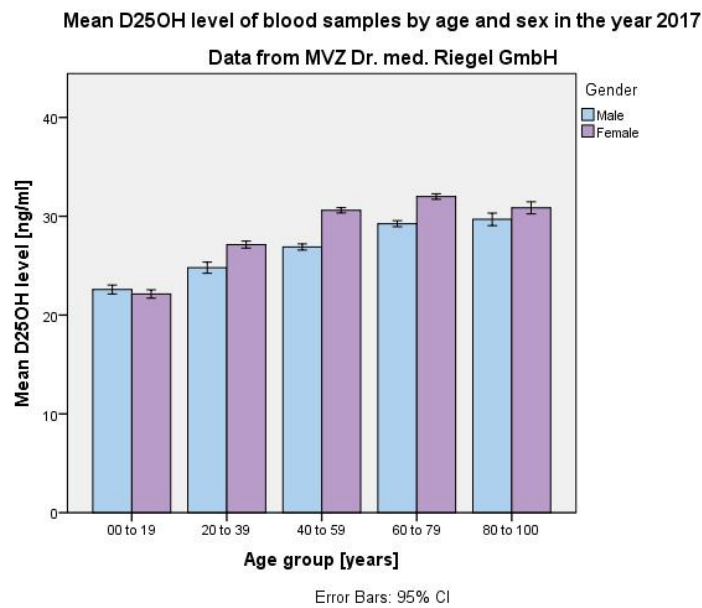


Abbildung A.2.: MVZ Riegel: Mittlerer Vitamin-D-Spiegel nach Altersgruppen und Geschlecht im Jahr 2017.

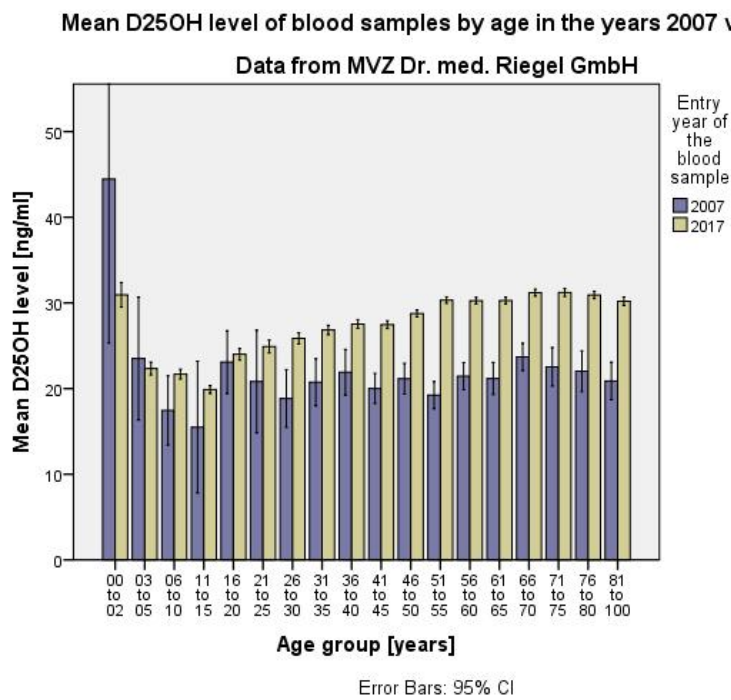


Abbildung A.3.: MVZ Riegel: Mittlerer Vitamin-D-Spiegel nach Altersgruppen im Zeitraum 2007 bis 2017.

# Literaturverzeichnis

- [1] WHO: *Neue WHO-Leitlinien fördern eine gesunde Lebensweise zur Verringerung des Risikos einer Demenzerkrankung.* Webseite, Mai 2019. – Online erhältlich unter <http://www.euro.who.int/de/health-topics/noncommunicable-diseases/pages/news/news/2019/05/new-who-guidelines-promote-healthy-lifestyle-to-reduce-risk-of-dementia>, abgerufen am 19.02.2020.
- [2] TAGESSPIEGEL, Der: *WHO befürchtet für Krebserkrankungen Anstieg um 60 Prozent.* Webseite, Februar 2020. – Online erhältlich unter <https://www.vitamindservice.de/faq/wie-hoch-soll-mein-vitamin-d-spiegel-sein-wo-ist-das-ziel-für-meinen-vitamin-d-spiegel>, abgerufen am 13.03.2020.
- [3] WHO: *Noncommunicable diseases.* Webseite, June 2018. – Online erhältlich unter <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>, abgerufen am 03.03.2020.
- [4] HOLICK, Michael: The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. In: *Reviews in endocrine & metabolic disorders* 18 (2017), 05. <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>. – DOI 10.1007/s11154-017-9424-1
- [5] CONTRIBUTORS, Wikipedia: *Vitamin D - Wikipedia.* [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Vitamin\\_D&oldid=942000353](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Vitamin_D&oldid=942000353). Version: 2020. – [Online; accessed 11-March-2020]
- [6] WOLF, George: The Discovery of Vitamin D: The Contribution of Adolf Windaus. In: *The Journal of Nutrition* 134 (2004), 10, Nr. 6, 1299-1302. <http://dx.doi.org/10.1093/jn/134.6.1299>. – DOI 10.1093/jn/134.6.1299. – ISSN 0022-3166
- [7] MORLEY, John: Vitamin D: Does the Emperor Have no Clothes? In: *The journal of nutrition, health & aging* 23 (2019), 02. <http://dx.doi.org/10.1007/s12603-019-1178-x>. – DOI 10.1007/s12603-019-1178-x

