

Aus der Medizinischen Klinik 1
der Universität zu Lübeck
Komm. Direktor: Prof. Dr. J. Steinhoff

Epidemiologische Untersuchung zur Häufigkeit eines
Vitamin D-Mangels in Norddeutschland

Inauguraldissertation
zur Erlangung
der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

Vorgelegt von
Alexandra Michaela Diehl
aus Kempten

Lübeck 2017

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jan Kramer

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. rer. hum. biol. Anika Wagner

Tag der mündlichen Prüfung: 16.03.2018

Zum Druck genehmigt, Lübeck, den 16.03.2018

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

<u>Abkürzungsverzeichnis</u>	8
<u>1 Einleitung</u>	10
1.1 Vitamine	10
1.2 Synthese von Vitamin D	11
1.2.1 Dermale Synthese von Vitamin D	11
1.2.2 Gastrointestinale Absorption von Vitamin D	13
1.2.3 Hydroxylierungen des Vitamin D in der Leber und Niere	13
1.2.4 Regulierungen der Vitamin D-Hydroxylierungen	14
1.3 Vitamin D-Homöostase des Körpers	15
1.3.1 Auswirkung des Vitamin D auf den Calcium-Phosphat-Spiegel	15
1.3.2 Einfluss auf die Haut	15
1.3.3 Beeinflussung des Immunsystems	16
1.3.4 Vitamin D und der Zuckerstoffwechsel	18
1.3.5 Einfluss von Vitamin D auf die Reproduktion und Entwicklung	18
1.3.6 Vitamin D und Krebserkrankungen	19
1.3.7 Einfluss von Vitamin D auf die Sturzrate	22
1.3.8 Vitamin D und das kardiovaskuläre System	23
1.4 Vitamin D-Mangel	24
1.4.1 Ursachen für eine Vitamin D-Unterversorgung	24
1.4.2 Auswirkungen von zu geringer Sonnenbestrahlung	26
1.4.3 Folgen eines Vitamin D-Mangels	27
1.5 Zielsetzung der Doktorarbeit	27
<u>2 Material und Methoden</u>	28
2.1 Pseudoanonymisierung und Verarbeitung der Proben	28

2.2 Laborparameter - Bestimmung von 25-(OH)-Vitamin D	29
2.3 Analyse der Daten	29
2.4 Einteilung der 25-(OH)-Vitamin D-Werte	30
2.5 Statistik	31
3 Ergebnisse	32
3.1 Aufteilung der Vitamin D-Werte von 2008-2011 nach Altersdekaden	32
3.1.1 Männliche Patienten	32
3.1.2 Weibliche Patientinnen	33
3.2 Aufteilung nach Altersdekade der Patienten gegen den Anteil der Subgruppen der Vitamin D-Mangelversorgung	34
3.2.1 Aufteilung der 25-Vit D-Werte der männlichen Patienten nach Alter	34
3.2.2 Aufteilung der 25 Vit D-Werte der weiblichen Patientinnen nach Alter	35
3.3 Aufteilung der Vitamin D-Spiegel nach Jahreszeiten	37
3.3.1 Aufteilung der männlichen Patienten	37
3.3.2 Aufteilung der weiblichen Patientinnen	38
3.4 Aufteilung nach Zeitpunkt der Analyse und Anteil an den Subgruppen der Vitamin D-Mangelversorgung	40
3.4.1 Aufteilung der männlichen Patienten	40
3.4.2 Aufteilung der weiblichen Patientinnen	41
3.5 Aufteilung nach privaten und gesetzlichen Krankenversicherten	42
3.5.1 Männliche Patienten	42
3.5.2 Weibliche Patientinnen	43
3.6 Aufteilung nach ambulanten und stationären Patienten	44
3.6.1 Männlichen Patienten	44
3.6.2 Weiblichen Patientinnen	45
3.7 Anzahl der Laboranforderungen für die Bestimmung des 25-Vit D-Spiegels pro Monat	46
4 Diskussion	48

4.1 Vitamin D-Mangel: Ein häufiges Problem	48
4.2 Vitamin D-Werte in Bezug auf die Altersgruppen	49
4.3 Einfluss der Sonnenstunden und Jahreszeit auf die Vitamin D-Werte	50
4.4 Beeinflussung der Vitamin D-Produktion durch Sonnenschutz und den Hauttyp	52
4.5 Vergleich von ambulanten zu stationären Patienten	53
4.6 Zeitpunkt der Vitamin D-Wert-Anforderung	53
4.7 Empfohlene Substitution von Vitamin D-Präparaten	54
4.8 Vorgehen bei Vitamin D-Mangel	56
4.9 Substitution in speziellen Fällen	57
4.10 Überdosierung und Toxizität von Vitamin D	58
4.11 Fehler bei der Diagnostik	58
5 Zusammenfassung	59
6 Literaturverzeichnis	61
7 Anhang	77
7.1 Tabelle 02 - Aufteilung der Vitamin D-Werte von 2008 - 2011 nach Altersdekaden der männlichen Probanden	77
7.2 Tabelle 03 - Aufteilung der Vitamin D-Werte von 2008 - 2011 nach Altersdekaden der weiblichen Probanden	77
7.3 Tabelle 04 - Aufteilung nach Altersdekaden der männlichen Patienten gegen den Anteil der Subgruppen schwer defizient, defizient und insuffizient	78
7.4 Tabelle 05 - Aufteilung nach Altersdekaden der weiblichen Patienten gegen den Anteil der Subgruppen schwer defizient, defizient und insuffizient	78
7.5 Tabelle 06 - Aufteilung der Vitamin D-Spiegel nach Jahren und Monaten der männlichen Probanden	79
7.6 Tabelle 07 - Aufteilung der Vitamin D-Spiegel nach Jahren und Monaten der weiblichen Probanden	82
7.7 Tabelle 08 - Aufteilung nach Zeitpunkt der Analyse und Anteil an der Subgruppen schwer defizient, defizient und insuffizient der männlichen Probanden	84
7.8 Tabelle 09 - Aufteilung nach Zeitpunkt der Analyse und Anteil an den Subgruppen schwer defizient, defizient und insuffizient der weiblichen Probanden	84

8 Ethikantrag	86
9 Danksagungen	89
10 Lebenslauf	90

Abkürzungsverzeichnis

1,25D	1,25-(OH) ² -Vitamin D3
1,25(OH) ² D	1,25-(OH) ² -Vitamin D3
25D	25-(OH)-Vitamin D3
25(OH)D	25-(OH)-Vitamin D3
Abb	Abbildung
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
APE	Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	Beziehungsweise
Ca	Calcium
ca.	Circa
Corp.	Corporation
CYP	Cytochrom P
DGKJ	Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
Dr.	Doktor
DVO	Dachverband Osteologie
EAE	Experimentelle autoimmune Enzephalitis
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
Fa.	Firma
FGF	Fibroblast Growth Factor
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HELENA	Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPT	Hyperparathyreoidismus
IE	Einheiten
IOM	Institute of Medicine
KiGGs	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
Krea	Kreatinin
LADR	Laborärztliche Arbeitsgemeinschaft für Diagnostik und Rationalisierung
MS	Multiple Sklerose

MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
Ph	Phosphat
PTH	Parathormon
RDA	Recommended Dietary Allowance
RiliBÄK	Richtlinien der Bundesärztekammer
Str.	Straße
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TGF β 2	transforming growth factor β 2
U.S.	United States
U.S.A.	United States of America
UV	Ultraviolett
VDBP	Vitamin D-bindendes Protein
VBP	Vitamin D-bindendes Protein
VDR	Vitamin D-Rezeptor
VDRE	Vitamin D-responsive-element
Vit	Vitamin
z.B.	Zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Vitamine

Vitamine sind organische Verbindungen, die für den menschlichen Körper essentiell sind (1). Der Mensch kann Vitamine nicht selbstständig herstellen und muss diese daher über die Nahrung aufnehmen (2-4). Falls der Körper nicht genug Vitamine aufnehmen kann, kann dies zu Mangelerscheinungen führen (2). Vitamine sind für das Wachstum, die Zelldifferenzierung, den Schutz und die Entwicklung des Körpers notwendig (4). Aktuell sind 13 Vitamine bekannt (5). Diese können in wasserlösliche und fettlösliche Vitamine unterteilt werden (4). Fettlösliche Vitamine, darunter fällt auch das Vitamin D, können gespeichert werden, z.B. im Fettgewebe, und somit langsamer verbraucht werden als wasserlösliche Vitamine, die daher häufiger substituiert werden müssen (4). Darüber hinaus können die unterschiedlichen Vitamine unterschiedliche Funktionen haben. So arbeiten zum Beispiel Vitamin A, K und C als Coenzyme, während Vitamin C und E als Antioxidantien wirken und Vitamin A und D als Hormone (5).

Bereits 1906 wurde die Wirksamkeit dieser Verbindungen eben aufgrund ihrer Lebensnotwendigkeit postuliert (1). Der polnische Biochemiker Casimir Funk wählte den Namen „Vitamine“, welcher sich aus den Begriffen „vital amine“ zusammensetzte (6). Diese sollten für die zusätzlichen Faktoren stehen, die über die Nahrung aufgenommen werden. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurden die Entdeckungen gemacht, dass zum einen über die Nahrung wichtige Nährstoffe aufgenommen werden, und zum anderen, dass ohne diese Nährstoffe bestimmte Syndrome, aufgrund der Mangelernährung, auftreten können (7). Für einen Vitamin C-Mangel beispielsweise wäre der Skorbut das Syndrom für den Vitaminmangel, oder im Falle des Vitamin D-Mangels die Rachitis oder die Osteomalazie. Diese Nährstoffe wurden im Verlauf als Vitamine bezeichnet. Vitamin C darf interessanterweise nur beim Menschen und beim Meerschweinchen als Vitamin bezeichnet werden, da alle anderen Tiere die Ascorbinsäure selbstständig synthetisieren können (5). Die Definition, ob eine organische Verbindung ein Vitamin ist oder nicht, hängt also auch von der Spezies, die betrachtet wird, ab.

Vitamin D hat unter den Vitaminen eine Ausnahmestellung, da es sehr wohl vom Körper, mit Hilfe der Sonne, synthetisiert werden kann, worauf in den nächsten Kapiteln eingegangen wird.

1.2 Synthese von Vitamin D

1.2.1 Dermale Synthese von Vitamin D

Das Provitamin 7-Dehydrocholesterol wird in der Haut, v.a. im Stratum spinosum und Stratum basale, produziert und in der Epidermis und Dermis eingelagert (8,9). Ein Provitamin muss zunächst vom Körper zu dem eigentlichen Vitamin umgewandelt werden, da es eine Vorstufe desselben ist. Dieses Sterol wird mittels UV-Licht Einstrahlung von 290-315 nm Wellenlänge in Prävitamin D3 transformiert (siehe Abbildung 01A) (8). Dieses Prävitamin wird unter dem Einfluss von der Körpertemperatur in Vitamin D3 (Cholecalciferol) isomerisiert (10). Am Tag können so circa 200 Units produziert werden (9). Sowohl das Prävitamin als auch das Vitamin D3 absorbieren weiterhin UV-Strahlung, was nicht selten zu einem Unbrauchbarwerden des Moleküls führt (9). Dabei verwandeln sich das Prävitamin und Vitamin D3 in Lumisterol, Tachsterol, Suprasterol und Toxisterol (11,12). Aufgrund dieser Tatsache wird vermutet, dass sich der Körper so vor einem zu hohen Vitamin D3 Gehalt schützt (13). Bei übermäßiger Sonnenexposition stellt sich ein Gleichgewichtszustand ein, in welchem ca. 10-15 % Prävitamin D3 produziert werden (14). Die Produktion von Vitamin D3 hängt unter anderem von der Hauttemperatur, dem Melaningehalt und von der UV-Lichtbestrahlung ab. Es konnte belegt werden, dass es bei einer Temperatur von 25 °C 8 h dauert um 50 % zu isomerisieren, während bei 5 °C 72 h für den gleichen Prozess vergehen (15). Die Hauttemperatur liegt normalerweise zwischen 29-35 °C, ab 37 °C sinkt die Halbwertszeit der Isomerisation von Prävitamin zu Vitamin D3 auf 2.5 h (14).

In der Haut des Menschen ist Melanin vorhanden, ein Pigment, welches unter anderem für die Färbung der Haut verantwortlich ist. Dieses wird in der Epidermis in den Melanozyten gebildet (9). Je höher oder länger die Sonneneinstrahlung einwirkt, desto mehr Melanin wird produziert und die Haut wird dunkler (16). Melanin wird also proportional zur UV-Strahlungsmenge gebildet, absorbiert das UV-Licht, und verhindert so die Transformation zum Prävitamin D3 (17). Ein höherer Melaningehalt in der Haut bedingt somit ein niedrigeren Cholecalciferolspiegel. Neben dem Melanin verhindert auch Sonnenschutz, dass das UV-Licht 7-Dehydrocholesterol umwandeln kann (18). Das Cholecalciferol wird nach den bisher beschriebenen Vorgängen in den Blutkreislauf abgegeben.

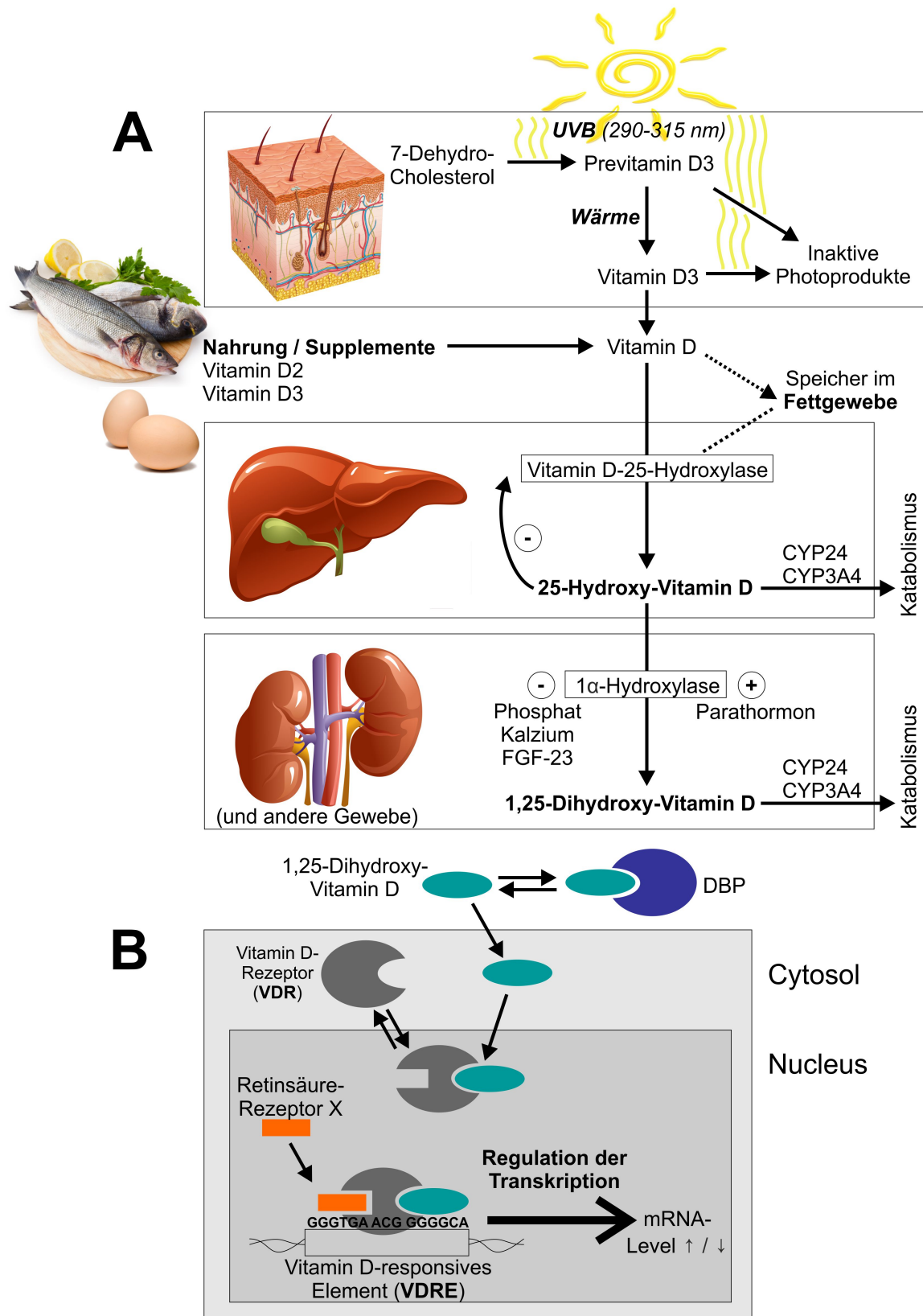


Abbildung 01: Bild A zeigt die Bildung von 1,25-(OH)²-Vitamin D₃ im menschlichen Körper. Bild B zeigt die Regulation der Transkription mittels VDRE und 1,25D.

CYP = Cytochrom P; DBP = Vitamin D-bindendes Protein; FGF = Fibroblast Growth Factor (19)

1.2.2 Gastrointestinale Absorption von Vitamin D

Neben der Synthese mittels UV-B-Strahlung, kann Vitamin D auch über die Nahrung aufgenommen werden (siehe Abbildung 01A): zum einen aus pflanzlichen Nahrungsmitteln als Vitamin D₂, zum anderen aus tierischen Produkten als Vitamin D₃ (20,21). Hierfür eignen sich vor allem Eier und fettiger Fisch, wie Makrele oder Hering, aber auch Lebertran (9). Der größte Teil der Absorption des Vitamin D findet im proximalen Dünndarm statt (14,22). Mizellen binden das Vitamin D, die bei der Absorption von Enterozyten aufgenommen und dann mittels Chylomikronen weiter transportiert werden (23).

Die Serumhalbwertszeit von Vitamin D₃ beträgt 36-78 h, was den Serumpeak, also die höchste Konzentration an Cholecalciferol im Blutserum, 24-48 h nach Sonnenexposition erklärt (24). Vitamin D₃ kann mit einer Halbwertszeit von 2 Monaten in Adipozyten des subkutanen und omentalen Fettgewebes gespeichert werden (25).

1.2.3 Hydroxylierungen des Vitamin D in der Leber und Niere

Zum größten Teil erfolgt in der Leber die 25-Hydroxylierung von Cholecalciferol zu 25-(OH)-Vitamin D₃ (25D) (siehe Abbildung 01A) (21,26). Bisher konnten ein mikrosomales Enzym, CYP2D25 und eine mitochondriale Hydroxylase CYP27A bestimmt werden, welche dazu in der Lage sind (26). Allerdings konnte im menschlichen Körper bisher nur das CYP27A isoliert werden (27). Darüber hinaus konnte bewiesen werden, dass CYP27A auch in anderen Geweben wie Nieren, Nervensystem, Haut, Knochen und Lunge vorkommt (27). Im Blutkreislauf bindet 25D an das Vitamin D-bindende Protein (VBP/VDBP), das sowohl die Wasserlöslichkeit erhöht als auch vor Photoinstabilität schützt (28-30). Daher bietet sich 25D als Messgröße für den Vitamin D-Status des Körpers an (21). Zum einen ist es lange stabil, zum anderen ist sein Gehalt direkt proportional zur Vitamin D-Aufnahme (21). Die weitere metabolische Verarbeitung ist abhängig vom Calcium-Gehalt (21,31). Ein niedriger Calciumwert führt zur 1 α -Hydroxylierung, ein erhöhter Ca-Wert zu einer 24-Hydroxylierung des 25D (21,31).

Die 1 α -Hydroxylierung erfolgt hauptsächlich in der Niere im proximalen Tubulus und weniger im distalen Tubulus, oder im Sammelrohr (32,33). Dabei wird an der 1 α -Stelle des A-Ringes eine weitere Hydroxyl-Gruppe eingebaut, und somit das 1,25-(OH)²-Vitamin D₃ (1,25D) erstellt (21,31). Für diese Hydroxylierung ist das CYP27B1 der Katalysator (21,34). Wie auch schon bei dem vorherigen Schritt, wurde auch das CYP27B1 neben den

Nierentubuli noch in anderen Geweben wie Gehirn, Hoden, Haut, Knochen, Plazenta und Makrophagen gefunden (35,36). Aber auch in verschiedene Tumorzellen wie denen des Colon-, Brust- oder Lungencarcinoms konnte das CYP27B1 detektiert werden (21).

1.2.4 Regulierungen der Vitamin D-Hydroxylierungen

Die 1α -Hydroxylase wird zum einen durch das Parathormon (PTH), zum anderen durch $1,25D$, Kalzium, Phosphat und FGF-23 streng reguliert (siehe Abbildung 01A) (31). Die Aktivität des CYP27B1 nimmt mit dem Alter stetig ab (37). Das PTH scheint nur in großen Mengen als Aktivator für das CYP27B1 zu dienen (38). $1,25D$ auf der anderen Seite supprimiert die Produktion von 1α -Hydroxylase, wobei das PTH in diesem Fall keinen Einfluss auf die Transkription des CYP27B1 mehr zu haben scheint und $1,25D$ die CYP27B1 Produktion supprimiert (21,39). Darüber hinaus fällt auf, dass im Promoter des CYP27B1 kein Vitamin-D-responsive-element (VDRE) ist, an welchen das $1,25D$ binden könnte, um so die Transkription zu beeinflussen (40). Es wurde zwar eine Stelle am Promoter entdeckt, welche vom $1,25D$ beeinflusst und mit einem Vitamin-D-Rezeptor (VDR) reguliert wird, allerdings ist dieser Mechanismus noch nicht komplett erforscht (40). VDR kommen in den meisten Geweben und Zellen des Körpers vor, wie dem Herzen, dem Magen, den aktivierten T und B Lymphozyten, dem Pankreas, den Gonaden, dem Gehirn und der Haut, also ubiquitär in kernhaltigen Zellen (41,42). Man nimmt an, dass 3% des menschlichen Genoms über Vitamin D reguliert wird (siehe Abbildung 01B) (19). Es wird daher angenommen, dass weitere, bisher unbekannte Folgen eines Vitamin D-Mangels möglich sind (19).