- [8] MOWERY, D.: *Ivory Tower and Industrial Innovation: University-Industry Technology Transfer Before and After the Bayh-Dole Act*. Stanford University Press, 2004 (Innovation and Technology in the World E). <https://books.google.de/books?id=sCscGlm2Q8YC>. – ISBN 9780804749206
- [9] MARSHALL, J.: *Elbridge a Stuart: Founder of Carnation Company*. Kessinger Publishing, 2010 <https://books.google.de/books?id=6fICTweEACAAJ>. – ISBN 9781164496786
- [10] HAUSSLER, Mark R. ; NORMAN, Anthony W.: CHROMOSOMAL RECEPTOR FOR A VITAMIN D METABOLITE. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 62 (1969), Nr. 1, 155–162. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.62.1.155>. – DOI 10.1073/pnas.62.1.155. – ISSN 0027–8424
- [11] DELUCA, H. F. ; HOLICK, M. F. ; SCHNOES, H. K. ; SUDA, T. ; COUSINS, R. J.: Isolation and identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol. A metabolite of vitamin D active in intestine. In: *Biochemistry* 10 (1971), Nr. 14, 2799–2804. <http://dx.doi.org/10.1021/bi00790a023>. – DOI 10.1021/bi00790a023. – PMID: 4326883
- [12] HOLICK, Michael F. ; DELUCA, Hector F. ; AVIOLI, Louis V.: Isolation and Identification of 25-Hydroxycholecalciferol From Human Plasma. In: *Archives of Internal Medicine* 129 (1972), 01, Nr. 1, 56–61. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1972.00320010060005>. – DOI 10.1001/archinte.1972.00320010060005. – ISSN 0003–9926
- [13] NORMAN, Anthony W. ; MYRTLE, James F. ; MIOGETT, Ronald J. ; NOWICKI, Henry G. ; WILLIAMS, Vincent ; POPJAÁK, G.: 1,25-Dihydroxycholecalciferol: Identification of the Proposed Active Form of Vitamin D3 in the Intestine. In: *Science* 173 (1971), Nr. 3991, 51–54. <http://dx.doi.org/10.1126/science.173.3991.51>. – DOI 10.1126/science.173.3991.51. – ISSN 0036–8075
- [14] HOLICK, M. F. ; SCHNOES, H. K. ; DELUCA, H. F.: Identification of 1,25-Dihydroxycholecalciferol, a Form of Vitamin D3 Metabolically Active in the Intestine. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 68 (1971), Nr. 4, 803–804. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.68.4.803>. – DOI 10.1073/pnas.68.4.803. – ISSN 0027–8424

- [15] SPITZ, Joerg: *Vitamin D*. Schlangenbad : Gesellschaft fuer Medizinische Information und Praevention, 2009. – ISBN 9783000277405
- [16] SPITZ, Joerg: *Vitamin-D-Mangel die unterschaezte Gefahr*. Wien : Verlagshaus der Aerzte, 2018. – ISBN 9783990521724
- [17] BIKLE, Daniel D.: Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. In: *Chemistry & Biology* 21 (2014), Nr. 3, 319 - 329. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>. – DOI <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>. – ISSN 1074–5521
- [18] BUNDESFORSCHUNGSINSTITUT FÜR ERNÄHRUNG UND LEBENSMITTEL: Nationale Verzehrsstudie II. (2008), 109 - 110. [https://www.bmel.de/DE/Ernaehrung/GesundeErnaehrung/\\_Texte/NationaleVerzehrsstudie\\_Zusammenfassung.html](https://www.bmel.de/DE/Ernaehrung/GesundeErnaehrung/_Texte/NationaleVerzehrsstudie_Zusammenfassung.html)
- [19] WACKER, Matthias ; HOLICK, Michael F.: Vitamin D — Effects on Skeletal and Extraskeletal Health and the Need for Supplementation. In: *Nutrients* 5 (2013), Nr. 1, 111–148. <http://dx.doi.org/10.3390/nu5010111>. – DOI 10.3390/nu5010111. – ISSN 2072–6643
- [20] GANI, Linsey U. ; HOW, Choon H.: PILL Series. Vitamin D deficiency. In: *Singapore medical journal* 56 (2015), August, Nr. 8, 433—6; quiz 437. <http://dx.doi.org/10.11622/smedj.2015119>. – DOI 10.11622/smedj.2015119. – ISSN 0037–5675
- [21] BUSSE, Björn ; BALE, Hrishikesh A. ; ZIMMERMANN, Elizabeth A. ; PANGANIBAN, Brian ; BARTH, Holly D. ; CARRIERO, Alessandra ; VETTORAZZI, Eik ; ZUSTIN, Josef ; HAHN, Michael ; AGER, Joel W. ; PÜSCHEL, Klaus ; AMLING, Michael ; RITCHIE, Robert O.: Vitamin D Deficiency Induces Early Signs of Aging in Human Bone, Increasing the Risk of Fracture. In: *Science Translational Medicine* 5 (2013), Nr. 193, 193ra88–193ra88. <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3006286>. – DOI 10.1126/scitranslmed.3006286. – ISSN 1946–6234
- [22] BISCHOFF-FERRARI, HA ; BORCHERS, M ; GUDAT, F ; DÜRMMÜLLER, U ; STÄHELIN, HB ; DICK, W: Vitamin D Receptor Expression in Human Muscle Tissue Decreases With Age. In: *Journal of Bone and Mineral Research* 19 (2004), Nr. 2, 265-269. <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2004.19.2.265>. – DOI 10.1359/jbmr.2004.19.2.265