Eine weitere Kontrolleinrichtung des Vitamin D-Stoffwechsels ist die 24-Hydroxylase (21). Das Enzym CYP24 dient hierbei als Katalysator für die Hydroxylierung sowohl beim $25D$ als auch beim $1,25D$ (43). Darüber hinaus kann es nicht nur das $C24$, sondern auch die $C23$ und $C26$ der Seitenketten hydroxylieren (43). Hierdurch wird $25D$ und $1,25D$ in Calcitonin Säure und andere carboxylierte Produkte umgewandelt, welche über den Urin abgegeben werden (43). Man hat herausgefunden, dass CYP24 ubiquitär vorkommt, und im proximalen Promoter zwei VDRE besitzt (44). Dadurch können VDR und $1,25D$ oder $25D$ gleichzeitig eine höhere Expression des Gens verursachen (siehe Abbildung 01B) (45).

1.3 Vitamin D-Homöostase des Körpers

1.3.1 Auswirkung des Vitamin D auf den Calcium-Phosphat-Spiegel

Eine der bekanntesten Aufgaben von 1,25D ist die Aufrechterhaltung der Homöostase von Calcium und Phosphat (21). Dabei reguliert 1,25D die Transkription und die Differenzierung sowohl von Osteoblasten, als auch die Mineralisierung des Knochens (21). Ein Mangel von 1,25 Vitamin D₃ führt bekanntlich im Kindesalter, also bei der noch nicht abgeschlossenen Knochenentwicklung, zu einer Rachitis, bei Erwachsenen, nach Beendigung des Knochenwachstums und Beginn des Knochenumbaus, zu einer Osteomalazie (46). Dabei wird weniger Calcium und Phosphat im Knochen eingebaut, dafür aber mehr Osteoid, welches ein unmineralisiertes Knochenprotein ist (46). Durch die unmineralisierte Knochenmatrix kann die Unterstützung der Struktur nicht mehr erbracht werden und es kann zu vermehrten Knochenbrüchen kommen (9). Bei niedrigem extrazellulärem Calciumgehalt wird zunächst das Parathormon ausgeschüttet, welches zum einen die Calciumrückresorption in den Tubuli der Nieren als auch die Produktion von 1,25D erhöht (13). Auch das Vitamin D₃ erhöht die Calciumrückresorption in der Niere (21).

Im Darm erhöht 1,25D die Absorption von Calcium aus der Nahrung, indem es die Transkription von bestimmten Genen, zum Beispiel von Calbindin-D_{9k}, die für die Aufnahme von Calcium verantwortlich sind, beeinflusst (47). Die Transkription ist dabei VDR gesteuert (47).

1.3.2 Einfluss auf die Haut

Darüber hinaus scheint 1,25D Einfluss auf die Differenzierung der Keratinozyten zu haben, welche in der Epidermis für die Hornhautproduktion verantwortlich sind (31,34). Zumindest konnte dies *in vitro* bewiesen werden (31). *In vivo* zeigt sich allerdings, dass ein Vitamin D-Mangel nicht zu einem Differenzierungsproblem oder einer Hyperproliferation der Keratinozyten führt (48). Daher wird vermutet, dass die Differenzierung der Keratinozyten von mehreren Systemen beeinflusst wird (31). Allerdings werden bei hyperproliferativen Hautkrankheiten 1,25-(OH)²-Vitamin D₃-Medikamente, sowie deren Analoga, eingesetzt (49). Bei der Psoriasis können so 70 % der Patienten therapiert werden (50).

1.3.3 Beeinflussung des Immunsystems

Des Weiteren scheint Vitamin D das Immunsystem zu beeinflussen. Es konnte bereits gezeigt werden, dass aktivierte T-Lymphozyten Vitamin D-Rezeptoren exprimieren, ruhende Lymphozyten dagegen nicht (31,51).

Auch die unreifen Immunzellen des Thymus besitzen VDRs wie auch Makrophagen und CD-8 T-Lymphozyten (52,53). Dies legt den Schluss nahe, dass Vitamin D einen Einfluss auf das Immunsystem hat (53).

In einer japanischen Studie von Schulkindern fand man heraus, dass eine tägliche Gabe von 1200 Einheiten Vitamin D von Dezember bis März, das Vorkommen eines Influenza A-Infektes um 42 % verringerte (54). Influenza B-Infekte wurden nicht beeinflusst (55). Die vermutete Erklärung hierfür ist, dass Vitamin D die Produktion von antimikrobiellen Peptiden fördert, darunter auch das Defensin und Cathelicidin, welche in Makrophagen und epithelialen Zellen vorkommt (56). Diese Proteine können den Versuch von Influenzaviren an die Zellmembran zu binden, verhindern (57,58). Darüber hinaus hat Vitamin D Einfluss auf die Zytokinausschüttung und reduziert so die Entzündung (59,60). Allerdings kann das Schema der Zytokinausschüttung zwischen Influenza A und B verschieden sein, was erklären könnte, warum Vitamin D nur Influenza A verhindern kann, nicht aber den B Typ (61).

In der gleichen Studie trat zu Tage, dass Kinder mit einer Asthmaerkrankung, die die 1200 Einheiten Vitamin D pro Tag einnahmen, 93 % weniger Asthmaanfälle hatten als die Kinder mit Asthma, die das Placebo eingenommen hatten (54). Sobald die Vitamin D-Serumkonzentration steigt, steigt auch die Einsekundenkapazität, als Maß einer verbesserten Atemwegsfunktion (62). 1,25D scheint auch das Wachstum der glatten Muskulatur zu verringern. Zumindest konnte dies *in vitro* gezeigt werden (63).

In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz an einem Virus, welcher einem respiratorischem Infekt auslöst, zu erkranken mit Erhöhung des Vitamin D-Serumwertes reduziert werden konnte (64). Erst ab einem Serumwert von 95 nmol/l stagnierte dieser Effekt (64). Es handelte sich dabei in 99,96 % der Fälle um einen *influenza* Virus (64).

In einer Metaanalyse aus dem Jahre 2017 wurden 25 randomisierte Studien mit insgesamt 11321 Teilnehmern auf die Auswirkung von Vitamin D-Substitution auf akute Infekte der Atemwege untersucht (65). Zwar wurde insgesamt herausgefunden, dass Vitamin D-Supplementierung aller Art einen positiven Effekt haben (65). Allerdings zeigte die

Metaanalyse auch, dass wöchentliche oder tägliche Gaben von Vitamin D einen schützenden Effekt hinsichtlich akuter Infektionen der Atemwege aufweist, während Bolusgaben von hohen Vitamin D-Einheiten diesen Effekt nicht zeigten, sondern lediglich ein reduziertes Risiko für akute Atemwegsinfekte festgestellt werden konnte (65). Bei Bolusgaben von Vitamin D zeigen sich ausgeprägte Schwankungen in den Serumwerte von 25D (66). Die hohen 25D-Serumwerte könnten die Aktivität der Enzyme CYP27B1 und CYP24, die für die Regulation des 1,25-(OH)²-Vitamin D₃ und 25D verantwortlich sind, beeinflussen (67). Wie bereits beschrieben, regulieren sich hohe 25D-Werte selbst. Dies würde dazu führen, dass bei hohen 25D-Werten das 1,25D reduziert vorkommt und folglich, dass 25-(OH)-Vitamin D₃ nur noch in abgeschwächter Form vor einem Infekt schützen kann (66).

Ein Vitamin D-Mangel bei Mäusen zeigte, dass diese nicht mehr ausreichend auf eine verspätete Hypersensibilität antworten konnten (68). Diese Reaktion ist T-Helferzellen vermittelt (68). Auf der anderen Seite unterdrücken große Mengen von Vitamin D ebenfalls die Immunantwort auf eine verspätete Hypersensibilität (69). Daraus kann geschlossen werden, dass auch T-Helferzellen von Vitamin D beeinflusst werden (31).

Vor allem bei Autoimmunkrankheiten scheint Vitamin D einen großen Einfluss zu haben, zum Beispiel bei der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) (31). Die EAE ist eine Erkrankung sehr ähnlich der multiplen Sklerose (31). Diese kann durch Injektion von Myelin-basierenden Proteinen mit Pertussis Toxinen induziert werden (70). Diese Krankheit kann durch Substanzen verschlimmert werden, welche zum einen die Typ1-T-Helferzellen, zum anderen die Sekretion von Interferon- γ und TNF- α erhöhen (71). Vitamin D-Injektionen alle zwei Tage konnten dagegen eine Verminderung der Schwere der Krankheit zeigen (72,73). Wenn man 1,25D in die Nahrung der Mäuse gab, konnte die Krankheit entweder ganz verhindert werden, oder, wenn die Vitamin D-Aufnahme erst nach Beginn der EAE stattfand, konnten die Symptomentwicklung unterdrückt werden (70). Es wird vermutet, dass 1,25D die Typ2-T-Helferzellen stimuliert, welche die Interferon- γ und TNF- α Produktion unterdrücken und somit die entzündlichen Prozesse der TH1-Zellen vermindern (74). Auch die rheumatoide Arthritis, der systemische Lupus erythematoses, der Diabetes mellitus Typ 1 und entzündliche Darmerkrankungen können durch Vitamin D-Gaben positiv beeinflusst werden (75,76). Vitamin D scheint also eine selektive immunsuppressive Wirkung zu haben (53).

1.3.4 Vitamin D und der Zuckerstoffwechsel

Auch bei den Inselzellen im Pankreas wird ein Einfluss von Vitamin D vermutet (77,78). Zwar konnte bewiesen werden, dass VDRs in den Inselzellen vorhanden sind, die genauen Auswirkungen von 1,25D auf den Glukosestoffwechsel sind aber noch nicht eindeutig geklärt (31). Es konnte gezeigt werden, dass Ratten mit einem Vitamin D-Mangel keine ausreichenden Mengen an Insulin ausschütten konnten, wenn sie mit Glucose konfrontiert wurden (79). Dieser Missstand konnte über eine Gabe von Vitamin D behoben werden (79). Allerdings weiß man nicht, ob Vitamin D direkt Einfluss auf die Insulinsekretion hatte, oder ob der Calciumanstieg dafür verantwortlich war (31). Auf der anderen Seite konnte bei Mäusen mit Diabetes Typ I, aber keinem Übergewicht, der Ausbruch der Krankheit in 80 % der Fälle mit Hilfe der lebenslangen Gabe von Vitamin D zeitlich nach hinten verschoben werden (80,81).

Eine weitere Studie konnte zeigen, dass die Inzidenz von Diabetes Typ I im Zusammenhang mit dem Wohnort zur Nähe des Äquators stand (82). Je weiter der Wohnort vom Äquator entfernt war, desto höher war die Wahrscheinlichkeit an Diabetes zu erkranken.

In einer Studie aus dem Jahre 2000 sind insgesamt 10366 Kinder auf Typ I Diabetes untersucht worden (83). Dabei wurden sie von ihrer Geburt an bis zum 30. Lebensjahr untersucht. Es wurde festgestellt, dass bei einer täglichen Vitamin D-Gabe von 2000 Einheiten die Wahrscheinlichkeit an Diabetes zu erkranken um 80% gesenkt war.

1.3.5 Einfluss von Vitamin D auf die Reproduktion und Entwicklung

Auch die Reproduktion steht unter dem Einfluss von Vitamin D. Zwar ist der genaue Mechanismus noch nicht erforscht, aber man weiß, dass die Ovarien Vitamin-D-Rezeptoren besitzen und die Fruchtbarkeit nicht durch Calciumgabe, bei einer Hypocalciämie, aber durch Vitamin D-Gabe wieder hergestellt werden kann (84,85). Bei weiblichen Mäusen mit einem Vitamin D-Mangel konnte eine Reduktion der Fruchtbarkeit von bis zu 80 % festgestellt werden (85). Bei den Männern auf der anderen Seite kann ein Vitamin D-Mangel ebenfalls zu einer Reduktion der Fruchtbarkeit führen, allerdings waren diese leicht durch eine Gabe von Calcium zu beheben (86). Dies legt den Verdacht nahe, dass die männliche Reproduktion nicht direkt vom 1,25D abzuhängen scheint (86).

In der Embryologie konnte bisher kein großer Einfluss von Vitamin D festgestellt werden (31). Zwar ist es unter anderem für die Differenzierung der Osteoblasten verantwortlich,

allerdings konnte bei Vitamin D-Rezeptor-Knock-Out Mäusen gezeigt werden, dass die Feten sich normal entwickelten und bei ausreichender Ernährung 55 Tage lebensfähig waren (87). Dies verdeutlicht, dass Vitamin D zwar für die Enddifferenzierung einzelner Zellen mitverantwortlich sein könnte, nicht aber für die Entwicklung der Organe (87).

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2017 gab es Anzeichen dafür, dass ein Vitamin D-Mangel von unter 50 nmol/l im Serum der Mutter ein Risikofaktor für einen spontanen Schwangerschaftsverlust ist (88). Vor allem im ersten Trimester erhöhte sich das Risiko um den Faktor 2,24. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass in den Trophoblasten und in der Plazenta Vitamin D-Rezeptoren primär in der frühen Schwangerschaft gehäuft vorkommen (89). Diese Rezeptoren könnten bei einer Vitamin D-Unterversorgung für Komplikationen in der Schwangerschaft verantwortlich sein. In einer in vitro Studie konnte beobachtet werden, dass es bei einem Vitamin D-Mangel zu einer fehlerbehafteten Plazentaentwicklung sowie zu defekten Trophoblasten kam (90).

1.3.6 Vitamin D und Krebserkrankungen

In einer Studie aus dem Jahre 2011 wurden 36282 postmenopausale Frauen untersucht, in welcher täglich für 7 Jahre entweder ein Präparat mit 1 g Calcium und 400 Einheiten Vitamin D oder ein Placebo gegeben wurde (91). 15646 Frauen davon nahmen kein Vitamin D und Calcium zum Zeitpunkt der Randomisierung ein. Das Risiko an Brust- und invasivem Brustkrebs zu erkranken reduzierte sich nach Calcium- und Vitamin D-Einnahme um 14-20 %. Das Auftreten von kolorektalem Krebs konnte um 17 % reduziert werden. Allerdings zeigte die Studie auch, dass Frauen, die Calcium und/oder Vitamin D bereits vor der Studie eingenommen hatten, keine Reduktion des Krebsrisikos erreichen konnten. Leider konnte in dieser Studie nicht geklärt werden, ob die Senkung des Krebsrisikos dem Calcium, Vitamin D oder beiden zusammen zu verdanken war.

Eine ähnliche Studie, in welcher täglich 1100 Einheiten Vitamin D und/oder 1,5 g Calcium an 1179 postmenopausale Frauen verabreicht wurden, zeigte, dass eine Erkrankung an Krebs nach 1 bis 4 Jahren bei der Placebo Gruppe bei 6,9 % der Probanden auftrat, bei der Calcium Gruppe bei 3,8 % und bei der Vitamin D und Calcium Gruppe bei 2,9 % (92). Diese Studie, wie bereits die vorangegangene, zeigt, dass die Einnahme von Vitamin D und Calcium von postmenopausalen Frauen das Risiko an Krebs zu erkranken reduziert, im Vergleich zur Placebo- und Calciumeinnahme.

In 2005 veröffentlichte Gorham, dass bei einer täglichen Vitamin D-Aufnahme von 1000 Einheiten oder ein Vitamin D-Serumwert von über 82 nmol/l, das Vorkommen von kolorektalen Karzinomen um 50 % gesenkt sei (93).

In einer Studie in Afrika wurden Frauen in Verbindung mit deren Vitamin D-Spiegel auf die Häufigkeit an Brustkrebs zu erkranken untersucht (94). Es zeigte sich, dass afrikanische Frauen mit Vitamin D-Mangel ein erhöhtes Risiko haben Brustkrebs zu bekommen. Frauen mit einem Vitamin D-Spiegel im untersten Viertel aller untersuchten Frauen hatten eine 23 % höheres Risiko an Brustkrebs zu erkranken, als die mit höheren Spiegel. 22 % aller untersuchten Frauen hatten eine Vitamin D-Spiegel unter 50 nmol/l.

Garland fand in einer PubMed-Datenbank-Suche heraus, dass von 30 Studien zu kolorektalem Krebs oder adenomatösen Polypen, 20 einen signifikanten positiven Einfluss von Vitamin D feststellten (95). Von 13 Studien zu Brustkrebs waren es 9, die ebenfalls Vitamin D einen positive Wirkung zusprachen. Bei Ovarialkrebs waren es 5 aus 7 Studien und bei Prostatakrebsstudien waren es 13 von 26 Studien. Außerdem stellte sich heraus, dass viel Sport das Risiko, an kolorektalem Krebs zu erkranken, reduziert. Sportliche Aktivität erhöht gleichzeitig den Vitamin D-Level. Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass ab einem Breitengrad von 37 °N und höher die Häufigkeit der Tumore steigt, wie auch die schwarze Bevölkerung der U.S.A. ein höheres Vorkommen an den beschriebenen Tumoren hat als die weiße. In beiden Fällen könnte das erhöhte Risiko auf eine geringere, durch Sonnenstrahlen produzierte, Vitamin D-Menge zurückgeführt werden.

In einer Studie über Krebstodesfälle in den U.S.A. wurden von 1970 bis 1994 Fälle untersucht, die in Verbindung mit der UV-B Bestrahlung standen (96). Dabei scheint es bei insgesamt 13 Krebsarten (Brust-, Kolorektal-, Rektal-, Ovarial-, Prostata-, Blasen-, Ösophagus-, Nieren-, Lungen-, Pankreas-, Magen-, Uteruscarcinom und Non Hodgkin Lymphome) eine inverse Korrelation zwischen der UV-B-Bestrahlung und der Sterberate zu geben. Alles in allem sind wohl 23600 der untersuchten Amerikaner an einer Krebserkrankung verstorben, der mit einer nicht ausreichenden UV-B-Bestrahlung in Zusammenhang stand.

Es wird vermutet, dass bei einer hohen Lichtexposition bzw. oralen Vitamin D-Aufnahme, ein hoher Wert an 25D im Körper zirkuliert und unter anderem vermehrt in der Brust, im Kolon und in der Prostata zu 1,25D metabolisiert wird (97). Lokal kontrolliert das 1,25D über die VDR der Epithelzellen von Brust, Kolon und Prostata das Zellwachstum und

verhindert die Entartung von Zellen (97). Es wird angenommen, dass ca. 200 Gene einen Rezeptor für Vitamin D besitzen (92). Diese Gene kodieren zum Beispiel Proteine, die einen wichtigen Einfluss auf die Apoptose, die Proliferation, oder die Differenzierung der Zelle haben (92). Zum Beispiel unterstützt Vitamin D, dass ionisiertes Calcium unter anderem aus dem plasmatischen Retikulum ausgeschüttet wird, welches die Apoptose oder eine endgültige Differenzierung der Zelle bewirkt (95). Im Falle des Kolonkarzinoms hat man herausgefunden, dass 25D damit in Verbindung gebracht wird, dass maligne Vorstufen an der Proliferation behindert werden (95). Vitamin-D-Rezeptor-Knock-Out Mäuse, wie auch Vitamin D unterversorgte Mäuse, zeigen eine erhöhte Rate an Krebserkrankungen und Krebswachstum (92). So scheint Vitamin D die Blutgefäßneubildung von Tumoren zu verhindern (98,99). Außerdem wird die Proliferation von entarteten Zellen erschwert, da die Verbindung zwischen den Zellen verstärkt wird, indem zum einen der Informationsfluss zwischen den Zellen mittels gap junctions gestärkt, zum anderen weil der physikalische Kontakt zwischen den Zellen gefördert wird (100,101).

Außerdem haben auch die unterschiedlichen Genotypen der VDR einen Einfluss auf Entartungen (95). Einer der wichtigsten Genotypen für diesen Fall ist der Bsm I, welcher in drei Typen unterteilt werden kann, dem BB, Bb und bb (102). Hierzu wurde herausgefunden, dass die Menschen mit dem bb-Typ eine doppelt so hohe Chance hatten an Prostatakrebs oder Brustkrebs zu erkranken, als die mit dem BB-Typus (102). Bei Frauen war die Wahrscheinlichkeit Metastasen zu entwickeln vervierfacht (103). Erklärt wird dieses Phänomen dadurch, dass der bb-Typ im Vergleich zum BB-Typ mit einer geringeren Konzentration an $1,25(\text{OH})^2 \text{D}$, welche im Körper zirkuliert, in Verbindung gebracht wird (102).