- [23] BISCHOFF-FERRARI, H A. ; DAWSON-HUGHES, B ; STAEHELIN, H B. ; ORAV, J E. ; STUCK, A E. ; THEILER, R ; WONG, J B. ; EGLI, A ; KIEL, D P. ; HENSCHKOWSKI, J: Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. In: *BMJ* 339 (2009). <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b3692>. – DOI 10.1136/bmj.b3692. – ISSN 0959–8138
- [24] DIE SONNENALLIANZ: *Herz-Kreislauf-Erkrankungen*. Webseite, . – Online erhältlich unter <https://sonnenallianz.spitzen-praevention.com/sonne-und-gesundheit/gesundheits-vitamin-d/vitamin-d-und/herz-kreislauf-erkrankungen/>, abgerufen am 11.03.2020.
- [25] CROWE, Francesca L. ; THAYAKARAN, Rasiyah ; GITTOES, Neil ; HEWISON, Martin ; THOMAS, G N. ; SCRAGG, Robert ; NIRANTHARAKUMAR, Krishnarajah: Non-linear associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Results from The Health Improvement Network (THIN) database. In: *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 195 (2019), 105480. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105480>. – DOI <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105480>. – ISSN 0960–0760
- [26] SHELDON G. SHEPS, M.D.: *Can vitamin D deficiency cause high blood pressure?* Webseite, . – Online erhältlich unter <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-pressure/expert-answers/vitamin-d-deficiency/faq-20058280>, abgerufen am 11.03.2020.
- [27] MOUKAYED, Meis ; GRANT, William: The roles of UVB and vitamin D in reducing risk of cancer incidence and mortality: A review of the epidemiology, clinical trials, and mechanisms. In: *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 18 (2017), 02, S. 1–16. <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-017-9415-2>. – DOI 10.1007/s11154–017–9415–2
- [28] PILZ, Stefan ; DOBNIG, Harald ; WINKLHOFER-ROOB, Brigitte ; RIEDMÜLLER, Gunter ; FISCHER, Joachim E. ; SEELHORST, Ursula ; WELLNITZ, Britta ; BOEHM, Bernhard O. ; MÄRZ, Winfried: Low Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin D Predict Fatal Cancer in Patients Referred to Coronary Angiography. In: *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 17 (2008), Nr. 5, 1228–1233.

- <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0002>. – DOI 10.1158/1055-9965.EPI-08-0002. – ISSN 1055-9965
- [29] ROBIEN, Kim ; CUTLER, Gretchen ; LAZOVICH, Deann: Robien K, Cutler GJ, Lazovich DVitamin D intake and breast cancer risk in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Causes Control* 18(7): 775-782. In: *Cancer causes & control : CCC* 18 (2007), 09, S. 775-82. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-007-9020-x>. – DOI 10.1007/s10552-007-9020-x
- [30] SONG, Zhenyu ; YAO, Qiuming ; ZHUO, Zhiyuan ; MA, Zhe ; CHEN, Gang: Circulating vitamin D level and mortality in prostate cancer patients: a dose-response meta-analysis. In: *Endocrine Connections* 7 (2018), 10. <http://dx.doi.org/10.1530/EC-18-0283>. – DOI 10.1530/EC-18-0283
- [31] ZENTRUM FÜR KREBSREGISTERDATEN: *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. Webseite, . – Online erhältlich unter [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_inhalt.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html), abgerufen am 06.04.2020.
- [32] DIE SONNENALLIANZ: *Hautkrebs – ist die Sonne schuld?* Webseite, . – Online erhältlich unter <https://sonnenallianz.spitzen-praevention.com/mythen-behauptungen-tatsachen/hautkrebs/>, abgerufen am 06.04.2020.
- [33] CHANG, Yu-Mei ; BARRETT, Jennifer ; BISHOP, David ; ARMSTRONG, Bruce ; BATAILLE, Veronique ; BERGMAN, Wilma ; BERWICK, Marianne ; BRACCI, Paige ; ELWOOD, J ; ERNSTOFF, Marc ; GALLAGHER, Richard ; GREEN, Adèle ; GRUIS, Nelleke ; HOLLY, Elizabeth ; INGVAR, Christian ; KANETSKY, Peter ; KARAGAS, Margaret ; LEE, Tim ; MARCHAND, Loïc ; NEWTON-BISHOP, Julia: Sun exposure and melanoma risk at different latitudes: A pooled analysis of 5700 cases and 7216 controls. In: *International journal of epidemiology* 38 (2009), 05, S. 814-30. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyp166>. – DOI 10.1093/ije/dyp166
- [34] NEWTON-BISHOP, Julia ; BESWICK, Samantha ; RANDERSON-MOOR, Juliette ; CHANG, Yu-Mei ; AFFLECK, Paul ; ELLIOTT, Faye ; CHAN, May ; LEAKE, Susan ; KARPAVICIUS, Birute ; HAYNES, Sue ; KUKALIZCH, Kairen ; WHITAKER, Linda ; JACKSON, Sharon ; GERRY, Edwina ; NOLAN, Clarissa ; BERTRAM, Chandra ; MARSDEN, Jerry ; ELDER, David ; BARRETT, Jennifer ; BISHOP, David: Serum 25-Hydroxyvitamin D(3) Levels Are Associated With Breslow

- Thickness at Presentation and Survival From Melanoma. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (2009), 09, S. 5439–44. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.22.1135>. – DOI 10.1200/JCO.2009.22.1135
- [35] GRIGALAVICIUS, Mantas ; MOAN, Johan ; DAHLBACK, Arne ; JUZENIENE, Asta: Daily, seasonal, and latitudinal variations in solar ultraviolet A and B radiation in relation to vitamin D production and risk for skin cancer. In: *International journal of dermatology* 55 (2015), 11. <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.13065>. – DOI 10.1111/ijd.13065
- [36] REICHRATH, Jörg ; SATERNUS, Roman ; VOGT, Thomas: Endocrine actions of vitamin D in skin: Relevance for photocarcinogenesis of non-melanoma skin cancer, and beyond. In: *Molecular and cellular endocrinology* 453 (2017), 05. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2017.05.001>. – DOI 10.1016/j.mce.2017.05.001
- [37] INCE, Bilsev ; YILDIRIM, Mehmet ; DADACI, Mehmet: Assessing the Effect of Vitamin D Replacement on Basal Cell Carcinoma Occurrence and Recurrence Rates in Patients with Vitamin D Deficiency. In: *Hormones and Cancer* 10 (2019), 06. <http://dx.doi.org/10.1007/s12672-019-00365-2>. – DOI 10.1007/s12672-019-00365-2
- [38] SOLTESZ, G ; PATTERSON, CC ; DAHLQUIST, G ; GROUP, EURODIAB S.: World-wide childhood type 1 diabetes incidence – what can we learn from epidemiology? In: *Pediatric Diabetes* 8 (2007), Nr. s6, 6-14. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00280.x>. – DOI 10.1111/j.1399-5448.2007.00280.x
- [39] HYPÖNEN, Elina ; LÄÄRÄ, Esa ; REUNANEN, Antti ; JÄRVELIN, M.R. ; VIRTANEN, Suvi: Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: A birth-cohort study. In: *Lancet* 358 (2001), 12, S. 1500–3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06580-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06580-1). – DOI 10.1016/S0140-6736(01)06580-1
- [40] PALOMER, X. ; GONZÁLEZ-CLEMENTE, J. M. ; BLANCO-VACA, F. ; MAURICIO, D.: Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. In: *Diabetes, Obesity and Metabolism* 10 (2008), Nr. 3, 185-197. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2007.00710.x>. – DOI 10.1111/j.1463-1326.2007.00710.x
- [41] PETERSON, Amie L. ; MURCHISON, Charles ; ZABETIAN, Cyrus P. ; LEVERENZ, James B. ; WATSON, Ginger S. ; MONTINE, Thomas J. ; CARNEY, Natasha ;

- BOWMAN, Gene L. ; EDWARDS, Karen L. ; QUINN, Joseph F.: Memory, mood, and vitamin D in persons with Parkinson's disease. In: *Journal of Parkinson's disease* 3 4 (2013), S. 547–55
- [42] BUELL, J ; DAWSON-HUGHES, B ; SCOTT, Tammy ; DALLAL, Gerard ; QUI, W ; BERGETHON, Peter ; ROSENBERG, Irwin ; FOLSTEIN, M ; PATZ, Samuel ; BHADLIA, RA ; TUCKER, Katherine: 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. In: *Neurology* 74 (2009), 11, S. 18–26. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181beecb7>. – DOI 10.1212/WNL.0b013e3181beecb7
- [43] ANNWEILER, Cédric ; SCHOTT, Anne ; ALLALI, Gilles ; BRIDENBAUGH, S.A. ; KRESSIG, Reto ; ALLAIN, Philippe ; HERRMANN, Francois ; BEAUCHET, Olivier: Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women Cross-sectional study. In: *Neurology* 74 (2009), 09, S. 27–32. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181beecd3>. – DOI 10.1212/WNL.0b013e3181beecd3
- [44] GEZEN-AK, Duygu ; DURSUN, Erdinç ; ERTAN, Turan ; HANAGASI, Hasmet ; GURVIT, Hakan ; EMRE, Murat ; EKER, Engin ; ÖZTÜRK, Melek ; ENGIN, Funda ; YILMAZER, Selma: Association between Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Alzheimer's Disease. In: *The Tohoku journal of experimental medicine* 212 (2007), 08, S. 275–82. <http://dx.doi.org/10.1620/tjem.212.275>. – DOI 10.1620/tjem.212.275
- [45] BERRY, Diane ; HESKETH, Kathryn ; POWER, Chris ; HYPPÖNEN, Elina: Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. In: *The British journal of nutrition* 106 (2011), 06, S. 1433–40. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114511001991>. – DOI 10.1017/S0007114511001991
- [46] LEE, David ; TAJAR, Abdelouahid ; O'NEILL, Terence ; O'CONNOR, Daryl ; BÁRTEFAI, György ; BOONEN, Steven ; BOUILLON, Roger ; CASANUEVA, Felipe ; FINN, Joseph ; FORTI, Gianni ; GIWERCMAN, Aleksander ; HAN, Thang ; HUHTANIEMI, Ilpo ; KULA, Krzysztof ; LEAN, Michael ; PUNAB, Margus ; SILMAN, Alan ; VANDERSCHUEREN, Dirk ; WU, Frederick ; PENDLETON, Neil: Lower vitamin D levels are associated with depression among community-dwelling European men. In: *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 25 (2011), 10, S. 1320–8. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881110379287>. – DOI 10.1177/0269881110379287