Ein anderer Genotyp des VDR ist Taq I, unter anderem mit dem Typ TT (95). Dieser erhöht die Wahrscheinlichkeit um das Fünffache eine Prostata malignität zu entwickeln, als die anderen Typen (104). Auch beim Brustkrebs hat der TT-Typ Einfluss, so streut der Krebs zweimal so häufig lymphogen als bei den anderen Genotypen des VDR Taq I (105).

In weiteren Studien zeigte sich, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ die mRNA der Cyclooxygenase 2 (COX2) und die Proteinexpression reduzieren soll (106). Folglich verringert sich auch die Produktion des Prostaglandin E_2 (PGE_2), welches dann zu einem geringeren Wachstum der Krebszellen führt (106). Ausserdem soll Celecoxib das Risiko an BrustCa zu erkranken reduzieren (107,108). Es stellte sich heraus, dass bereits 2000 IE pro Tag Vitamin D die PGE_2 -Konzentration in der Brust signifikant reduzierten (109). Vitamin D limitiert die

PGE₂-Produktion der COX2, während Celecoxib die COX2 direkt inhibitiert (106,110). Es zeigte sich nach einem Zeitraum von 5 Jahren, dass Celecoxib- zusammen mit Vitamin D3-Gaben einen größeren Effekt in den Hochrisikogruppen hatten, während bei der Gruppe mit niedrigerem Risiko an Brustkrebs zu erkranken, eine alleinige Vitamin D3-Gabe ausreichte um einen positiven Effekt zu erzielen (111). Eine additive Gabe von Celecoxib hatte keinen zusätzlichen Effekt (111).

1.3.7 Einfluss von Vitamin D auf die Sturzrate

Auch die Frage der Verhinderung von Stürzen durch Vitamin D ist immer wieder ein Thema. Ein Vitamin D-Mangel wird mit Myopathien, wie zum Beispiel proximaler Muskelschwäche, diffuse Muskelschmerzen oder Gehbehinderungen, in Verbindung gebracht (112). Doppelblindstudien zeigten, dass 800 Einheiten pro Tag an Vitamin D eine Stärkung oder Funktionserhöhung der unteren Extremitäten von 4-11 % erbrachte (112-114). Außerdem konnten Stürze bei älteren Menschen um 72 % reduziert werden (113,114). In einer weiteren Doppelblindstudie von 124 Pflegeheimbewohnern konnte gezeigt werden, dass nur die Patienten, die eine tägliche Vitamin-Dosis von 800 Einheiten bekamen, eine geringere Rate an Stürzen hatten als die Patienten, die entweder ein Placebo oder 400 oder 600 Einheiten zu sich genommen hatten (114).

In einer Metaanalyse von über 65-Jährigen, konnte gezeigt werden, dass 700 - 1000 Einheiten pro Tag, beziehungsweise ein Serumwert von mindestens 60 nmol/l, die Anzahl der Stürze um 19 % reduzieren konnte (115).

In einer doppelblind und Placebo-kontrollierten Studie aus dem Jahre 2015, waren 230 postmenopausale Frauen unter 75 Jahren untersucht worden (116). Deren 25(OH)D-Spiegel lagen zwischen 35 nmol/l und 67,5 nmol/l. Ausserdem lag keine Osteoporose bei den untersuchten Frauen vor. Diese wurden über 1 Jahre mit Placebo-, oder täglichen Vitamingaben von 800 IE, oder zweimal im Monat mit 50000 IE therapiert. Dabei wurde die intestinale Calciumaufnahme, die Knochendichte und die Muskelkraft unter der Vitamin D Substitution untersucht. Es wurde bei allen Probandinnen ein Calciumkonsum von 600-1400 mg pro Tag gewährleistet. Das Ergebnis dieser Studie war, dass die Cholecalciferol-Supplementation nur einen geringen, positiven Effekt auf die Calciumabsorption hatte, und somit auch auf die Knochendichte, Muskelfunktion und Sturzrate. Auch die Form der Substitution, ob low (800IE) oder high (50000IE) dose, zeigten keinen Unterschied. Daher wurde keine Empfehlung für einen 25(OH)D-Spiegel

von 75 nmol/l oder höher für postmenopausale Frauen gegeben (116). Bei dieser Studie ist zu bedenken, dass die Patientinnen gesund und bereits nach einem Vitamin D-Serumspiegel von mindestens 35 nmol/l ausgewählt wurden. Eigentlich zeigt die Studie nur, dass wenn die Knochendichte und die Muskelkraft im Vorfeld bereits gut, bzw. gesund sind, diese durch Vitamin D-Gaben nur gesund bleiben kann (23).

1.3.8 Vitamin D und das kardiovaskuläre System

Die kardioprotektive Wirkung von Vitamin D ist umstritten. Es wurden Zusammenhänge zwischen dem Vitamin D-Spiegel und dem Vorkommen von Hypertension, Kalzifizierung der Koronararterien und weiteren Herzerkrankungen gefunden (112).

In einer Studie hatten Patienten mit einem Vitamin D-Wert von unter 37,5 nmol/l eine multivariabel bereinigte Hazard Ratio von 1,62 für einen Vorfall eines kardiovaskulären Erkrankung, im Vergleich zu Patienten mit einem 1,25D-Wert von über 37,5 nmol/l (117). Das bedeutet, dass in dem beobachteten Zeitraum das Risiko an einer Herzkrankheit zu erkranken in der Gruppe mit dem niedrigeren Vitamin D-Spiegel größer ist als in der mit über 37,5 nmol/l.

Allerdings zeigten Metaanalysen, dass es nur unzureichende Beweise für den positiven Einfluss von Vitamin D-Supplementation auf kardiovaskuläre Erkrankungen gibt (118). Die meisten Studien dieser Metaanalyse untersuchten den Effekt mit einer Vitamin D-Gabe von unter 600 Einheiten pro Tag (54).

Eine Studie aus dem Jahr 2010, in welcher 49 normotensive Jungen und Mädchen im Alter von 14 bis 18 untersucht wurden, wurden entweder 400 Einheiten oder 2000 Einheiten Vit D pro Tag für 4 Monate gegeben (119). Bei denen, die 2000 Einheiten zu sich genommen hatten, wurde der Vitamin D-Serumwert von 27,5 nmol/l auf 84,9 nmol/l erhöht, außerdem verringerte sich die Steifigkeit der Arterien. Bei den Probanden mit 400 Einheiten pro Tag wurde der Serumwert von 27,5 nmol/l auf 59,9 nmol/l erhöht, aber ohne den Effekt auf die Arterien.

Eine weitere Beobachtung zeigte, dass 25(OH)D-Werte von unter 74,9 nmol/l eine hohe Assoziation mit Hypertension, erhöhtem Blutzucker und metabolischem Syndrom in Erwachsenen haben (120).

Vitamin D scheint also einen positiven Effekt auf den Bluthochdruck zu haben. Nach einer UVB Bestrahlung für 3 Monaten, konnten Blutdruckwerte um 6 mmHg gesenkt werden

(121). Bei der UVA Kontrollgruppe konnten keine blutdrucksenkende Tendenz festgestellt werden.

In Mäusen konnte beobachtet werden, dass 1,25D die Renin- und Angiotensin-Expression reduzieren kann, und somit den Blutdruck senkt (122). Außerdem gibt es Hinweise, dass ein niedriger Vitamin D-Serumspiegel und ein hohes PTH, das Wachstum von glatten Muskelzellen in den Gefäßen und auch die Kontraktilität fördert (123).

In der bereits zitierten Studie über die Senkung des Krebsrisikos durch ein Calcium- und Vitamin D-Präparat aus dem Jahre 2011, wurde auch gezeigt, dass die Frauen, die von Beginn der Studie an ein Calcium-Präparat eingenommen hatten, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere dem Herzinfarkt, hatten, genau wie die, die ein Calcium-Vitamin D-Präparat bekamen und zuvor kein Präparat zu sich genommen hatten (91). Patienten, die bereits vor der Studie Calcium zu sich genommen hatten und Calcium und Vitamin D für die Studie zu sich nehmen sollten, hatten ein gleichbleibendes Risiko. Dies legt nahe, dass nicht das Vitamin D, sondern das Calcium für die kardiovaskuläre Erkrankung verantwortlich war.

1.4 Vitamin D-Mangel

1.4.1 Ursachen für eine Vitamin D-Unterversorgung

Es gibt mehrere Ursachen, die eine Vitamin D-Unterversorgung herbeiführen können, siehe Tabelle 01.

Ein Grund für eine Vitamin D-Unterversorgung ist, dass man sich nur wenig der Sonne exponiert oder Sonnenschutz verwendet (18,124). Darüber hinaus erreicht aufgrund der zunehmenden Luftverschmutzung weniger UVB-Strahlung die Oberfläche der Erde, wodurch es ebenfalls zu Vitamin D-Unterversorgung kommt (125). Auch eine verminderte Aufnahme von Vitamin D-haltiger Nahrung trägt zum Mangel bei. Des Weiteren wird Adipositas bei einem BMI von über 30 kg/m² mit einem Vitamin D-Mangel in Verbindung gebracht (126). Dabei wird das Vitamin D in den großen Fettspeichern abgelagert und ist somit nicht aktiv im Körper (126). Patienten, die ein Fettmalabsorptionssyndrom haben und bariatrische Patienten können Vitamin D häufig gar nicht über die Nahrung aufnehmen (22,112). Ein nephrotisches Syndrom kann ebenfalls zu einem Mangel führen, da 25(OH)D aufgrund des VBP mit dem Urin verloren geht (112,127,128). Auch Patienten mit einer antikonvulsiven oder AIDS/HIV Medikation haben ein Risiko Vitamin D unterversorgt zu

sein, da der Katabolismus von 25(OH)D und 1,25-(OH)²-Vitamin D₃ durch die Medikamente erhöht wird (129).

Tabelle 01: Gezeigt werden mögliche Ursachen für eine Vitamin D-Unterversorgung. (23)

Reduzierte Aufnahme von Vitamin D
Vegane/vegetarische Ernährung
(Unausgewogene) Diäten
Ernährung von Säuglingen nur mit Muttermilch
Ältere Menschen >70 Jahre: häufiger reduzierte Aufnahme von Vitamin D mit der Nahrung
Gestörte intestinale Absorption des Fett-löslichen Vitamin D
Malabsorption (von Fett)
Gastrektomie
Dünndarmerkrankungen wie chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Zöliakie
Pankreasinsuffizienz
Reduzierte dermale Synthese von Vitamin D
Nicht ausreichende UVB-Sonnenlicht-Exposition (<30 min/Tag)
Sonnenschutzprodukte: sinnvolle und konsequente Verwendung
Lifestyle mit Aufenthalt in Innenräumen: Fensterglas blockiert UVB-Strahlung
Hospitalisierte Patienten, Menschen in Pflegeheimen oder mit verminderter Mobilität
Tragen verhüllender Kleidung
Menschen mit dunkler Hautfarbe
Ältere Menschen >70 Jahre: physiologisch reduzierte Synthese von Vitamin D in der Haut
Brandverletzungen oder andere irreversible Schädigungen der Haut
Gestörte bzw. dysbalancierte Speicherung von Vitamin D
Adipositas mit erhöhtem Vitamin D-Bedarf aufgrund vermehrter Speicherung im Fettgewebe
Lebererkrankungen mit verminderter Speicherung im Lebergewebe
Gestörter Transport: Verminderung des Vitamin D-bindenden Protein
Verlust bei Nephrotischem Syndrom
Synthesestörung bei Lebererkrankung
Gestörte 25-Hydroxylierung des Vitamin D
Lebererkrankungen, Leberzirrhose
Gestörte 1,25-Hydroxylierung des Vitamin D
Hypoparathyreoidismus
Chronische Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min), akutes Nierenversagen
1 α -Hydroxylase Defizienz (Vitamin D-abhängige Rachitis, Typ 1): funktioneller Vitamin D-Mangel
Resistenz der Endorgane für Vitamin D-Metabolite
Mutation der Gene für den Vitamin D-Rezeptor (Vitamin D-abhängige Rachitis, Typ 2): Hereditäre Vitamin D-Resistente Rachitis (HVDRR)
Vermehrter Abbau von Vitamin D in inaktive Metabolite
Antiretrovirale Medikamente, z.B. bei HIV- oder Hepatitis-Therapie
Ketoconazol und andere antifungale Medikamente
P450 Induktoren wie Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Isoniazid, Theophyllin, Rifampicin und Johanniskraut sowie Rauchen und Alkohol
Vermehrter Bedarf an Vitamin D
Knochenwachstum im Kindes- und Jugendalter
Schwangerschaft und stillende Mütter
Knochenheilung bei Frakturen und Traumata

Ein ebenfalls hohes Risiko für eine Unterversorgung haben Patienten, die an einer chronischen Granuloma formenden Erkrankung, einigen Lymphomen oder an einer primären Hyperparathyreoidismus leiden (130,131). Bei letzterem ist der Metabolismus

von 25(OH)D und 1,25-(OH)²-Vitamin D₃ erhöht (131). Auch Mütter von Neugeborenen sollten darauf achten, ihre Kinder nicht ausschließlich mit Muttermilch zu ernähren, denn in dieser ist nicht viel Vitamin D enthalten (132,133). Neben den offensichtlichen Ursachen für einen Vitamin D-Mangel wie zu geringe Aufnahme über die Nahrung oder zu geringe Produktion in der Haut, gibt es natürlich noch die Möglichkeit von Synthesestörungen. Auch der erhöhte Abbau von Vitamin D durch Medikamente ist für den behandelnden Arzt mitzubedenken wie auch ein vermehrter Bedarf bei bestimmten Patientengruppen.

1.4.2 Auswirkungen von zu geringer Sonnenbestrahlung

Bereits im 18. Jahrhundert wurde Lebertran benutzt um Tuberkulose zu behandeln (134). Lebertran besitzt einen hohen Anteil an Vitamin D. Schweizer, die in besonders großen Höhen mit guter Sonnenlichtexposition lebten, waren immun gegen Tuberkulose (135). Wie bereits erwähnt, haben Makrophagen einen VDR (136). Wenn diese nun zum Beispiel Tuberkulosebakterien aufnehmen, werden die toll-like Rezeptoren aktiviert, welche dazu führen, dass sowohl die VDR Expression als auch die Umwandlung von 25(OH)D zu 1,25-(OH)²-Vitamin D₃ erhöht wird (137). Dadurch wird der Nucleus dazu angeregt die Expression des Proteins Cathelicidin zu erhöhen, dieses tötet infektiöse Substanzen, wie Tuberkulosebakterien (138).

Peller und Stevenson fanden 1930 heraus, dass U.S. Navy Soldaten, die in besonderem Maße Sonnenlicht ausgesetzt sind, zwar mit einer 8 mal so hohen Wahrscheinlichkeit Hautkrebs bekamen als die Normalbevölkerung, dafür war die Gesamtzahl an Todesfällen durch eine andere Krebsart bei den Soldaten um 60 % reduziert (139).

Apperly konnte aufzeigen, dass die Krebs-Mortalität bei Erwachsenen, die in den Südstaaten der U.S.A. lebten, im Vergleich zu denen im Norden niedriger war (140). Eine weitere Studie aus Kalifornien sagt aus, dass das Aufkommen von Kolonkrebs mit der Entfernung zum Äquator um 7,5 bis 10,5 % zunimmt (54,141). Wenn man in der Nähe des Äquators geboren wurde, hat man eine 10 bis 15-fach geringere Chance an Diabetes Typ 1 zu erkranken und eine um 100 % verringerte Chance an MS zu erkranken (82,142). Außerdem sollen Kinder, die am Ende des Winters und in hohen Breitengraden geboren sind und deren Mütter einen niedrigen Vitamin D-Wert haben, ein höheres Risiko haben an Schizophrenie zu erkranken (143). Zurückzuführen wäre dies auf die Tatsache, dass bei höheren Breitengraden der sogenannte Zenitwinkel für die Strahlen, die von der Sonne kommen, größer wird (54). Dies hat zur Folge, dass weniger UVB Strahlen auf der Erde

ankommen (54). Über einen Zeitraum von 24 Jahren wurde beobachtet, dass 566400 Amerikaner vorzeitig an einer Krebserkrankung gestorben sind aufgrund einer zu geringen Sonnenexposition (96).

1.4.3 Folgen eines Vitamin D-Mangels

Ein Vitamin D-Mangel beeinflusst zunächst das Calcium-Phosphat-Gleichgewicht und somit im Verlauf den Metabolismus im Knochen (144). Wie oben beschrieben, hat Vitamin D auch Einfluss auf die intestinale Aufnahme von Calcium und Phosphat. Bei einem Mangel wird auch diese Aufnahme verringert (145). Durch die Verringerung an Calcium und Phosphat erhöht sich das PTH (146). Dadurch kommt es zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus, in welchem das Calcium aus den Knochen mobilisiert wird um den Calciumspiegel in der Norm zu halten (146). Dies kann zu einer Verringerung der Knochenmineraldichte führen (146). Kinder erkranken an Rachitis, da sie von vornherein nur wenige Mineralien im Knochen haben (147,148). Bei Erwachsenen führt es nicht zu einer Deformität des Skelettes, da die Epiphysenfugen bereits geschlossen sind, sondern zu einer Osteomalazie, einem Mineralisierungsdefekt (149,150). Außerdem verursacht ein Vitamin D-Mangel Muskelschwäche, welche bei Kindern und bei Erwachsenen zu häufigeren Stürzen führen kann (148,151).

1.5 Zielsetzung der Doktorarbeit

In der vorausgehenden Einleitung wurde unter anderem der Einfluss auf Körperfunktionen und somit auch die Wichtigkeit von Vitamin D dargestellt. Bisher sind viele der Mechanismen noch nicht im Detail geklärt und somit auch einige Einflüsse von Vitamin D nur Annahmen auf Basis von Hinweisen. Trotzdem zeigt sich, dass Vitamin D viele körperliche Funktionen tangiert und bei einer richtigen Versorgung vielseitig-positive Wirkungen haben kann.

Im weiteren Verlauf wird es um die eigentlich Fragestellungen der vorliegenden Dissertation gehen: Herrscht in der norddeutschen Bevölkerung ein Vitamin D-Mangel?

Falls eine Unterversorgung festgestellt werden würde, wäre es eine Konsequenz, die Aufmerksamkeit auf diesen Missstand zu lenken. Hausärzte und Stationsärzte würden so bei Risikopatienten häufiger an Vitamin D-Mangel zu denken und gegebenenfalls eine Substitution veranlassen. So könnte zum Beispiel das Auftreten einer Osteomalazie oder die erhöhte Sturzrate verringert werden.

2 Material und Methoden

Für diese Studie wurden Daten aus einem Zeitraum von vier Jahren (2008-2011) retrospektiv ausgewertet. Dabei wurden 98023 Proben (weiblich n=64271, männlich n=33752) ausgewertet. Bei den gesammelten Daten handelt sich um Ergebnisse von Laboruntersuchungen mit dem Überweisungsschein des Arztes im Labor angefordert worden waren. Es handelt sich dabei sowohl um Proben aus dem niedergelassenen Bereich als auch dem stationären Sektor. Für die Studie wurden Ergebnisse aus Norddeutschland (Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Schleswig-Holstein, Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg und Berlin) ausgewertet.

Die Laboruntersuchungen wurden im medizinischen Routinelabor LADR (Laborärztliche Arbeitsgemeinschaft für Diagnostik und Rationalisierung) GmbH, Medizinisches Versorgungszentrum (MVZ) Dr. Kramer & Kollegen, Lauenburger Str. 67, 21502 Geesthacht, durchgeführt. Das Laboratorium ist nach DIN EN ISO 15189 bzw. 17025 akkreditiert. Die Studie wurde finanziell nicht gefördert.

2.1 Pseudoanonymisierung und Verarbeitung der Proben

Routinemäßig wurden die Proben mit einem Barcode versetzt, welcher alleine keine Patienten-Identifikationsmöglichkeiten hatte. Eine Zuordnung konnte über das EDV-System erreicht werden, da der Barcode auf der Probe identisch mit dem Code auf dem Anforderungs-/Überweisungsschein ist. Die Laboranalytik im LADR MVZ Dr. Kramer & Kollegen erfolgte unter Beachtung der für medizinische Laboratorien geltenden Richtlinien, wie z.B. den Richtlinien der Bundesärztekammer (RiliBÄK) zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Die Laborresultate wurden mittels der Software (LIS) MOLIS 4.20 (vision4health) gespeichert. Dabei wurde der Datenschutz gewahrt. Aus diesem Programm konnte mittels des Programmes Deltamaster (Bissantz) eine pseudoanonymisierte Liste in Excel-Format (Fa. Microsoft) anhand einer Abfrage generiert werden. In der Liste konnten so die Resultate z.B. nach Verfahrensbezeichnung der Parameter sortiert werden und Alter sowie Geschlecht enthalten. Dabei war es nicht möglich die pseudoanonymisierten Daten zusammen mit der Excel-Liste mit den persönlichen Patientendaten in Verbindung zu bringen. Die Ethikanzeige 11-230A (siehe Anhang Seite 87) wurde am 18.11.2011 der Ethikkommission der Universität zu Lübeck vorgelegt. Das Votum fand am 23.11.2011 statt, welches die Durchführung dieser Studie genehmigte.