- [47] MILANESCHI, Yuri ; SHARDELL, Michelle ; CORSI, Anna ; VAZZANA, Rosamaria ; BANDINELLI, Stefania ; GURALNIK, Jack ; FERRUCCI, Luigi: Serum 25-Hydroxyvitamin D and Depressive Symptoms in Older Women and Men. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 95 (2010), 05, S. 3225–33. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-0347>. – DOI 10.1210/jc.2010-0347
- [48] JORDE, Rolf ; SNEVE, Monica ; FIGENSCHAU, Yngve ; SVARTBERG, J. ; WATERLOO, Knut: S67-02 Effects of vitamin d supplementation on symptoms of depression in obese subjects: Randomized double blind trial. In: *European Psychiatry - EUR PSYCHIAT* 24 (2009), 12. [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-9338\(09\)70551-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-9338(09)70551-6). – DOI 10.1016/S0924-9338(09)70551-6
- [49] MATSUI, Teruaki ; TANAKA, Kajiyo ; YAMASHITA, Hirotaka ; SANEYASU, Ken-ichi ; TANAKA, Hiroyuki ; TAKASATO, Yoshihiro ; SUGIURA, Shiro ; INAGAKI, Naoki ; ITO, Komei: Food allergy is linked to season of birth, sun exposure, and vitamin D deficiency. In: *Allergology International* 68 (2019), 04. <http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2018.12.003>. – DOI 10.1016/j.alit.2018.12.003
- [50] SHARIEF, Shimi ; JARIWALA, Sunit ; KUMAR, Juhi ; MUNTNER, Paul ; MELAMED, Michal L.: Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 127 (2011), Nr. 5, 1195 - 1202. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.017>. – DOI <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.017>. – ISSN 0091-6749
- [51] MANSON, JoAnn E. ; BRANNON, Patsy M. ; ROSEN, Clifford J. ; TAYLOR, Christine L.: Vitamin D Deficiency — Is There Really a Pandemic? In: *New England Journal of Medicine* 375 (2016), Nr. 19, 1817-1820. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1608005>. – DOI 10.1056/NEJMp1608005. – PMID: 27959647
- [52] VIETH, Reinhold ; HOLICK, Michael F.: Chapter 57B - The IOM—Endocrine Society Controversy on Recommended Vitamin D Targets: In Support of the Endocrine Society Position. Version: Fourth Edition, 2018. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809965-0.00059-8>. In: FELDMAN, David (Hrsg.): *Vitamin D (Fourth Edition)*. Fourth Edition. Academic Press, 2018. – DOI <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809965-0.00059-8>. – ISBN 978-0-12-809965-0, 1091 - 1107

- [53] HEANEY, Robert P. ; HOLICK, Michael F.: Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. In: *Journal of Bone and Mineral Research* 26 (2011), Nr. 3, 455-457. <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.328>. – DOI 10.1002/jbmr.328
- [54] BOUILLON, Roger ; VAN SCHOOR, Natasja M. ; GIELEN, Evelien ; BOONEN, Steven u. a.: Optimal Vitamin D Status: A Critical Analysis on the Basis of Evidence-Based Medicine. In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 98 (2013), 08, Nr. 8, E1283-E1304. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-1195>. – DOI 10.1210/jc.2013-1195. – ISSN 0021-972X
- [55] ROSEN, Clifford J. ; ABRAMS, Steven A. ; ALOIA, John F. ; BRANNON, Patsy M. u. a.: IOM Committee Members Respond to Endocrine Society Vitamin D Guideline. In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97 (2012), 04, Nr. 4, 1146-1152. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-2218>. – DOI 10.1210/jc.2011-2218. – ISSN 0021-972X
- [56] INSTITUTE OF MEDICINE, IOM ; ROSS, A. C. (Hrsg.) ; TAYLOR, Christine L. (Hrsg.) ; YAKTINE, Ann L. (Hrsg.) ; VALLE, Heather B. D. (Hrsg.): *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC : The National Academies Press, 2011. <http://dx.doi.org/10.17226/13050>. <http://dx.doi.org/10.17226/13050>. – ISBN 978-0-309-16394-1
- [57] DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNG, DGE: *Neue Referenzwerte für Vitamin D*. Pressemitteilung, January 2012. – Online erhältlich unter <https://www.dge.de/presse/pm/neue-referenzwerte-fuer-vitamin-d/>, abgerufen am 03.03.2020.
- [58] BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG, BfR: *Ausgewählte Fragen und Antworten zu Vitamin D*. Webseite, December 2014. – Online erhältlich unter [https://www.bfr.bund.de/de/ausgewaehlte\\_fragen\\_und\\_antworten\\_zu\\_vitamin\\_d-131898.html](https://www.bfr.bund.de/de/ausgewaehlte_fragen_und_antworten_zu_vitamin_d-131898.html), abgerufen am 03.03.2020.
- [59] HOLICK, Michael ; SIRIS, Ethel ; BINKLEY, Neil ; BEARD, Mary ; KHAN, Aliya ; KATZER, Jennifer ; PETRUSCHKE, Richard ; CHEN, Erluo ; PAPP, Anne: Prevalence of Vitamin D Inadequacy Among Postmenopausal North American Women Receiving Osteoporosis Therapy. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 90 (2005), 06, S. 3215-24. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-2364>. – DOI 10.1210/jc.2004-2364