Die Resultate, die labormedizinisch untersucht wurden, wurden im LIS gespeichert. Hierbei wurden die laborärztlichen Befunde und Kommentare im LIS zu einem Routine-Laborbefund zusammengefügt. Dieser wurde noch am selben Tag an den anfordernden Arzt übermittelt. Das Probenmaterial wurde normalerweise 5-7 Arbeitstage gekühlt aufbewahrt, um eventuell auftretenden Nachfragen oder Nachforderungen nachgehen zu können. Sobald dieser Zeitraum abgelaufen war, wurden die Proben verworfen. Bei besonderen Ergebnis-Konstellationen konnten die Proben gegebenenfalls eingefroren werden, um so die Durchführung von Folgeuntersuchungen zu ermöglichen. Diese Routine wird im Labor von der Studie unabhängig durchgeführt.

2.2 Laborparameter - Bestimmung von 25-(OH)-Vitamin D

Die quantitative Bestimmung von 25-(OH)-Vitamin D erfolgt mittels eines direkten kompetitiven Chemilumineszenz-Immunoassays (152). Hierbei wurde der Laborautomat Liasion der Fa. DiaSorin verwendet. 25-(OH)-Vitamin D kann mit diesem Verfahren aus dem Serum, aus EDTA-Plasma oder Lithium Heparinplasma bestimmt werden. Die Kalibrierung und Kontrolldurchführungen erfolgten entsprechend den Angaben des Herstellers (DiaSorin, Dietzenbach).

Der Immunoassay basiert auf folgendem Prinzip: Eine Festphase, die aus Magnetpartikeln besteht, wird mit spezifischen Antikörpern beschichtet, sodass 25-Vitamin D an diese binden kann. Im ersten Inkubationsschritt wird zunächst das Serum-25-Vitamin D von dessen 25-Vit D-bindenden Protein gelöst. Das gelöste 25-Vit D kann nun an die spezifischen Antikörper binden. Nach 10 Minuten wird ein Tracer, bei dem es sich um 25-Vit D handelt, welches mit Isoluminol markiert wurde, hinzugegeben. Beide Vitamin Ds konkurrieren nun um die Antikörper. Nach weiteren 10 Minuten Inkubationszeit wird das ungebundene Material mittels eines Waschzyklus entfernt. Anschließend wird das Startreagenz für die Chemilumineszenz-Reaktion hinzugegeben. Das Signal wird von einem Photomultiplier gemessen, welches umgekehrt proportional zur Konzentration an 25-Vit D in der Probe, den Kontrollen und den Standards ist (DiaSorin, Dietzenbach).

2.3 Analyse der Daten

In den Jahren von 2008 bis 2011 wurden epidemiologische Daten erhoben, welche in der Studie analysiert wurden. Insgesamt konnten über diese vier Jahre 98023 25-Vitamin D-Werte erhoben werden. Die Daten wurden nach dem weiblichen (n=64271) und

männlichen (n=33752) Geschlecht eingeteilt, sowie nach den unterschiedlichen Altersdekaden (0-9, 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, 80-89 und >90 Lebensjahre). Des Weiteren wurden privat (männlich n=3969; weiblich n=6022) mit gesetzlich (männlich n=29839; weiblich n=57849) Krankenversicherten verglichen, wie auch stationäre (männlich n=2168; weiblich n=4476) mit ambulanten (männlich n=22342; weiblich n=42428) Patienten. Darüber hinaus wurden die 25-Vitamin D-Werte nach Monaten `01 (Januar) bis `12 (Dezember) aufgeschlüsselt, wodurch die Schwankungen der Werte im Laufe eines Jahr dargestellt werden konnten. Weiterhin wurde analysiert, wie die prozentualen Anforderungen von 25-Vitamin D-Werten der Ärzte auf die einzelnen Monate verteilt war.

12,7% der Patienten haben in einem variablen Zeitabstand mindestens eine zweite Messung ihres Vitamin D-Status erhalten, welche in die Studie mit eingeflossen ist. Somit ist die Zahl der Patienten in der Studie geringer, als die Anzahl der oben aufgeführten Werte.

Bei einigen Patienten wurden zeitgleich zu der Vitamin D-Bestimmung auch der Kreatinin-Wert abgenommen. Diese Patienten zeigten, bezogen auf das Gesamtkollektiv, bei 0,89% der Fälle eine eingeschränkte Nierenfunktion.

Für die Patienten lagen keine klinischen Daten vor, so dass abgesehen von den oben genannten Patienten, bei denen der Kreatinin-Wert bestimmt wurde, keine anderen Verbindungen zwischen den Vitamin D-Werten und anderen Krankheiten oder Lebensumständen gezogen werden können.

2.4 Einteilung der 25-(OH)-Vitamin D-Werte

Die Einteilung der Vitamin D-Werte wurde nach international publizierten Richtwerte festgelegt. Im Rahmen dieser Klassifikation entspricht der 25-(OH)-Vitamin D-Spiegel einer optimalen Vitamin D-Versorgung >75 nmol/l, eine Vitamin D-Insuffizienz besteht bei ≤75 nmol/l, ein Vitamin D-Mangel bei <50 nmol/l und ein schwerer Vitamin D-Mangel bei <27,5 nmol/l (153). Zur Umrechnung in [ng/ml] muss das Ergebnis der 25-Vitamin D-Bestimmung mit der Einheit [nmol/l] durch den Faktor 2,496 geteilt werden.

Optimale Versorgung	Insuffizienz	Mangel	Schwerer Mangel
> 75 nmol/l	≤ 75 nmol/l	< 50 nmol/l	< 27,5 nmol/l

2.5 Statistik

Die Statistik wurde mittels des Programms Sigma Plot (Systat) aufgearbeitet. Über Corel DRAW X5 (Corel Corp.) wurden die Abbildungen erstellt.

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, die sich über einen Zeitraum von 2008 bis 2011 erstreckt.

Alle Daten, die im Rahmen dieser Dissertation ausgewertet wurden, wurden an der Universität zu Lübeck erhoben.

Vor jedem statistischen Test wurden die Datensätze auf Normalverteilung geprüft. Die Datensätze, die Vitamin D-Werte den Monaten der untersuchten Jahre gegenüberstellen (Abb. 06 + 07) wurden mit dem Shapiro-Wilk Test geprüft, alle übrigen mit dem Kolmogorov-Smirnov Test. Die Ergebnisse der statistischen Tests werden stets im Abbildungstext, bzw. im Fliesstext beschrieben. Diese Ergebnisse werden in Form des Signifikanzwertes (p-Wert) angegeben. Dabei symbolisieren *** entspricht $p < 0,001$, ** entspricht $p < 0,05$ und * entspricht $p < 0,1$.

3 Ergebnisse

3.1 Aufteilung der Vitamin D-Werte von 2008-2011 nach Altersdekaden

3.1.1 Männliche Patienten

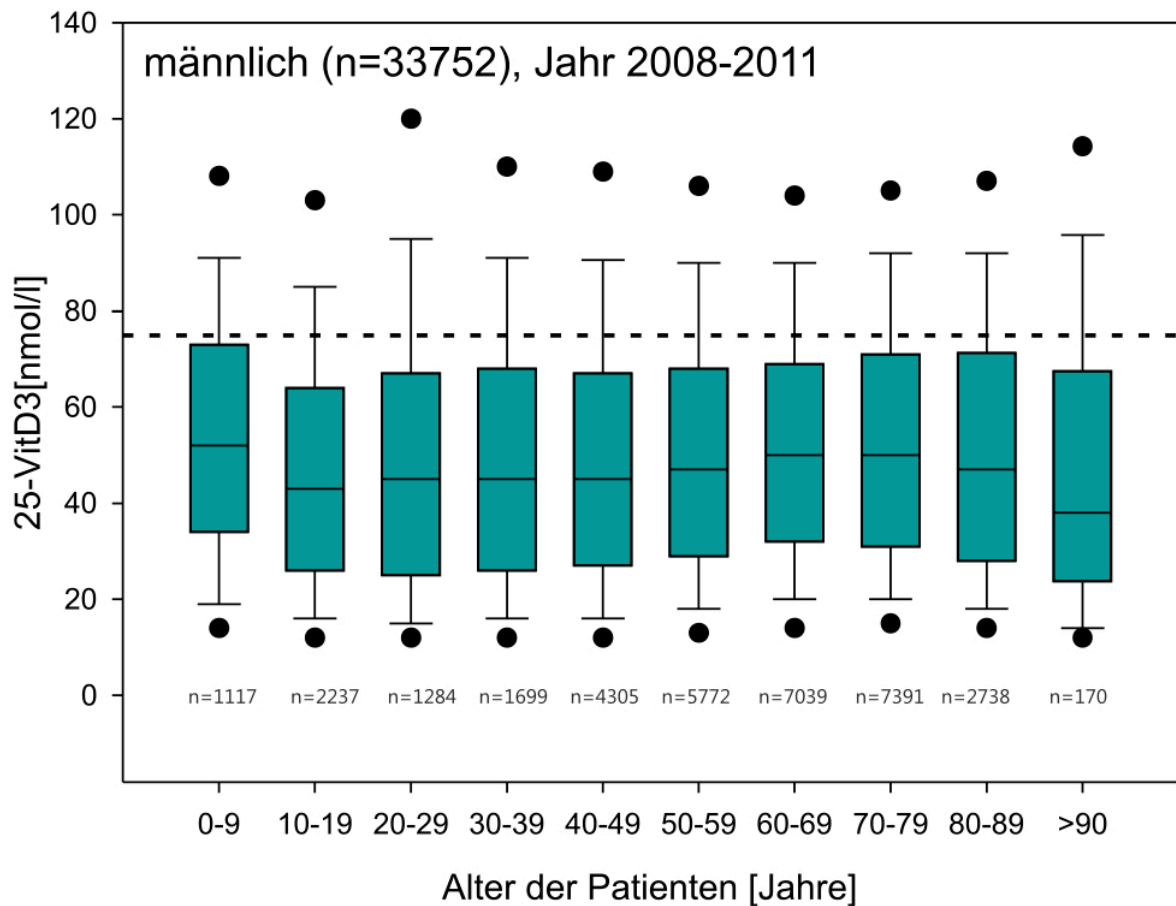


Abbildung 02: Es sind die Vitamin D-Spiegel aller männlicher Probanden der untersuchten Jahre 2008-2011 in Bezug auf das Alter der Patienten dargestellt. Dargestellt ist zusätzlich die 75 nmol/l Grenze der suffizienten Vitamin D-Versorgung. Modifiziert nach (19)

Über die vier Jahre wurden von männlichen Probanden insgesamt 33752 Vit D-Werte gesammelt. Diese wurden nach Altersdekaden aufgeschlüsselt, was in Abbildung 02 und Tabelle 02 (siehe Anhang Seite 77) dargestellt ist. Die Anzahl der vorliegenden Spiegel in den jeweiligen Altersdekaden variieren stark. So liegen in der Altersgruppe von 0-9 Jahren zum Beispiel nur 1117 Vit D-Spiegel vor, während es bei den 70-79-jährigen Probanden fast 7-mal so viele Werte (7391) sind. Besonders in der Gruppe der 50-80 jährigen Menschen wurden am häufigsten Vit D-Werte angefordert, so dass in diesen drei Altersdekaden auch die meisten Spiegel vorliegen.

Die nächste Spalte der Tabelle 02 stellt die Mittelwerte des 25-(OH)-Vitamin D-Spiegels in nmol/l für die einzelnen Altersdekaden dar. In keiner der Altersdekaden konnte der optimale Bereich von über 75 nmol/l im Mittelwert erreicht werden. Keine der Altersdekaden kommt auf einen Mittelwert von über 60 nmol/l kommt. Einige der Altersdekaden (10-19 Jahre und >90 Jahren) bleiben sogar unter einem Mittelwert von 50 nmol/l, was bedeutet, dass hier nicht nur im Mittelwert eine Insuffizienz vorliegt, sondern sogar ein Vitamin D-Mangel. Insgesamt ist in Tabelle 02 auch ersichtlich, dass die Mittelwerte der verschiedenen Dekaden relativ nahe beieinander liegen. Den geringsten Mittelwert (48,14 nmol/l) des Vit D-Spiegels weist die Altersgruppe von >90 auf und der höchste Mittelwert (55,38 nmol/l) existiert in der Gruppe der 0-9. Damit bewegen sich alle Mittelwerte der verschiedenen Altersdekaden im Insuffizienz- oder oberen Mangelbereich. Keine Altersdekade weist im Mittelwert einen schweren Vit D-Mangel auf.

Darüber hinaus sind in Abbildung 02 die einzelnen Percentilen zu erkennen. Der untere Punkt stellt die 5te Percentile, der untere Whisker die 10te, das untere Boxende die 25te, das obere Boxende die 75te, der obere Whisker die 90te und der obere Punkt die 95te Percentile dar. Der Querstrich in der Box ist der Medianwert. Man sieht, dass die Werte oberhalb des Median eher abweichen als die unteren Werte, da die Whisker und Punkte einen weiteren Abstand vom Median haben.

3.1.2 Weibliche Patientinnen

Bei den Vitamin D-Spiegeln der weiblichen Patienten wurde auf die gleiche Weise wie bei den Männern verfahren. Die insgesamt von 2008 bis 2011 gesammelten 64271 Werte wurden auf das Alter der Patientinnen in Dekaden aufgeteilt, siehe Abbildung 03 und Tabelle 03 (im Anhang Seite 77).

Wie bei den männlichen Patienten, zeigt der Graph (Abbildung 03), dass alle Mittelwerte unter 60 nmol/l liegen, und somit im insuffizienten Bereich der Vitamin D-Versorgung. Die über 80 und über 90 Jährigen liegen im Mittelwert sogar unter der 50 nmol/l Grenze, und somit im Mangelbereich der Versorgung. Damit ist auch bei den weiblichen Patienten die >90 Jahre Dekade diejenige mit dem schlechtesten Vit D-Mittelwert von 48,38 mmol/l. Die 0-9 Jahre Dekade ist, wie bei den männlichen Patienten die Gruppe mit dem höchsten Mittelwert bei 55,75 mmol/l.

Die Percentilen teilen sich wie auch in Abb 02 auf. Auch hier ist zu erkennen, dass die Werte oberhalb des Median ausgeprägter streuen als unterhalb.

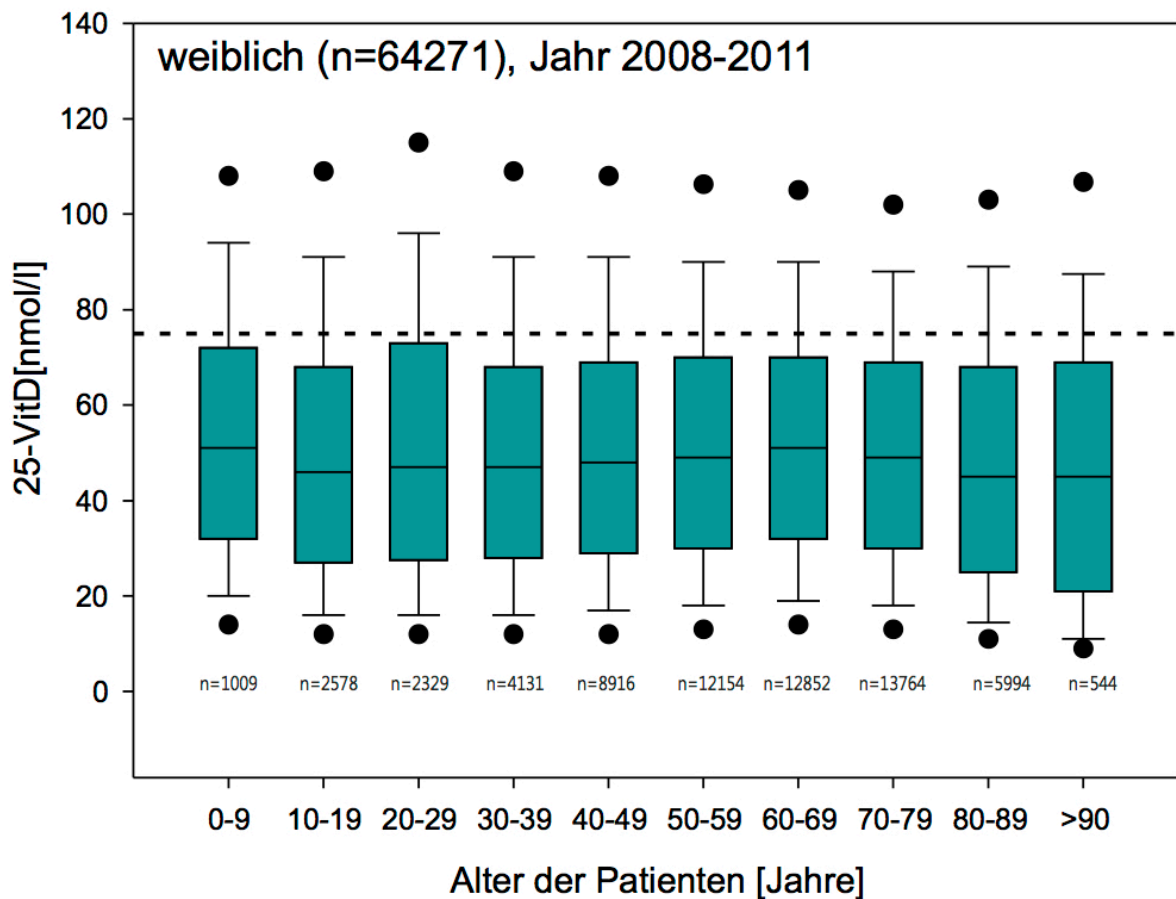


Abbildung 03: Zu sehen sind die Vit D-Werte der Frauen im Vergleich zu den Altersdekaden. Dargestellt ist zusätzlich die 75 nmol/l Grenze der suffizienten Vitamin D-Versorgung. Modifiziert nach (19)

3.2 Aufteilung nach Altersdekade der Patienten gegen den Anteil der Subgruppen der Vitamin D-Mangelversorgung

3.2.1 Aufteilung der 25-Vit D-Werte der männlichen Patienten nach Alter

Abbildung 04 zeigt den Anteil an den Subgruppen der Vitamin D-Mangelversorgung bei männlichen Patienten Prozent. Dabei handelt es sich um die drei Gruppen, der schwer defizient mit Vitamin D versorgten Patienten, mit einem 25-(OH)-Vitamin D-Spiegel von $<27,5$ nmol/l, der defizient Versorgten, mit einem Spiegel von 27,5-49,9 nmol/l und der insuffizient Versorgten von 50-75 nmol/l. Insgesamt wurden 24033 Vit D-Werte verwendet. Die berechneten prozentualen Ergebnisse sind in Tabelle 04 (siehe Anhang Seite 78) dargestellt.

Der Graph macht deutlich, dass die Versorgung in den jungen Jahren, 0-9 Jahre am besten ist. Die Gruppe der insuffizient versorgten Patienten mit Vit D hat in dieser Dekade allerdings den höchsten prozentualen Wert. Diese Subgruppe der insuffizienten Versorgung

hat auch in der 60-69 und der 70-79 Jahresdekade die höchsten prozentualen Anteile der drei Subgruppen. In den Dekaden 10-19, 20-29 und >90 Jahre die geringsten Anteile, mit >90 Jahre den insgesamt geringsten Anteil. Die schwer defizient Versorgten Patienten haben in der >90 Jahre Gruppe den, im Vergleich zu den restlichen Dekaden, höchsten Anteil, gefolgt von der 20-29 Jahre Dekade und der 10-19er Dekade. Insgesamt ist zu erkennen, dass die jüngste und die 60-79 Jahre Dekaden die beste Versorgung haben. Die über 90-Jährigen und die 10-29 Jahre Dekade dagegen haben die schlechteste Vitamin D-Versorgung.