- [60] PRIEMEL, Matthias ; DOMARUS, Christoph ; KLATTE, Till ; KESSLER, Steffen ; SCHLIE, Julia ; MEIER, Simon ; PROKSCH, Nils ; PASTOR, Marc ; NETTER, Clemens ; STREICHERT, Thomas ; PÜSCHEL, Klaus ; AMLING, Michael: Bone Mineralization Defects and Vitamin D Deficiency: Histomorphometric Analysis of Iliac Crest Bone Biopsies and Circulating 25-Hydroxyvitamin D in 675 Patients. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 25 (2009), 08, S. 305–12. <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.090728>. – DOI 10.1359/jbmr.090728
- [61] HOLICK, Michael F. ; BINKLEY, Neil C. ; BISCHOFF-FERRARI, Heike A. u. a.: Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96 (2011), 07, Nr. 7, 1911–1930. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-0385>. – DOI 10.1210/jc.2011-0385. – ISSN 0021-972X
- [62] GRASSROOTSHEALTH: *Scientists' Call to D\*action – The Vitamin D Deficiency Epidemic*. Webseite, . – Online erhältlich unter [https://grassrootshealth.net/?post\\_projects=about-us](https://grassrootshealth.net/?post_projects=about-us), abgerufen am 03.03.2020.
- [63] DIE SONNENALLIANZ: *Vitamin D – Mangel: Wann besteht ein Vitamin D Mangel?* Webseite, . – Online erhältlich unter <https://sonnenallianz.spitzenpraevention.com/sonne-und-gesundheit/gesundheit-vitamin-d/vitamin-d-mangel/>, abgerufen am 03.03.2020.
- [64] RUSIŃSKA, Agnieszka ; PŁUDOWSKI, Paweł ; WALCZAK, Mieczysław u. a.: Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland—Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies—2018 Update. In: *Frontiers in Endocrinology* 9 (2018), 246. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2018.00246>. – DOI 10.3389/fendo.2018.00246. – ISSN 1664-2392
- [65] ALSHAHRANI, Fahad ; ALJOHANI, Naji: Vitamin D: Deficiency, Sufficiency and Toxicity. In: *Nutrients* 5 (2013), Nr. 9, 3605–3616. <http://dx.doi.org/10.3390/nu5093605>. – DOI 10.3390/nu5093605. – ISSN 2072-6643
- [66] LEBLANC, Erin S. ; ZAKHER, Bernadette ; DAEGES, Monica ; PAPPAS, Miranda

- ; CHOU, Roger: Screening for Vitamin D Deficiency: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force Screening for Vitamin D Deficiency. In: *Annals of Internal Medicine* 162 (2015), 01, Nr. 2, 109-122. <http://dx.doi.org/10.7326/M14-1659>. – DOI 10.7326/M14-1659. – ISSN 0003-4819
- [67] BAYER, Wolfgang ; SCHMIDT, Karlheinz: Besteht in Mitteleuropa ein endemischer Vitamin D Mangel? In: *Erfahrungsheilkunde* 53 (2004), 10, S. 609-613. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2004-834412>. – DOI 10.1055/s-2004-834412
- [68] TALAEI, Afsaneh. ; YADEGARI, Nasrin. ; RAFEE, Mohamad. ; REZVANFAR, Mohamad. ; MOINI, Abdolatif: Prevalence and cut-off point of vitamin D deficiency among secondary students of Arak, Iran in 2010. In: *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 16 (2012), Nr. 5, 786-790. <http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210.100676>. – DOI 10.4103/2230-8210.100676
- [69] RAJPUT, Rajesh ; VOHRA, Shaweta ; NANDA, Smiti ; RAJPUT, Meena: Severe 25(OH)vitamin-D deficiency: A risk factor for development of gestational diabetes mellitus. In: *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 13 (2019), Nr. 2, 985 - 987. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.004>. – DOI <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.004>. – ISSN 1871-4021
- [70] MITCHELL, Deborah M. ; RUPPERT, Kristin ; UDUPA, Nisha ; BASSIR, Fatima u. a.: Temporal increases in 25-hydroxyvitamin D in midlife women: Longitudinal results from the Study of Women’s Health Across the Nation. In: *Clinical Endocrinology* 91 (2019), Nr. 1, 48-57. <http://dx.doi.org/10.1111/cen.13986>. – DOI 10.1111/cen.13986
- [71] HEIDRICH, Jens: *Vitamin D messen: Wie bestimmt und interpretiert man den Serumspiegel richtig?* Webseite, . – Online erhältlich unter <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2016/daz-11-2016/vitamin-d-messen>, abgerufen am 06.04.2020.
- [72] ROTH, Heinz J. ; SCHMIDT-GAYK, Heinrich ; WEBER, Holger ; NIEDERAU, Christoph: Accuracy and clinical implications of seven 25-hydroxyvitamin D methods compared with liquid chromatography–tandem mass spectrometry as a reference. In: *Annals of Clinical Biochemistry* 45 (2008), Nr. 2, 153-159. <http://dx.doi.org/10.1258/acb.2007.007091>. – DOI 10.1258/acb.2007.007091. – PMID: 18325178

- [73] HOLLIS, Bruce: Comparison of Commercially Available <sup>125</sup>I-based RIA Methods for the Determination of Circulating 25-Hydroxyvitamin D. In: *Clinical chemistry* 46 (2000), 10, S. 1657–61. <http://dx.doi.org/10.1093/clinchem/46.10.1657>. – DOI 10.1093/clinchem/46.10.1657
- [74] AMREIN, Karin ; SCHERKL, Mario ; HOFFMANN, Magdalena ; NEUWERSCH-SOMMEREGGER, Stefan ; KÖSTENBERGER, Markus ; BERISHA, Adelina ; MARTUCCI, Gennaro ; PILZ, Stefan ; MALLE, Oliver: Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. In: *European Journal of Clinical Nutrition* (2020), 01, S. 1–16. <http://dx.doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y>. – DOI 10.1038/s41430-020-0558-y
- [75] GALIOR, Kornelia ; KETHA, Hemamalini ; GREBE, Stefan ; SINGH, Ravinder J.: 10 years of 25-hydroxyvitamin-D testing by LC-MS/MS-trends in vitamin-D deficiency and sufficiency. In: *Bone Reports* 8 (2018), 268 - 273. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.05.003>. – DOI <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.05.003>. – ISSN 2352-1872
- [76] PARK, Ju-Hyun ; HONG, In ; CHUNG, Jae ; CHOI, Han s.: Vitamin D status in South Korean population: Seven-year trend from the KNHANES. In: *Medicine* 97 (2018), 06, S. e11032. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000011032>. – DOI 10.1097/MD.0000000000011032
- [77] RABENBERG, Martina ; SCHEIDT-NAVE, Christa ; BUSCH, Markus ; RIECKMANN, Nina ; HINTZPETER, Birte ; B.M. MENSINK, Gert: Vitamin D status among adults in Germany – results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). In: *BMC public health* 15 (2015), 07, S. 641. <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-015-2016-7>. – DOI 10.1186/s12889-015-2016-7
- [78] KRAMER, Jan ; DIEHL, A ; LEHNERT, H: Epidemiologische Untersuchung zur Häufigkeit eines Vitamin-D-Mangels in Norddeutschland. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 139 (2014), 03, S. 470–5. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1360073>. – DOI 10.1055/s-0033-1360073
- [79] KUNZ, Clemens ; HOWER, Juergen ; KNOLL, Anette ; RITZENTHALER, Kristin ; LAMBERTI, Thomas: No improvement in vitamin D status in German infants and adolescents between 2009 and 2014 despite public recommendations to increase

- vitamin D intake in 2012. In: *European Journal of Nutrition* 58 (2018), 05. <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-018-1717-y>. – DOI 10.1007/s00394-018-1717-y
- [80] BERGMANN, Karl ; RICHTER, Rolf ; HENRICH, W. ; WEICHERT, Alexander: Vitamin-D-Mangel bei Kindern- und Jugendlichen in Deutschland (Teil 1). In: *Monatsschrift Kinderheilkunde* 163 (2015), 07. <http://dx.doi.org/10.1007/s00112-015-3389-5>. – DOI 10.1007/s00112-015-3389-5
- [81] SCHILLING, Stefan: Epidemic Vitamin D Deficiency Among Patients in an Elderly Care Rehabilitation Facility. In: *Deutsches Ärzteblatt international* 109 (2012), 01, S. 33–8. <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2012.0033>. – DOI 10.3238/arztebl.2012.0033
- [82] KASAHARA, Amy ; SINGH, Ravinder ; NOYMER, Andrew: Vitamin D (25OHD) Serum seasonality in the United States. In: *PloS one* 8 (2013), 06, S. e65785. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0065785>. – DOI 10.1371/journal.pone.0065785
- [83] KLENK, Jochen ; RAPP, Kilian ; DENKINGER, Michael D. ; NAGEL, Gabriele u. a.: Seasonality of vitamin D status in older people in Southern Germany: implications for assessment. In: *Age and Ageing* 42 (2013), 05, Nr. 3, 404-408. <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/aft042>. – DOI 10.1093/ageing/aft042. – ISSN 0002-0729
- [84] VIETH, Reinhold: Vitamin D and Cancer Mini-Symposium: The Risk of Additional Vitamin D. In: *Annals of epidemiology* 19 (2009), 05, S. 441–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2009.01.009>. – DOI 10.1016/j.annepidem.2009.01.009
- [85] KIMBALL, Samantha M. ; URSELL, Melanie R. ; O'CONNOR, Paul ; VIETH, Reinhold: Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. In: *The American Journal of Clinical Nutrition* 86 (2007), 09, Nr. 3, 645-651. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/86.3.645>. – DOI 10.1093/ajcn/86.3.645. – ISSN 0002-9165
- [86] HELDEN, Dr. R.: *Was ist die Ursache der Sarkoidose?* Webseite, . – Online erhältlich unter <https://www.vitamindservice.de/faq/was-ist-die-ursache-der-sarkoidose>, abgerufen am 12.04.2020.