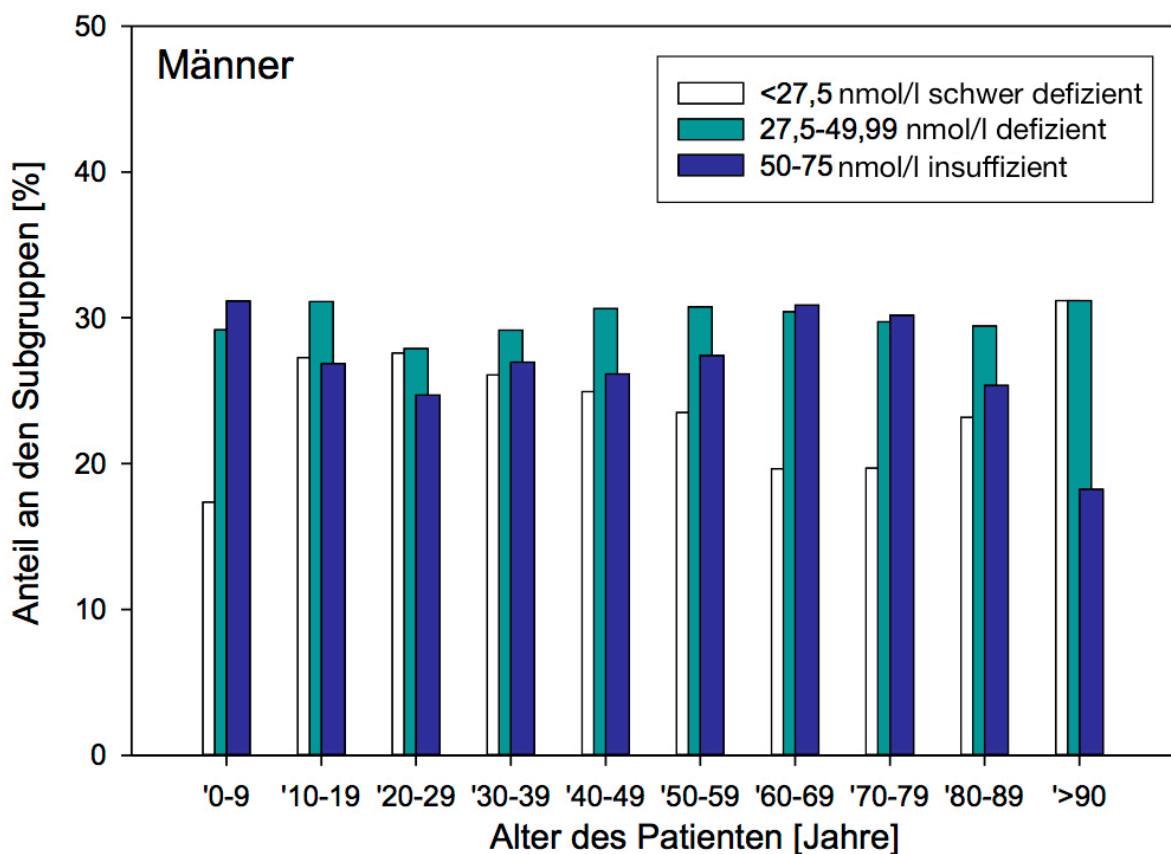


Abbildung 04: In Bezug auf das Lebensalter wird die Vitamin D-Mangelversorgung der männlichen Subgruppen, die in schwer defizient, defizient und insuffizient aufgeteilt sind, dargestellt. Modifiziert nach (19)

3.2.2 Aufteilung der 25 Vit D-Werte der weiblichen Patientinnen nach Alter

Abbildung 05 zeigt den prozentualen Anteil an den Subgruppen der Vitamin D-Mangelversorgung bei weiblichen Patienten. Die Subgruppen bestehen aus einer schwer defizient versorgten Gruppe mit einem 25-(OH)-Vitamin D-Spiegel von <27,5 nmol/l, einer defizient versorgten Gruppe mit 27,5-49,9 nmol/l und einer insuffizient versorgten

Gruppe mit 50-75 nmol/l Spiegeln. Es wurden insgesamt 39265 Daten verwendet. Die berechneten prozentualen Anteile sind in Tabelle 05 (siehe Anhang Seite 78) dargestellt.

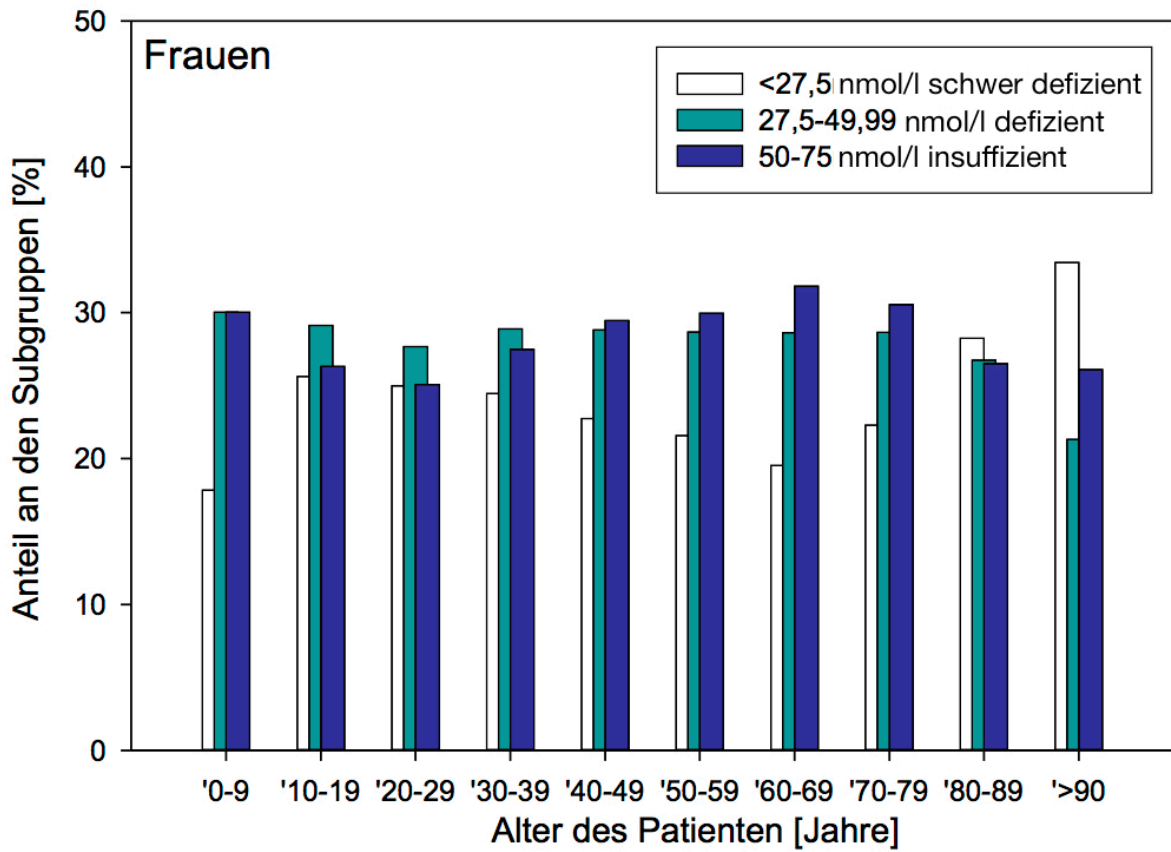


Abbildung 05: In Bezug auf das Lebensalter wird die Vitamin D-Mangelversorgung der weiblichen Subgruppen, die in schwer defizient, defizient und insuffizient aufgeteilt sind, dargestellt. Modifiziert nach (19)

Die Gruppe der schwer defizient Vit D versorgten Patientinnen hat den insgesamt prozentual höchsten Wert in der >90 Jahre Altersdekade. Darüber hinaus hat die schwere Vitamin D-Mangelversorgung in der 80-89 Jahre Dekade den vergleichbar zweithöchsten Anteil. In den übrigen Dekaden hat diese Gruppe immer den geringsten Anteil, wobei in der 0-9 und der 60-69 Jahre Gruppe die beiden niedrigsten Anteile zu verzeichnen sind. Die defizient versorgte Gruppe hat die höchsten Anteile in der 0-9, 10-19, 20-29 und 30-39 Jahre Dekade. In den übrigen Dekaden 0-9, 40-49, 60-69 und 70-79 Jahre hat die insuffizient versorgte Gruppe den größten Anteil an Werten. Es ist zu erkennen, dass die 0-9 Jahre Dekade und die 50-79 Jahre Dekaden die am besten versorgten Altersgruppen sind. Die der 10-29 und 80 bis >90 Jährigen sind die am schlechtesten versorgten Gruppen.

3.3 Aufteilung der Vitamin D-Spiegel nach Jahreszeiten

3.3.1 Aufteilung der männlichen Patienten

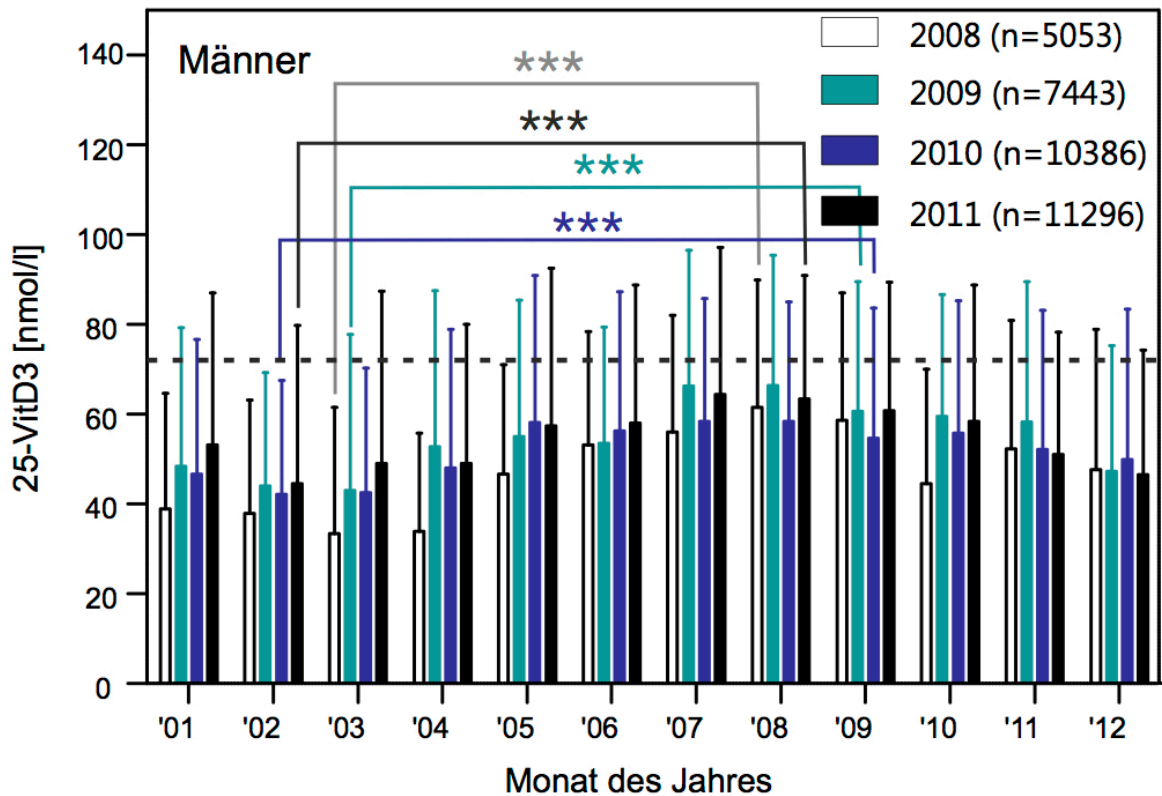


Abbildung 06: Dargestellt bei den Männern sind die Vitamin D-Werte im Serum aller vier einzelnen Untersuchungsjahre 2008 bis 2011 auf die Monate Januar ('01) bis Dezember ('12) aufgeteilt. Angezeigt werden Mittelwerte und Standardabweichungen. Dargestellt ist zusätzlich die 75 nmol/l Grenze der suffizienten Vitamin D-Versorgung. Die *** stehen dabei für einen p-Wert <0,001 und folglich für hohe Signifikanzen (Mann-Whitney Rank Sum Test).

Die insgesamt 34178 Vitamin D-Spiegel teilen sich wie folgt auf die einzelnen Jahre auf: Für 2008 stehen 5053 Werte zur Verfügung, für 2009 sind es 7443, für 2010 liegen 10386 vor und in 2011 wurden 11296 erhoben (Abbildung 06). Die Anzahl der Vit D-Bestimmungen hat in den vier Jahren stetig zugenommen. Die höhere Anzahl an Werten, im Vergleich zu der vorherigen Aufteilung nach Altersdekaden, liegt daran, dass über Patienten genau bekannt ist, wann die Analyse durchgeführt wurde, allerdings nicht immer deren Alter.

Die berechneten Mittelwerte der Vit D-Spiegel und Standardabweichungen im Detail sind in Tabelle 06 (siehe Anhang Seite 79) zu sehen.

Die Analyse zeigt, dass kein Mittelwert der abgenommenen Vit D-Spiegel in dem Bereich der optimalen Versorgung von >75 nmol/l liegt. Im Jahresverlauf sieht man, dass in den Sommermonaten höhere Vitamin D-Spiegel vorliegen und im Winter niedrigere. Die höchsten Spiegel fallen vor allem auf die Monate Juni, Juli, August und September. Die niedrigsten Spiegel sind im Februar und März zu finden. Die Monate Januar bis April sowie Dezember kommen nur in wenigen Fällen, nämlich der Januar 2011 und der April 2009, über die 50 nmol/l Grenze hinaus. In diesen Monaten herrscht also ein Vitamin D-Mangel. Im Vergleich zu den anderen drei Jahren finden sich im Jahr 2008 die meisten Monate mit den niedrigsten Vit D-Spiegeln, nämlich die Monate Januar bis Juli sowie der Oktober. 2011 hat die höchsten Mittelwerte von Januar bis März und im Juni, während im Jahr 2009 die Spitzen auf die Monate April sowie Juli bis November verteilt sind. Damit weist das Jahr 2009 die meisten Monate mit den höchsten Mittelwerten der Vitamin D-Spiegel auf. 2010 hat die höchsten Mittelwerte der Vitamin D-Spiegel im Mai, Juli und August angesiedelt.

Für jedes Jahre wurde der p-Wert für den Monat mit dem geringsten Vitamin D-Spiegel und einen der höchsten Vitamin D-Spiegel berechnet. Für das Jahr 2008 waren es der März mit 33,4 nmol/l und der August mit 61,5 nmol/l Vitamin D, als höchster Wert. Für 2009 waren es der März (43,1 nmol/l) und September (60,7 nmol/l), als dritthöchster Wert. Für 2010 der Februar (42,1 nmol/l) und September (54,7 nmol/l), als dritthöchster Wert. Für das Jahr 2011 der Februar (44,5 nmol/l) und August (63,5 nmol/l) als zweithöchster Wert. Bei allen vier Berechnungen zeigte sich der p-Wert als hoch signifikant ($p < 0,001$; ***).

3.3.2 Aufteilung der weiblichen Patientinnen

Auch die 65104 Werte der weiblichen Patienten wurden auf die Jahre 2008-2011 und Monate der Durchführungen der Analysen aufgeteilt (Abbildung 07). Damit fallen auf das Jahr 2008 mit 9396 Vit D-Spiegeln die wenigsten Werte, für 2009 liegen 13968 Werte vor, in 2010 sind es 19383 und in 2011 wurden mit 22357 Vit D-Spiegeln die meisten Ergebnisse erhoben. Auch hier ist die höhere Gesamtanzahl der Vit D-Spiegel im Vergleich zu der Aufteilung nach den Altersdekaden damit zu erklären, dass der Zeitpunkt der Analyse bei mehr Patientinnen bekannt ist als deren Alter.

Die berechneten Mittelwerte und Standardabweichungen sind in Tabelle 07 (siehe Anhang Seite 82) dargelegt.

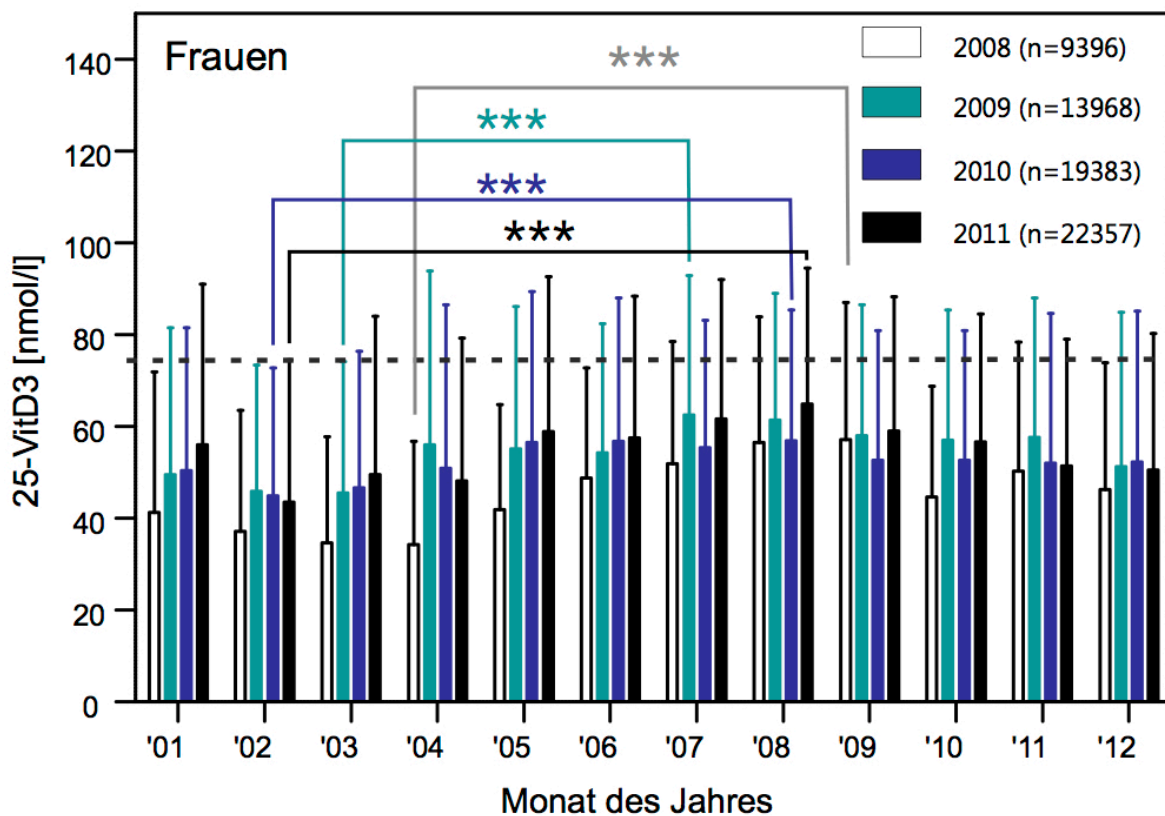


Abbildung 07: Dargestellt bei den Frauen sind die Vitamin D-Werte im Serum aller vier einzelnen Untersuchungsjahre 2008 bis 2011 auf die Monate Januar ('01) bis Dezember ('12) aufgeteilt. Angezeigt werden Mittelwerte und Standardabweichungen. Dargestellt ist zusätzlich die 75 nmol/l Grenze der suffizienten Vitamin D-Versorgung. Die *** stehen dabei für einen p-Wert $<0,001$ und folglich für hohe Signifikanzen (Mann-Whitney Rank Sum Test).

In der Abbildung 07 ist die jahreszeitliche Schwankung der 25-(OH)-Vitamin D-Spiegel zu erkennen. Die niedrigsten Mittelwerte sind vor allem im Februar und März zu finden, die höchsten im Juli und August.

Das Jahr 2008 hat in den monatlichen Vergleichen mit den anderen Jahren bis auf den September die Monate mit den niedrigsten Vit D-Mittelwerten. Anders als bei den männlichen Probanden lassen sich im Jahr 2011 bei den Frauen die meisten Monate mit den höchsten Mittelwerten finden.

Auch bei den weiblichen Patienten können die Mittelwerte den optimalen Vitamin D-Versorgungsbereich von >75 nmol/l nicht erreichen. Die Monate Januar bis März, von Januar 2011 und März 2011 abgesehen, können die 50 nmol/l Grenze nicht überschreiten, und liegen somit im Bereich der Mangel-Versorgung. Allerdings sind dies weniger Monate

mit einer durchschnittlichen Mangelversorgung, als es bei den männlichen Probanden der Fall war.

Darüber hinaus wurde der p-Wert für den Monat mit dem geringsten mit dem Monat mit dem höchsten Vitamin D-Spiegel für das jeweilige Jahr berechnet. Alle vier Berechnungen stellten sich als hoch signifikant dar ($p < 0,001$; ***).

3.4 Aufteilung nach Zeitpunkt der Analyse und Anteil an den Subgruppen der Vitamin D-Mangelversorgung

3.4.1 Aufteilung der männlichen Patienten

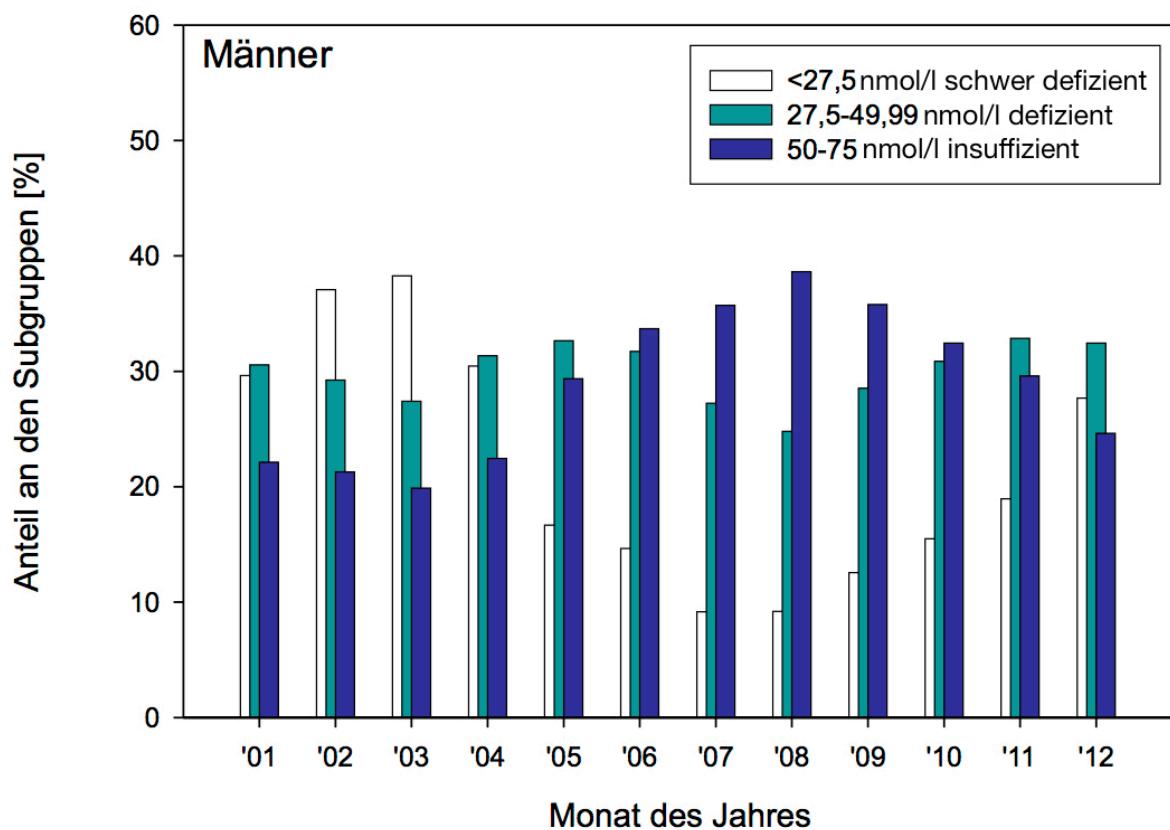


Abbildung 08: Dargestellt ist der prozentuale Anteil der schwer defizienten, defizienten und insuffizienten Gruppen an Serum Vitamin D-Werten bei männlichen Patienten in den Monaten Januar ('01) bis Dezember ('12) über das ganze Jahr. Modifiziert nach (19)

In Abbildung 08 werden drei Subgruppen der Vitamin D-Mangelversorgung unterschieden. Die erste Gruppe steht für die schwer defiziente Vitamin D-Versorgung mit $<27,5$ nmol/l, die zweite für den defizient versorgten Bereich von 27,5-49,9 nmol/l und die dritte für den insuffizienten Bereich von 50-75 nmol/l. Insgesamt wurden 34179 Vitamin D-Spiegel von

männlichen Patienten verarbeitet. Die berechneten Anteile der Subgruppen können im Detail in Tabelle 08 (siehe Anhang Seite 84) nachgelesen werden.