- [87] TEBBEN, Peter ; SINGH, Ravinder ; KUMAR, Rajiv: Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. In: *Endocrine reviews* 37 (2016), 09, S. er20161070. <http://dx.doi.org/10.1210/er.2016-1070>. – DOI 10.1210/er.2016-1070
- [88] DIAGNOSTIK- UND THERAPIEZENTRUM MÜNCHEN: *Basistherapie – Calcium und Vitamin D*. Webseite, . – Online erhältlich unter <https://t1p.de/calcium-und-vitamin-d>, abgerufen am 03.03.2020.
- [89] BODANOWITZ, Jörg: *DAK-Gesundheitsreport: Warum Frauen und Männer anders krank sind*. Webseite, . – Online erhältlich unter <https://www.dak.de/dak/bundesthemen/gesundheitsreport-2016-2108986.html>, abgerufen am 03.03.2020.
- [90] HELDEN, Dr. med. Raimund v.: *Wie hoch soll mein Vitamin-D-Spiegel sein? Wo ist das Ziel für meinen Vitamin-D-Spiegel ?* Webseite, März 2020. – Online erhältlich unter <https://www.vitamindservice.de/faq/wie-hoch-soll-mein-vitamin-d-spiegel-sein-wo-ist-das-ziel-für-meinen-vitamin-d-spiegel>, abgerufen am 13.03.2020.
- [91] STATISTA: *Vitamine & Mineralstoffe*. Webseite, . – Online erhältlich unter <https://de.statista.com/outlook/18050000/137/vitamine-mineralstoffe/deutschland#market-revenue>, abgerufen am 03.03.2020.
- [92] DIE SONNENALLIANZ: *Wie erhalte ich Vitamin D?* Webseite, . – Online erhältlich unter <https://sonnenallianz.spitzen-praevention.com/sonne-und-gesundheit/vitamin-d/wie-bekomme-ich-vitamin-d/>, abgerufen am 15.03.2020.
- [93] WEBB, A. R. ; KLINE, L. ; HOLICK, M. F.: Influence of Season and Latitude on the Cutaneous Synthesis of Vitamin D3: Exposure to Winter Sunlight in Boston and Edmonton Will Not Promote Vitamin D3 Synthesis in Human Skin\*. In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 67 (1988), 08, Nr. 2, 373-378. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem-67-2-373>. – DOI 10.1210/jcem-67-2-373. – ISSN 0021-972X
- [94] DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN, DGKJ: *Presseinfo: Vitamin D*. Webseite, . – Online erhältlich unter <https://www.dgkj.de/meldungen/2018/presseinfo-vitamin-d/>, abgerufen am 03.03.2020.

- [95] RUSIŃSKA, Agnieszka ; PLUDOWSKI, Pawel ; WALCZAK, Mieczysław ; BORSZEWSKA-KORNACKA, Maria ; BOSSOWSKI, Artur ; CHLEBNA-SOKOL, Dagnuta ; CZECH-KOWALSKA, Justyna ; DOBRZAŃSKA, Anna ; FRANEK, Edward ; HELWICH, Ewa ; JACKOWSKA, Teresa ; KALINA, Maria ; KONSTANTYNOWICZ, Jerzy ; KSIAZYK, Janusz ; LEWIŃSKI, Andrzej ; LUKASZKIEWICZ, Jacek ; MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA, Ewa ; MAZUR, Artur ; MICHALUS, Izabela ; ZYGMUNT, Arkadiusz: Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland—Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies—2018 Update. In: *Frontiers in Endocrinology* 9 (2018), 05, S. 246. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2018.00246>. – DOI 10.3389/fendo.2018.00246
- [96] KIMBALL, Samantha ; MIRHOSSEINI, Naghmeh ; HOLICK, Michael: Evaluation of vitamin D3 intakes up to 15,000 international units/day and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations up to 300 nmol/L on calcium metabolism in a community setting. In: *Dermato-endocrinology* 9 (2017), 04. <http://dx.doi.org/10.1080/19381980.2017.1300213>. – DOI 10.1080/19381980.2017.1300213
- [97] LIM, Kenneth ; THADHANI, Ravi: Vitamin D Toxicity. In: *Brazilian Journal of Nephrology* (2020), 00. [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-28002020005009203&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002020005009203&nrm=iso). – ISSN 0101–2800
- [98] GALIOR, Kornelia ; GREBE, Stefan ; SINGH, Ravinder: Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. In: *Nutrients* 10 (2018), 07, S. 953. <http://dx.doi.org/10.3390/nu10080953>. – DOI 10.3390/nu10080953
- [99] TAYLOR, Peter ; DAVIES, J: A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. In: *British Journal of Clinical Pharmacology* 84 (2018), 03. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.13573>. – DOI 10.1111/bcp.13573