Vor allem in den sonnenarmen Wintermonaten ist der Anteil an schwer mangelhaft und mangelhaft mit Vitamin D versorgten Patienten am größten. Im Februar und März hat der Versorgungsbereich mit schwerem Mangel von $<27,5$ nmol/l die größten prozentualen Anteile, in den Monaten Juni bis November die geringsten. Im Januar, April, Juni, November und Dezember ist der defiziente Versorgungsbereich der prozentual stärkste. Der insuffiziente Bereich hat in den Monaten Januar bis April und Dezember die geringsten Anteile, in den Monaten Juli bis Oktober den jeweils prozentual größten Anteil. Weiterhin ist zu sehen, dass von Januar bis April die höchsten Werte an schwer defizienten Patienten vorliegen und zwar mit Anteilen von bis zu 38,27 % im März.

3.4.2 Aufteilung der weiblichen Patientinnen

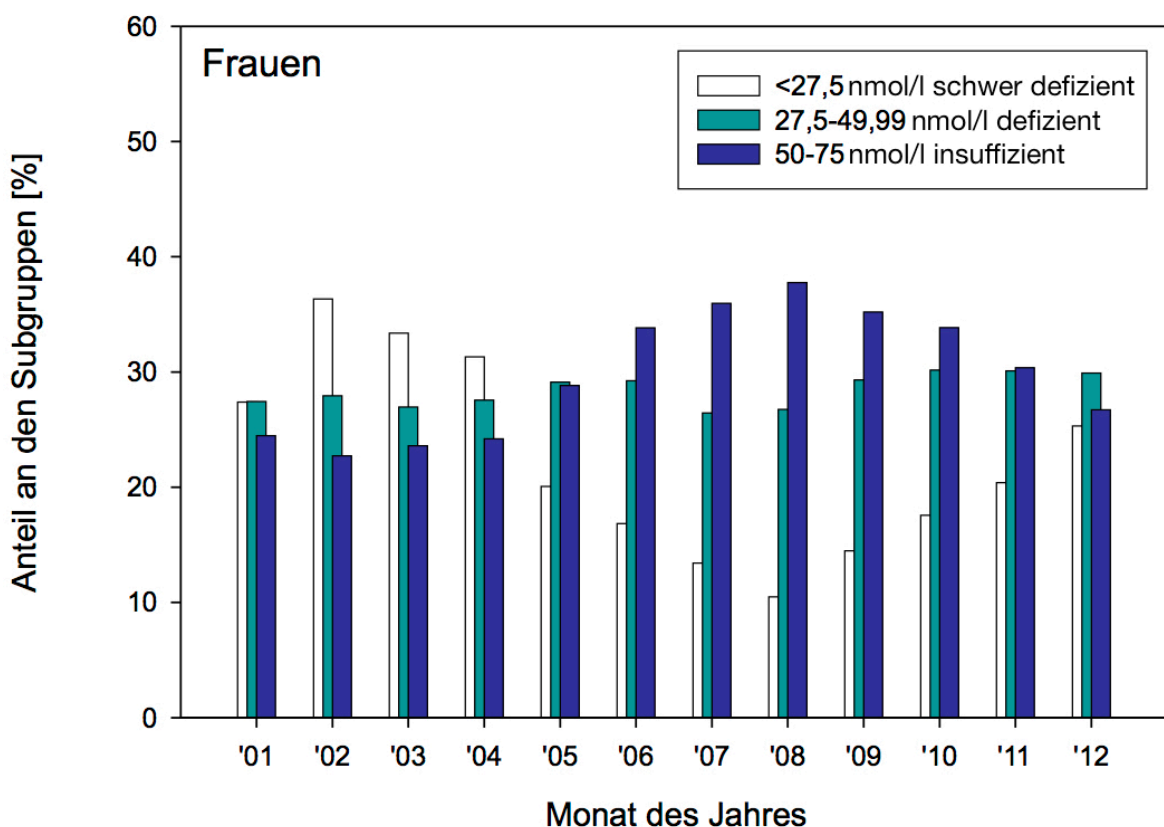


Abbildung 09: Dargestellt ist der prozentuale Anteil der schwer defizienten, defizienten und insuffizienten Gruppen an Serum Vitamin D-Werten bei weiblichen Patientinnen in den Monaten Januar ('01) bis Dezember ('12) über das ganze Jahr. Modifiziert nach (19)

In Abbildung 09 werden die relativen Anteile der drei Subgruppen der Vitamin D-Mangelversorgung mit insuffizienter (50-75 nmol/l), defizienter (27,5-49,99 nmol/l) und schwer defizienter (<27,5 nmol/l) Situation unterschieden.

Dabei wurden insgesamt 65107 25-Vitamin D-Spiegel von weiblichen Patientinnen zur Analyse verwendet. Die berechneten Werte sind im Detail in Tabelle 09 (siehe Anhang Seite 84) nachzulesen.

Es ist zu erkennen, dass in den Monaten Juni bis November die Gruppe der insuffizienten Versorgung den größten prozentualen Anteil der weiblichen Patientinnen zeigt, mit dem August als Spitze bei 37,76 %. Im Januar bis April hingegen hat die Insuffizienz den geringsten Anteil, am niedrigsten im Februar mit 22,73 %. Dafür gewinnt die Gruppe der defizienten Versorgung im Dezember und Januar den größten Anteil und die Gruppe der schwer defizienten Vit D-Versorgung hat im Februar bis April den prozentual größten Anteil. Deutlich wird, dass der Anteil der schwer defizient versorgten Frauen in den Monaten zum Ende des Winters und Beginn des Frühjahrs Februar, März und April mit über 30 % am größten ist, wobei mit Maximum von 36,34 % im Februar die schwere Unterversorgung besteht.

3.5 Aufteilung nach privaten und gesetzlichen Krankenversicherten

3.5.1 Männliche Patienten

Bei den männlichen Patienten konnten insgesamt 33808 der vorliegenden 25-(OH)-Vitamin D-Spiegel auf privat Krankenversicherte und gesetzlich Krankenversicherte aufgeteilt werden. Dabei wurden für die privat Versicherten 3969 Werte und die gesetzlich Versicherten 29839 Werte berechnet (Abbildung 10).

Es ist zu erkennen, dass, unabhängig von der Krankenversicherung, ein Großteil der männlichen Patienten unter der optimalen Vitamin D-Versorgung von >75 nmol/l liegt.

Die beiden Mittelwerte zeigen, dass die privat Versicherten mit 57,28 nmol/l einen statistisch signifikant ($p < 0,0001$) höheren 25-(OH)-Vitamin D-Spiegel besitzen als die gesetzlich Versicherten mit 52,14 nmol/l.

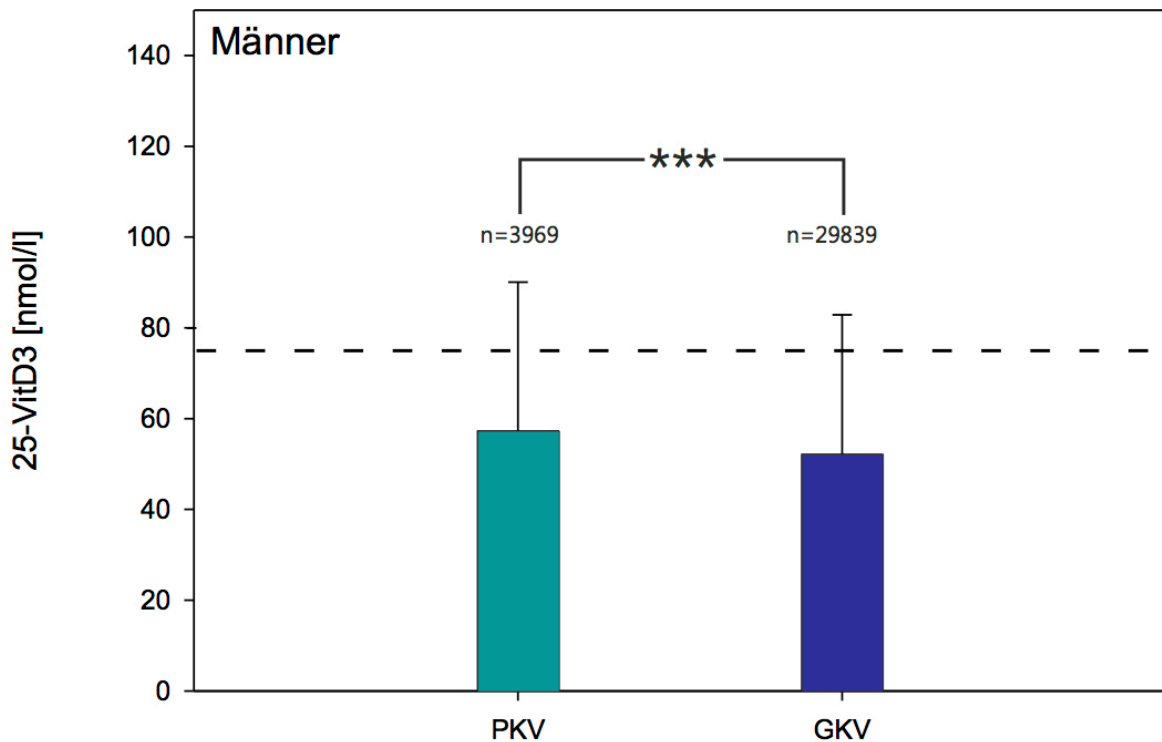


Abbildung 10: Dargestellt sind die Vitamin D-Werte der männlichen Patienten in Bezug auf die Versicherungsform. Aufgeführt sind Mittelwert und Standardabweichung, sowie die 75 nmol/l Grenze. Die *** stehen dabei für einen p-Wert $< 0,001$ und folglich für eine hohe Signifikanz (Mann-Whitney Rank Sum Test). (PKV = private Krankenversicherung; GKV = gesetzliche Krankenversicherung)

3.5.2 Weibliche Patientinnen

Die Gesamtanzahl an Vitamin D-Werten von Frauen im Bezug auf die Versicherungsart gesetzlich oder privat, betrug 63871. 6022 Auswertungen stammten von privat krankenversicherten Patientinnen, 57849 von gesetzlich krankenversicherten (Abbildung 11). Auch bei den Frauen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den privat und den gesetzlich krankenversicherten ($p < 0,0001$), wobei die Vit D-Versorgung, genau wie bei den männlichen Probanden, bei den privat krankenversicherten Patientinnen mit 59,16 nmol/l höher ist als bei der Gruppe der gesetzlichen krankenversicherten mit 52,17 nmol/l. Auch liegen bei den weiblichen Patientinnen beide Versichertengruppen größtenteils im Bereich der insuffizienten Vitamin D-Versorgung von ≤ 75 nmol/l.

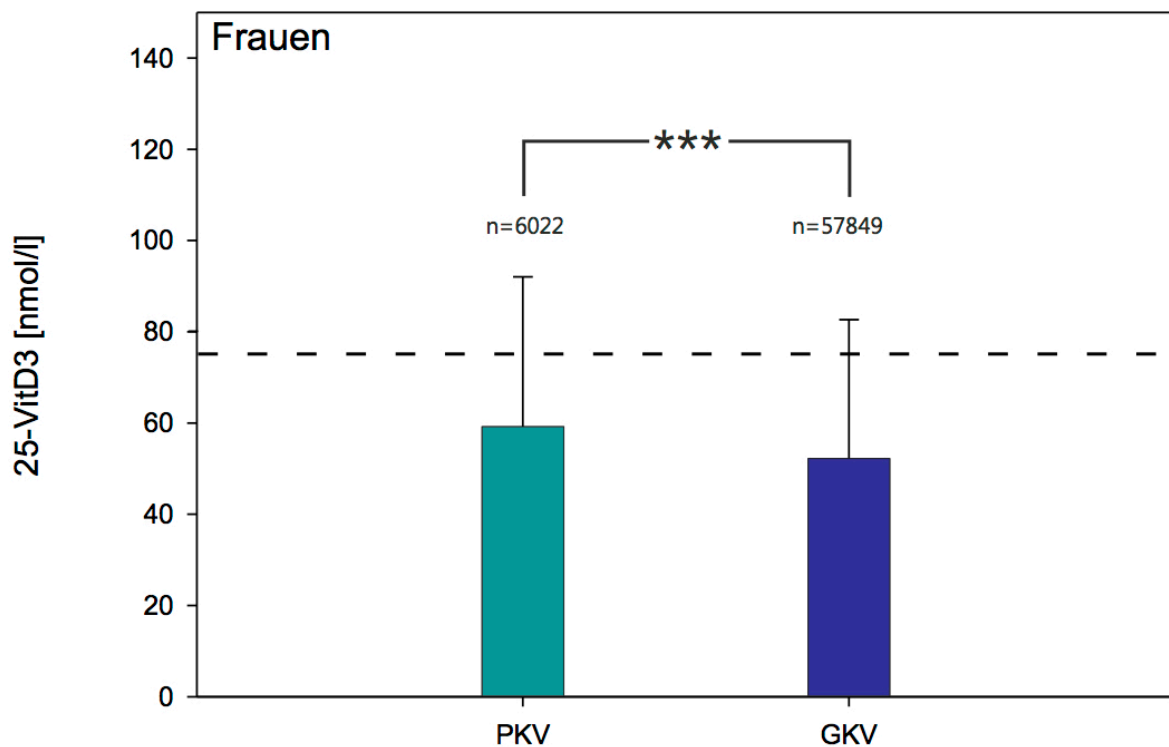


Abbildung 11: Dargestellt sind die Vitamin D-Werte der weiblichen Patientinnen in Bezug auf die Versicherungsform. Aufgeführt sind Mittelwert und Standardabweichung, sowie die 75 nmol/l Grenze. Die *** stehen dabei für einen p-Wert $<0,001$ und folglich für eine hohe Signifikanz (Mann-Whitney Rank Sum Test). (PKV = private Krankenversicherung; GKV = gesetzliche Krankenversicherung)

3.6 Aufteilung nach ambulanten und stationären Patienten

3.6.1 Männlichen Patienten

Insgesamt konnten bei den männlichen Patienten 24510 Vitamin D-Spiegel im Hinblick auf die stationäre, bzw. ambulante Versorgungsform ausgewertet werden. Auf die ambulanten Patienten fielen 22342 Analysen, auf die stationären 2168 (Abbildung 12). Der Mittelwert der 25-(OH)-Vitamin D-Spiegel der ambulanten Patienten liegt mit 53,13 nmol/l im insuffizienten Versorgungsbereich von <75 nmol/l, der der stationär versorgten Patienten mit 43,55 nmol/l sogar im mangelhaften Bereich von <50 nmol/l. Die Differenz der Vitamin D-Mittelwerte zwischen den ambulant behandelten Patienten und der Gruppe der stationären Patienten stellt zudem einen statistisch signifikanten ($p < 0,0001$) Unterschied dar. Zu erkennen ist also, dass die ambulanten Probanden höhere Serumwerte besitzen, als die stationären. Zudem erreichte kein Patient im stationären Umfeld den Bereich der optimalen Vitamin D-Versorgung von >75 nmol/l.

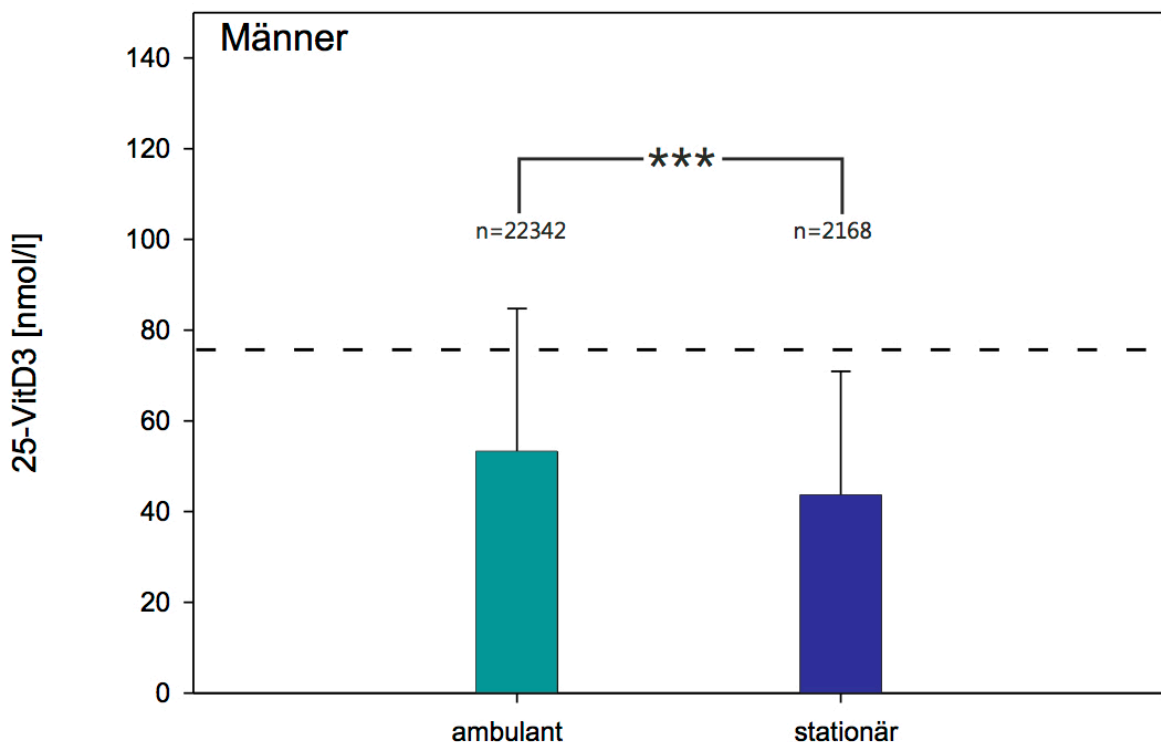


Abbildung 12: Dargestellt sind die 25 Vitamin D-Werte im Bezug zu den ambulant bzw. stationären männlichen Patienten. Aufgeführt sind Mittelwert und Standardabweichung, sowie die 75 nmol/l Grenze. Die *** stehen dabei für einen p-Wert $<0,001$ und folglich für eine hohe Signifikanz (Mann-Whitney Rank Sum Test).

3.6.2 Weiblichen Patientinnen

Bei den weiblichen Patienten waren 46904 Werte der gesamten Vit D-Spiegel mit Information versehen, ob es sich um ambulante oder stationäre Patienten handelt (Abbildung 13). Dabei wurden 42428 Vitamin D-Werte für ambulante und 4476 für stationäre Patientinnen erhoben. Die Mittelwerte ambulanter Patientinnen liegen mit 52,95 nmol/l, genau wie die der männlichen Patienten, im insuffizienten Bereich von <75 nmol/l. Ebenfalls gleich den Ergebnissen der männlichen Patienten liegen die Mittelwerte der stationären Patientinnen mit 45,41 nmol/l im Mangel-Bereich von <50 nmol/l. Auch hier ist der Mittelwert der ambulanten Vit D-Spiegel statistisch signifikant ($p < 0,001$) höher, als der der stationär behandelten Patientinnen. Zudem erreicht auch keine weibliche Patientin im stationären Umfeld den Bereich der optimalen Vitamin D-Versorgung von > 75 nmol/l.

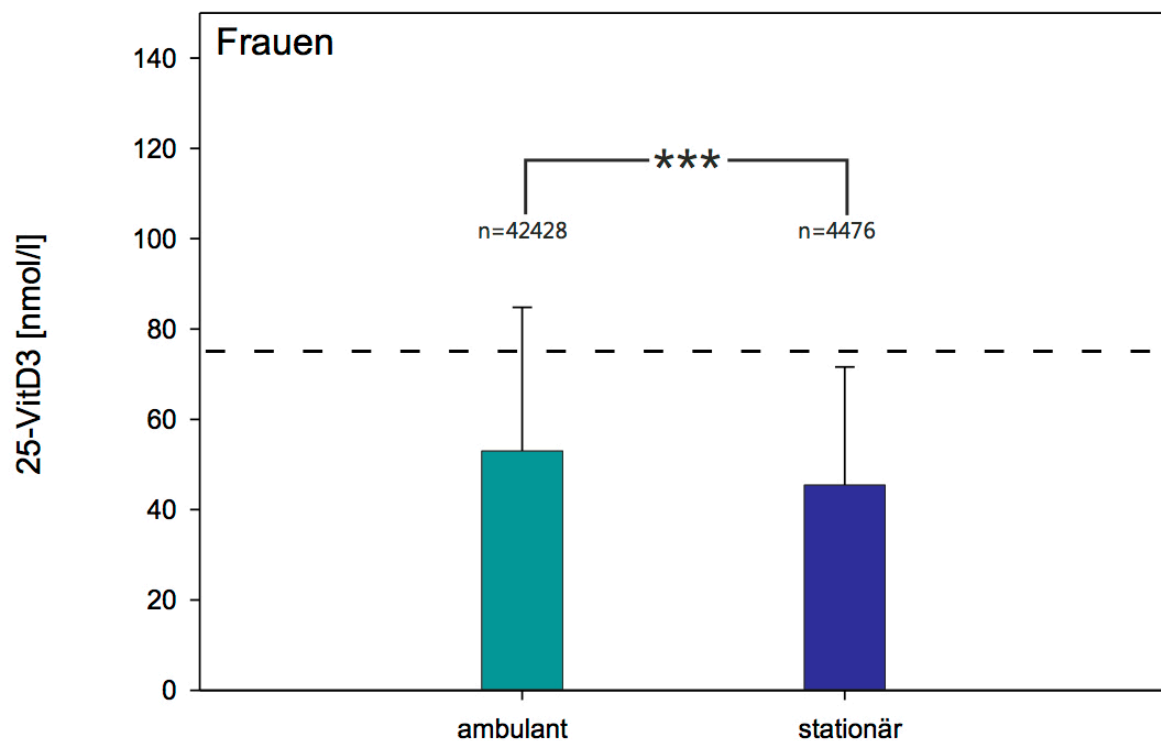


Abbildung 13: Dargestellt sind die 25 Vitamin D-Werte im Bezug zu den ambulant bzw. stationären weiblichen Patientinnen. Aufgeführt sind Mittelwert und Standardabweichung, sowie die 75 nmol/l Grenze. Die *** stehen dabei für einen p-Wert $<0,001$ und folglich für eine hohe Signifikanz (Mann-Whitney Rank Sum Test).

3.7 Anzahl der Laboranforderungen für die Bestimmung des 25-Vit D-Spiegels pro Monat

Das Tortendiagramm aus Abbildung 14 stellt die Anzahl der Anforderungen an das LADR-Labor für die Bestimmung der 25-(OH)-Vitamin D-Spiegel aus 2008-2011 aufgeteilt auf die Monate dar. Dabei wird um 12 Uhr im Uhrzeigersinn mit Januar begonnen und in der chronologischen Folge mit Dezember wieder bei 12 Uhr beendet. Darüber hinaus sind die einzelnen Monate durch ihre absteigende Farbintensität gekennzeichnet, sprich Januar hat das dunkelste und Dezember das hellere Blau. Insgesamt wurden 99293 Anforderungen aufgeteilt. Auf den November entfallen mit 10119 die meisten Anforderungen, gefolgt vom Februar mit 9758, dem März mit 8937, dem Januar mit 8400, dem Mai mit 8293, dem September mit 8250, dem Oktober mit 8135, dem April mit 8082, dem August mit 7620, dem Dezember mit 7559, dem Juni mit 7472 und dem Juni mit 6668. Zu erkennen ist allerdings, dass die Anforderungen über das Jahr recht ausgeglichen über die einzelnen Monate verteilt sind.

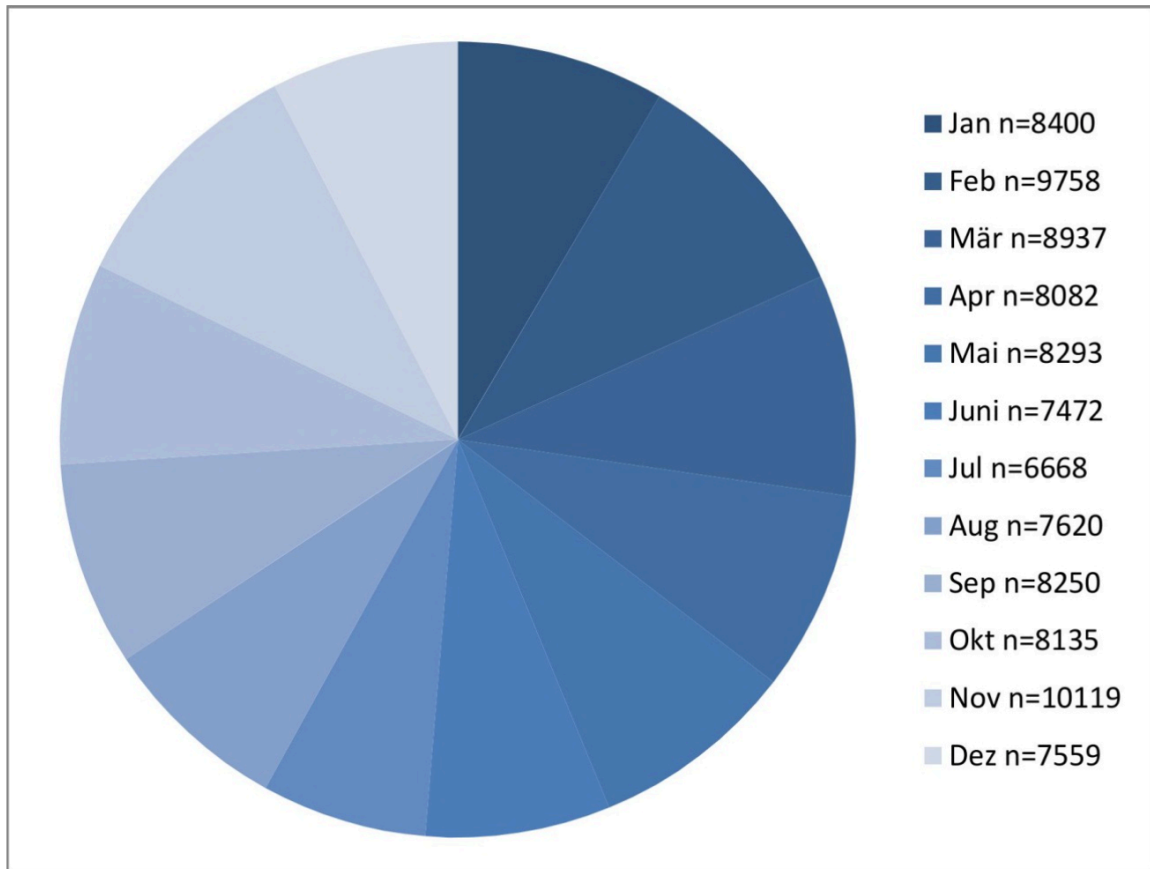


Abbildung 14: Tortendiagramm über die Anforderungen von 25-Vitamin D-Spiegeln nach Monaten aufgeteilt.

4 Diskussion

4.1 Vitamin D-Mangel: Ein häufiges Problem

Bereits die HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) –Studie aus dem Jahre 2012 zeigte, dass ein Vitamin D-Mangel bei den europäischen Jugendlichen besteht (153). Insgesamt wurden dabei 3000 Proben von 12,5 bis 17,5 jährigen in zehn Städten aus neun europäischen Ländern ausgewertet. Dabei war die Geschlechterverteilung mit 46,8 % Jungen fast ausgeglichen. Die Studie fand heraus, dass lediglich 19 % der Jugendlichen eine optimale Vitamin D-Versorgung vorweisen konnten. 39 % der Probanden lagen im Insuffizienz-, 27 % im Mangel- und 15 % im schweren Mangel-Bereich. Somit zeigten 81 % der Untersuchten eine Vitamin D Unterversorgung. Des Weiteren konnten Zusammenhänge in Bezug auf geographische Unterschiede herausgearbeitet werden, als auch, dass der Vitamin D-Wert mit dem Alter bei den Jugendlichen zunahm sowie mit einem steigenden BMI abnahm (153).

In einer weiteren Studie aus dem Jahre 2011 wurden 1102 Kinder untersucht, die in Großbritannien lebten und im Alter zwischen 4 und 18 waren (154). Dabei zeigte sich, dass 35 % einen Vitamin D-Spiegel unter 50 nmol/l und damit einen Vitamin D-Mangel hatten. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass der Spiegel mit dem Alter der Kinder und Jugendlichen abnahm.

Eine Studie aus England, welche 2012 publiziert wurde, untersuchte 7560 Kinder aus Südwestengland im mittleren Alter von 7 bis 11 Jahren (155). Dabei stellte sich heraus, dass 29 % der Kinder einen Vitamin D-Wert im Mangelbereich, also unter 50 nmol/l hatten, während insgesamt 75 % unter dem optimalen Bereich von 75 nmol/l lagen.

Die KiGGs (Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland) aus dem Jahre 2008 aus Deutschland untersuchte 1-17 jährige Kinder und Jugendliche (156). Insgesamt wurden 10015 Vitamin D-Werte analysiert, dabei besaßen 25,4 % Kinder einen Immigrationshintergrund. Unter den Kindern mit Immigrationshintergrund hatten 29 % der Jungen und 31 % der Mädchen einen schweren Vitamin D-Mangel unter 25 nmol/l. Im Vergleich dazu hatten die Jungs und Mädchen ohne Immigrationshintergrund mit 18 % und 17 % eine schweren Mangel. Insgesamt hatten im Durchschnitt 92 % der Jungen und 94 % der Mädchen mit Immigrationshintergrund sowie 87 % der Kinder ohne Immigrationhintergrund eine 25(OH)D Konzentration von <75 nmol/l und damit unterhalb des optimalen Bereichs der Vitamin D-Versorgung (156).

Ein Jahr früher wurden die Vitamin D-Spiegel von 18 bis 79-Jährigen in Deutschland überprüft (157). 4030 Werte, 1763 davon von Männern und 2267 von Frauen, wurden abgenommen und analysiert. Dabei zeigte sich ein Mittelwert für den Vitamin D Spiegel von 45,2 nmol/l für die Männer und 44,7 nmol/l für die Frauen. 56,8 % der männlichen Probanden und 57,8 % der weiblichen hatten einen Vitamin D-Mangel von unter 50 nmol/l (157).

4.2 Vitamin D-Werte in Bezug auf die Altersgruppen

Die untersuchten Daten der norddeutschen Probanden in der vorliegenden Promotionsarbeit zeigen sehr ähnliche Ergebnisse, wie die zuvor dargestellten Studien.

Hierbei wiesen über 80 % der Probanden einen Vitamin D-Wert unter 75 nmol/l und somit eine Unterversorgung auf. Etwa 50-55 % lagen unter einem Wert von 50 nmol/l (Mangelversorgung) und mehr als 20 % lagen sogar im Bereich eines schweren Mangels mit 25(OH)D-Werten unter 27,5 nmol/l.

Besonders bei den Teenagern und den über 80-Jährigen Patienten zeigte sich ein Vitamin D-Mangel. Für eine Vitamin D-Unterversorgung im höheren Alter kämen mehrere Theorien in Frage, zu den einflussreichsten zählen, dass ältere Leute nicht mehr viel Sonnenbestrahlung ausgesetzt sind, und dass sie eine Malabsorption von dem in Fett gelöstem Vitamin D im Verdauungstrakt haben können (158). Bei älteren Menschen ist zudem die Konzentration des epidermalen 7-Dehydrocholesterol altersabhängig verringert (158). Diese Abnahme an 7-Dehydrocholesterol kann allerdings nicht über die ebenso altersabhängige Abnahme der gesamten Masse der Epidermis erklärt werden. Interessanterweise bleibt die dermale 7-Dehydrocholesterol-Konzentration relativ ausgeglichen bei den 8-92-Jährigen (158). Folglich können ältere Menschen zwar noch Vitamin D in der Haut produzieren, allerdings merklich weniger als die jüngeren Menschen.

Auf der anderen Seite zeigten vor allem die Kinder unter 10 Jahren und die 60-70-Jährigen am ehesten keinen Mangel. Dies wäre bei den Kindern z.B. mit Supplementation und bei den 60-70-Jährigen mit einer häufig durchgeführten Osteoporoseprophylaxe zu erklären.

4.3 Einfluss der Sonnenstunden und Jahreszeit auf die Vitamin D-Werte

7-Dehydrocholesterol wird durch UVB Strahlen in Previtamin D₃ umgewandelt. Das Previtamin D₃ kann nun durch zusätzliche Strahlung in ein inaktives Photoprodukt oder mit Hilfe von Wärme in das Vitamin D₃ umgewandelt werden. Bei Vitamin D₃ liegt die Serumkonzentrationsspitze 24 bis 48 Stunden nach der UV-Bestrahlung und die Halbwertszeit beträgt 36 bis 78 h (24,159). Vitamin D₃ kann in Adipozyten des subkutanen und omentalen Fettgewebes für bis zu 2 Monate gespeichert werden (14,25).

Die Sonne hat den größten Einfluss auf den Vitamin D-Haushalt. Das sieht man daran, dass über das Jahr hinweg Schwankungen in den Serumwerten vorliegen, die nicht mit der Ernährung zusammenhängen können. Die Ernährung spielt also nur eine kleine Rolle für die Produktion von Vitamin D (160).

In einer Studie aus Dänemark aus dem Jahre 2012 wurden über einen Zeitraum von 2 Jahren insgesamt 6146 Personen im Alter von 30 bis 60 Jahren auf ihre Vitamin D-Werte untersucht (161). Dabei zeigten 13,8 % der Teilnehmer einen schweren Vitamin D-Mangel von unter 25 nmol/l und 52,2 % Werte unter 50 nmol/l. Weiterhin zeigte sich, dass die niedrigsten Serumwerte im Februar und die höchsten 25(OH)D-Werte im August vorherrschten. Darüber hinaus konnte ein niedriger Vitamin D-Spiegel mit einem BMI > 30, täglichem Rauchen und einem Tagesablauf mit geringer Bewegung in Verbindung gebracht werden (161).

Im Jahr 2013 wurde eine weitere dänische Studie publiziert, in welcher 52 Frauen, im Alter von 70 bis 75 Jahren, und 54 Mädchen, im Alter von 11 bis 13 Jahren, dreimal im zeitlichen Abstand auf ihren 25(OH)Vitamin D-Wert untersucht wurden (162). Zunächst erfolgten die Analysen im Februar bis März 2002, dann im August bis September 2002 und schließlich im Februar bis März 2003. In dieser Studie zeigte sich, dass ein Vitamin D-Mindestwert von um die 100 nmol/l während des Sommers erreicht werden musste um für einen Wert um die 50 nmol/l im darauffolgenden Winter sorgen zu können (162).

Im Folgenden werden die deutschlandweiten Sonnenstunden der Jahre 2008 bis 2011 auf Basis der Angaben des deutschen Wetterdienstes mit den Vitamin D-Serumwerten verglichen. Dabei war zu erkennen, dass die geringste Anzahl an Sonnenstunden, jeweils durchschnittlich unter 75 Stunden, sich auf die Monate Januar, Februar, November und Dezember verteilten. Die längste Sonnenscheindauer war dagegen von April bis Juli mit durchschnittlich jeweils über 200 Stunden.

Bei den 25-Vitamin D-Serumwerten aus Abbildung 04 und 05, sind die geringsten Werte im Februar und März zu erkennen, die höchsten im Juli und August. Im Februar und März zeigten jeweils 33-38 % der Patienten in einer schweren Vitamin D-Mangel mit Werten unter 27,5 nmol/l. Im Juli und August konnten die größten Anteile von 24 bis 27 % der Patienten verzeichnet werden, die eine optimale Vitamin D-Versorgung von über 75 nmol/l hatten. Trotzdem konnte selbst in diesen Monaten bei mindestens 9 % eine schwere Vitamin D-Mangelversorgung nachgewiesen werden. In den Monaten Juni bis Oktober haben die insuffizient Versorgten, mit 25-Vit D-Werten von 50 bis 75 nmol/l, den größten prozentualen Anteil der analysierten Subgruppen. Der Anteil dieser Gruppe, die insuffizient versorgt sind, scheint im Dezember, Januar und Mai in die Gruppe der mangelhaft Versorgten, mit Werten über 27 und unter 50 nmol/l, zu wechseln. Über das gesamte Jahr gesehen lagen im Durchschnitt lediglich knapp 20 % im optimalen Bereich von über 75 nmol/l, während über 60 % der Patienten Werte unter 50 nmol/l hatten. Somit kann die Abnahme der Vitamin D-Spiegel in sonnenärmeren Monaten bestätigt werden.

Wenn man die 2-monatige Speicherung des Vitamin D₃ im Fettgewebe mit einbezieht, würde man eigentlich vermuten, dass bereits im Januar die Serumwerte sehr tief liegen sollten, da bereits im November die Sonnenstunden nur 55 betragen.

Neben der Anzahl an Sonnenstunden sind natürlich noch viele weitere Faktoren dafür verantwortlich, wie viel Vitamin D₃ über die Haut produziert werden kann, darunter, wie viel Zeit die Patienten in der Sonne verbringen, wie viel Haut dabei exponiert ist und ob Sonnenschutz aufgetragen worden ist oder nicht. Über diese Parameter kann bei den vorliegenden Patientendaten im Rahmen der vorliegenden Promotionsarbeit keine Aussage getroffen werden. Es kann aber vermutet werden, dass die Patienten im November mehr Zeit draußen verbracht haben als in den kälteren Monaten Dezember bis Februar. Daher sind die Serumspiegel bis Januar noch höher als im Februar und März. Obwohl die Sonnenstunden bereits im April auf über 200 ansteigen, erreichen die Serumwerte ihre Höhepunkte aber erst im Juli und August. Die Temperaturunterschiede könnten hierzu eine Erklärung liefern. Die wärmsten Monate in allen vier Jahren waren Juni, Juli und August, was die hohen 25-Vitamin D-Serumwerte im Juli und August bedingen könnte, da die Patienten vermutlich mehr Zeit draußen verbringen, wenn die Temperaturen wärmer sind. Hinzu kommt, dass ab einem Breitengrad von 35 °N und höher, der Winkel der Sonneneinstrahlung in den Monaten November bis Februar zu flach wird (41,127).

Deutschlands südlichste Stadt liegt bei etwa 47 °N, und dadurch wird ein Großteil der UVB-Strahlung von der Atmosphäre absorbiert.

4.4 Beeinflussung der Vitamin D-Produktion durch Sonnenschutz und den Hauttyp

Sonnenschutz absorbiert, reflektiert oder zerstreut die UV-Strahlung, dadurch kann kein Previtamin D₃ gebildet werden (14). Bei einem Sonnenschutzfaktor von 30 und Hauttyp 2, würde dies eine Verminderung der Previtamin D₃ Synthese von 95 % bedeuten (163).

Über die Anwendung von Sonnenschutz ist bei dem in der vorliegenden Promotionsarbeit untersuchten Patientenpool, wie bereits angesprochen, keine Aussage zu treffen. Erfahrungsgemäß ist aber ein Gebrauch derselbigen, vor allem in den sonnenreichen Monaten Juni bis August zu vermuten. Allerdings können die Auswirkungen auf die 25-Vitamin D-Serumwerte eher als gering eingeschätzt werden, da voraussichtlich ein Auftragen der Sonnenschutz erst bei längere Aufenthalten im Freien unternommen wird. Eine Arbeit von Florence Libon aus dem Jahre 2017 fand heraus, dass Sonnencreme sehr effektiv die Produktion von Vitamin D in der Haut unterbindet (164). Allerdings zeigten sich nur geringfügige Senkung der 25(OH)D₃ Serumlevels (164). Dies kann sich durch die hohe Halbwertszeit des 25(OH)D₃ erklären (165). Dadurch hätte ein kurzzeitiger Sonnenschutz durch Sonnencreme so gut wie keinen Effekt auf das Serum Vitamin D (164). Was die lang anhaltende Anwendung von Sonnencreme betrifft, liegen bisher noch keine Daten vor (164).

Ein weiterer Faktor, der Einfluss auf die Vitamin D-Produktion hat, ist der Hauttyp der Patienten. Das Melanin, welches für den Bräunungston der Haut verantwortlich ist, absorbiert ebenfalls das UV-Licht (166). Somit haben Personen mit Hauttyp 5 und 6, welche keinen Sonnenbrand bekommen können, sondern nur eine Bräunung, ebenfalls eine 95 % verminderte Previtamin D₃ Produktion (163,166). Im untersuchten Patientenkollektiv ist dieser Faktor wohl zu vernachlässigen, da zum einen in Norddeutschland der Hauttyp 2 vorherrscht, zum anderen die Hauttypen der Patienten unbekannt sind.

In den letzten Jahren fiel auf, dass Afroamerikaner generell niedrigere 25-Hydroxyvitamin D-Serumlevel hatten als weiße Amerikaner (167). Trotzdem konnte in Studien gezeigt werden, dass Afroamerikaner eine geringere Frakturrate und eine höhere Knochenmineraldichte besaßen als die weißen Amerikaner (168,169). Neben den niedrigen 25-Hydroxyvitamin D-Serumlevel konnte auch festgestellt werden, dass in Afroamerikanern weniger VDBP vorhanden sind (167). Die verminderte VDBP-Anzahl im

Zusammenhang mit den ebenfalls verminderten 25-Hydroxyvitamin D-Serumleveln in Afroamerikanern könnte dazu führen, dass das bioverfügbare 25-Hydroxyvitamin D die gleichen Serumwerte erreicht wie bei den weißen Amerikanern und es somit effektiv zu keinem Vitamin D-Mangel kommt (167). Die Ursache für die in Afroamerikanern häufig vorkommenden niedrigen VDR-Serumlevel scheint in Polymorphismus im Gen der VDBP zu sein (167). Im Falle von Menschen mit anderer Hautfarbe sollten nicht nur die Vitamin D-Serumwerte zur Beurteilung eines möglichen Vitamin D-Mangels ausgewertet werden, sondern auch die Mengenummessung der VDBP's hinzugezogen werden (167,170).

4.5 Vergleich von ambulanten zu stationären Patienten

In einer Studie aus dem Jahre 2012, wurden die Vitamin D-Werte von ambulanten und stationären Patienten im Bereich der Nephrologie untersucht (171). Dabei ging es vor allem darum, dass Menschen mit Nierenerkrankung ein besonders hohes Risiko für einen Vitamin D-Mangel haben. Insgesamt wurden 280 nephrologische Patienten getestet. Davon hatten 62 % einen Vitamin D-Wert von unter 38 nmol/l. 72 % der stationären und 54,2 % der ambulanten Patienten aus dem nephrologischen Kollektiv wiesen einen Wert unter 38 nmol/l auf (171).

In unserer Studie zeigte sich ebenfalls, dass die stationären Patienten statistisch signifikant schlechtere Vitamin D-Mittelwerte haben als die ambulanten. Dabei hatten die ambulanten einen Mittelwert des 25-Vitamin D von unter 54 nmol/l und die stationären von unter 46 nmol/l. Bei den stationären Patienten konnte weder bei den Frauen noch bei den Männern ein Vitamin D-Spiegel im optimalen Bereich von über 75 nmol/l detektiert werden.

4.6 Zeitpunkt der Vitamin D-Wert-Anforderung

Für die Laboranforderungen zur Bestimmung der 25-Vitamin D-Serumwerte konnte gezeigt werden, dass diese über das Jahr auf die einzelnen Monate recht gleich verteilt waren. Dies bedeutet, dass von vielen Ärzten voraussichtlich nicht auf die jahreszeitlichen Schwankungen geachtet worden war. Viel sinnvoller wäre es bei Risikopatienten in den sonnenarmen Monaten, v.a. am Ende der Winterperiode, Januar bis April, die Vitamin D-Werte zu bestimmen, um so eine schwere Unterversorgung feststellen zu können. Darüber hinaus ist zu erkennen, dass fast doppelt so häufig Frauen als Männer auf deren Vitamin D-Wert untersucht wurden. Außerdem werden die meisten Werte im Alter von 50 bis 79 abgenommen.

Die Prävalenz einer Osteoporose beträgt bei postmenopausalen Frauen im Alter zwischen 50 und 60 Jahren ca. 15 %, für Männer 2,4 % (172). Im Alter von 70 Jahren stieg das Risiko an einer Osteoporose zu erkranken für Frauen auf 45 % und für Männer auf 17 % an (172).

Bei früherem Erkennen eines erniedrigten Vitamin D-Wertes könnte man ggf. der Osteoporose mit einer Vitamin D-Supplementierung entgegen wirken.

Man darf auch die Vitamin D-Unterversorgung von Säuglingen und Jugendlichen nicht vergessen. Neben der bereits erwähnten Rachitis gibt es weitere Erkrankungen, die bei Vitamin D-Mangel in der Kindheit auftreten können. So kann eine Osteoporose bei älteren Menschen auftreten, die im Kindesalter eine Unterversorgung an Vitamin D erfahren haben (173). Im zeitlich direkteren Zusammenhang stünden zum Vitamin D-Mangel eine Fehlstellung der Beine, eine verminderte Muskelkraft, eine reduzierte Wachstumsgeschwindigkeit, eine veränderte Knochenstruktur, die mit einem erhöhten Risiko für Frakturen einhergeht und eine erhöhte Infektanfälligkeit (173). Im frühen Kindesalter kann durch einen Vitamin D-Mangel bereits früh das Skelettwachstum negativ beeinflusst werden und zu weitreichenden Spätfolgen führen.

4.7 Empfohlene Substitution von Vitamin D-Präparaten

Holick und Bischoff-Ferrari schlugen 2011 vor, 0-1-Jährigen Kindern mindestens 600 Einheiten pro Tag zu geben, um so die Knochen maximal zu stärken (112). Um konstant einen Wert von über 75 nmol/l zu erreichen, wären aber 1000 Einheiten Vitamin D pro Tag anzustreben (112). Die Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) und die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE) empfehlen 400 bis 500 IE, bei Frühgeborenen mit einem Gewicht von unter 1500 g 800 bis 1000 IE pro Tag (173). Bei den 19-70 jährigen werden mindestens 600 Einheiten pro Tag vorgeschlagen, um eine optimale Versorgung von über 75 nmol/l zu erreichen, müssten aber 1500 bis 2000 Einheiten pro Tag eingenommen werden (112). Bei den über 70-Jährigen werden 800 Einheiten pro Tag angeraten und ebenfalls 1500 bis 2000 Einheiten pro Tag um optimal mit Vitamin D versorgt zu sein (112).

Das Institute of Medicine (IOM) in den U.S.A. orientierte sich an diesen Mindestwerten als Recommended Dietary Allowance (RDA-) Wert. RDA-Wert kann ins deutsche als Begriff der „empfohlene Tagesdosis“ übersetzt werden. Also ein wissenschaftlich erforschter Wert, der die Menge an Nährstoffen darstellt, die empfohlen werden für eine ausreichende

Versorgung. Die RDA-Werte des IOM lauten wie folgt: 0-12 Monate alte Säuglinge 400 Einheiten pro Tag, 1-70 Jahre alte Menschen 600 Einheiten pro Tag und über 70-Jährige 800 Einheiten pro Tag (174).

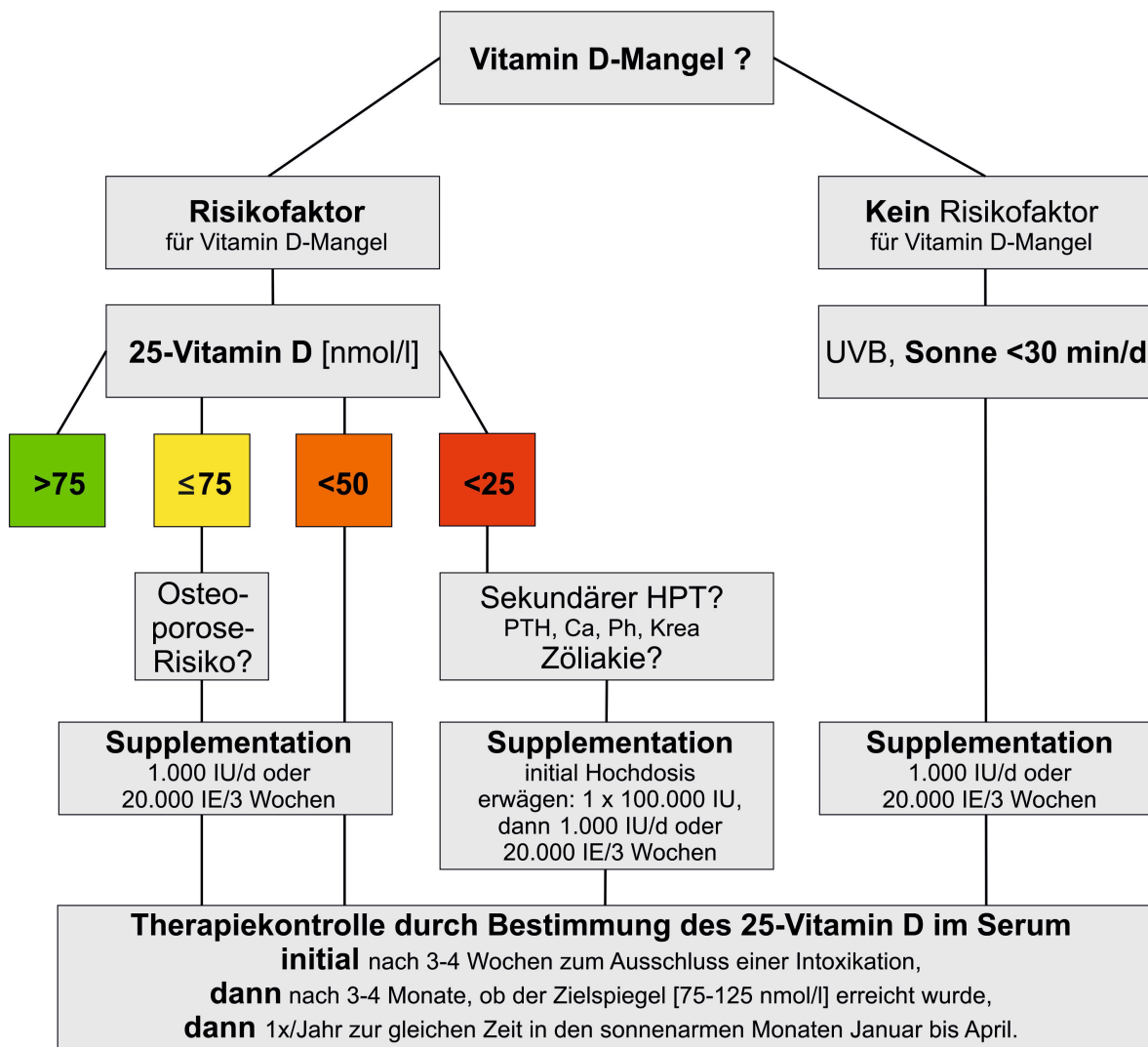


Abbildung 15: Zu sehen ist ein Diagramm, aus unserer Arbeitsgruppe, welches dabei helfen soll, wann und wie mit Vitamin D substituiert werden kann.

HPT = Hyperparathyreoidismus; Ca = Kalzium; Ph = Phosphat; Krea = Kreatinin (23)

Der Dachverband der Osteologie, der DVO, schrieb bereits in seiner Leitlinie aus dem Jahre 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen, zum Thema Vitamin D, dass bei einer geringen Sonnenbestrahlung Vitamin substituiert werden solle (175). Dabei sollen 30 Minuten Sonnenbestrahlung pro Tag auf die Arme und das Gesicht sollen dabei einem schweren Vitamin D-Mangel ausreichend vorbeugen. Falls eben diese Sonnenexposition nicht erreicht werden kann, sollten 800-2000 Einheiten Vitamin D3 am Tag, oder eine äquivalente Dosis, z.B. 20 000 Einheiten alle drei Wochen

eingegenommen werden (siehe Abbildung 15). Dabei rät die DVO von einer Supplementierung von Vitamin D bei Serumwerten von über 50 nmol/l und ohne herausragendes Fraktur- oder Sturzrisiko, ab. Darüber hinaus empfiehlt die DVO keine gezielte Vitamin D-Supplementierung und generelle Messung der Vitamin D-Serumwerten. Eine pauschale Vitamin D-Therapie im Risiko wird als ausreichend erachtet. In Einzelfällen sollten aber Vitamin D-Kontrollen vor und während einer Substitution erwogen werden. Für diese Einzelfälle wurden vor allem Altenheimbewohner, stark verhäufte Menschen, Niereninsuffiziente oder gastrointestinal erkrankten Patienten oder andere Beobachtungen, die auf einen Vitamin D-Mangel hinweisen könnten, ausgegeben (175).

In der Leitlinie von 2014 wird für Risikopatienten die Gabe einer täglichen Dosis von 800-1000 Einheiten Vitamin D₃ empfohlen (172). Zu den Risikopatienten gehören jene, welche ein hohes Sturz- und oder Frakturrisiko haben und nur einer geringen Sonnenbestrahlung ausgesetzt sind (172). Von einer einmaligen Hochdosistherapie, wie z.B. mit 500000 Einheiten, wird abgeraten, da die Möglichkeit einer biphasischen Wirkung besteht, welche sich in einem erhöhtem Sturz- und Frakturrisiko zeigte (176).

4.8 Vorgehen bei Vitamin D-Mangel

Zuerst sollte geklärt werden, ob Risikofaktoren für einen Vitamin D-Mangel bestehen (siehe Tabelle 01). Falls dies nicht der Fall ist und die Sonnenbestrahlung weniger als 30 Minuten pro Tag beträgt, wäre eine tägliche Supplementation von 1000 Einheiten angeraten, bzw. 20000 Einheiten alle 3 Wochen (23,174). Das gleiche Supplementationsschema wird angeraten, falls Risikofaktoren bestehen und der 25-Vitamin D-Serumwert <50 nmol/l liegt. Sofern der 25-Vitamin D-Wert ≤ 75 nmol/l ist und ein Osteoporoserisiko besteht, wird man ebenfalls empfehlen 1000 Einheiten pro Tag, bzw. 20000 Einheiten alle 3 Wochen, einzunehmen. Bei 25-Vitamin D-Serumwerten <25 nmol/l sollte abgeklärt werden, ob eine Osteomalazie vorliegt. Dafür sollten Calcium-, Phosphat-, Kreatininwerte, das Parathormon und die alkalische Phosphatase bestimmt werden. Bei entsprechender Klinik sollte auch an eine Zöliakie gedacht werden (23). Bei schwerem Vitamin D-Mangel kann erwogen werden, eine initiale Hochdosis von 100000 Einheiten zu verabreichen und dann mit den täglichen 1000 Einheiten bzw. 20000 alle 3 Wochen fortzuführen (23).

Darüber hinaus ist auch eine Empfehlung für die Therapiekontrolle gezeigt. Dabei wird angeraten nach 3-4 Wochen nach Beginn der Vitamin D-Therapie einen 25-Vitamin D-Wert zu bestimmen, um so eine eventuelle Intoxikation zu erkennen, danach kann nach 3-4 Monaten kontrolliert werden, ob der Zielspiegel von über 75 nmol/l erreicht wurde (23). Wenn dies der Fall ist, reicht eine Kontrolle pro Jahr aus, bevorzugt in den sonnenarmen Monaten zwischen Januar und April (23).

4.9 Substitution in speziellen Fällen

Schwangere Frauen, die einen 25-Vitamin D-Mangel aufweisen, wird empfohlen 1000-2000 Einheiten pro Tag einzunehmen (112). Bei Schwangeren erhöht sich sowohl die Absorption von Calcium im Dünndarm als auch dessen Verbrauch durch den Fötus (177). Hierfür produziert die Mutter in ihren Nieren und ihrer Plazenta vermehrt 1,25-(OH)²-Vitamin D₃ (112). Das freie 1,25 D unterstützt dabei die Calcium-Absorption, um so dem Fötus die ungestörte Skelettbildung zu ermöglichen (112). Allerdings kann ein Vitamin D-Mangel während der Schwangerschaft auftreten, welcher, neben dem Risiko einer gestörten Skelettbildung des Fötus sogar auch in einer Präeklampsie, oder einem Kaiserschnitt enden kann (178,179).

Bei der Vitamin D-Supplementation der Schwangeren sollte aber darauf geachtet werden, dass während einer Schwangerschaft über die Nieren vermehrt Calcium ausgeschieden wird. Dieses kann durch Vitamin D-Gabe verstärkt werden. Angeraten wird daher die Kontrolle der Calcium-Ausscheidung mit dem Urin (112).

Beim sekundären Hyperparathyreoidismus ist der Parathormonspiegel erhöht, was zur Folge hat, dass das Calcium aus dem Knochen freigesetzt wird. Dadurch nimmt die Knochendichte ab und es kommt zu einem Calciumverlust im Körper. Mögliche Ursachen für einen sekundären Hyperparathyreoidismus können zum Beispiel eine verminderte Calcium Aufnahme, ein Vitamin D-Mangel, die Zöliakie und eine Niereninsuffizienz sein. Ein Teil der Therapie besteht in der Vitamin D-Gabe. Dabei muss man bedenken, dass die Vitamin D-Supplementation in Verbindung mit der Normalisierung des Parathormonspiegels die Knochenresorption verhindern kann (180). Aufgrund der nun folgenden ausgiebigen Knochenmineralisierung kann es zu einem vermehrten Calciumverbrauch und infolgedessen zu einer Hypocalciämie kommen, vergleichbar mit einem Syndrom des hungrigen Knochens (hungry bone syndrome) (180). In diesem Fall ist es daher ratsam neben Vitamin D auch Calcium zu substituieren. Allerdings sollte darauf

geachtet werden, dass eine dauerhafte Supplementation in Verbindung mit gleichzeitiger Vitamin D-Gabe nicht ratsam ist, da es, wie vorher beschrieben, zu kardiovaskulären Risiken und Nierensteinen führen kann (181). Daher sollte die Calciumtherapie auf 2-4 Wochen beschränkt werden und dann auf eine calciumreiche Ernährung geachtet werden (181).

4.10 Überdosierung und Toxizität von Vitamin D

Bisher gibt es noch keine eindeutig geklärte toxische Dosis für Vitamin D (23,182,183). Vitamin D wird nicht nur in der Leber, sondern auch im Fettgewebe gespeichert, daher kann der Körper große Mengen aufnehmen, bevor es zu toxischen Schäden durch Vitamin D kommen kann (182,183). Erst nach dieser Aufsättigung sind Serumwerte von >375 nmol/l möglich (182,183). Es wird beschrieben, dass schädliche Wirkungen, erhöhte Morbidität und Mortalität, von Vitamin D, vor allem die Hyperkalziämie, bereits ab Serumwerten von 125 nmol/l auftreten können (23,182). Die IOM gibt eine maximal Dosis von 4000 Einheiten pro Tag für gesunde über 9-Jährige Patienten an (183). Eine regelmäßige Serumkontrolle wie oben beschrieben, sowie eine Aufklärung der Patienten sollte eingehalten werden. Eine Intoxikation durch übermäßige Sonnenbestrahlung bzw. UV-Bestrahlung ist nicht möglich, da wir in der Einleitung beschrieben übermäßige Mengen an Vitamin D inaktiviert werden.

4.11 Fehler bei der Diagnostik

Darüber hinaus kann es vorkommen, dass eine Vitamin D-Unterversorgung fehldiagnostiziert oder übersehen wird. Man sollte daher darauf achten, dass ein ausreichender Calciumwert einen Vitamin D-Mangel nicht ausschließt (9). Allerdings kann es auch passieren, dass Personen mit einem Vitamin D-Mangel einen ausreichenden beziehungsweise zu hohen $1,25\text{-(OH)}^2\text{-Vitamin D}_3$ -Spiegel haben, da verstärkt PTH ausgeschüttet und so renal die Produktion von $1,25\text{D}$ erhöht wird (9).

5 Zusammenfassung

Durch UV-Strahlung ist unser Körper in der Lage aus 7-Dehydrocholesterol das Prävitamin D₃ zu bilden, welches in der Haut weiter zu Cholecalciferol umgewandelt wird. In der Leber wird mittels der 25-Hydroxylase das Cholecalciferol zu 25-(OH)-Vitamin D₃ verarbeitet, um dann in der Niere über die 1 α -Hydroxylase zu 1,25-(OH)²-Vitamin D₃ hydroxyliert zu werden.

Aufgrund der in kernhaltigen Zellen ubiquitär vorkommenden Vitamin D-Rezeptoren, nimmt das Vitamin D einen hohen Stellenwert in der Aufrechterhaltung des Gleichgewichtszustandes des Körpers ein. Circa 3 % des humanen Genoms sind Vitamin D reguliert.

Um eine ausreichende Vitamin D-Versorgung zu erlangen wird empfohlen sich 30 min pro Tag dem Sonnenlicht auszusetzen. Aus mehreren Gründen ist dies in Norddeutschland nicht so einfach. Zum einen verhindern die schlechten Wetterverhältnisse häufig ein ausreichendes Sonnenbaden; zum anderen erschweren auch der heutige Lebensstil und die konsequente, sinnvolle Verwendung von Sonnenschutzprodukten sowie die Arbeitsgewohnheiten die Vitamin D-Produktion. Insbesondere auch ältere Menschen, die durch ihre herabgesetzte Produktion in der Haut schon benachteiligt sind, verbringen ihre Zeit vorwiegend drinnen.

Um die Frage nach einem Vitamin D-Mangel in Norddeutschland beantworten zu können wurden retrospektiv über 98000 25-Vit D-Spiegel über einen Zeitraum von 2008-2011 untersucht. Die Daten wurden dabei nach Alter, Geschlecht, Jahreszeit, ambulant oder stationär behandelt und nach privat oder gesetzlich Krankenversichertenstatus ausgewertet. Um die Vitamin D-Messwerte klassifizieren zu können wurde eine bereits etablierte Einteilung verwendet. Diese teilt die Messwerte in schweren Vitamin D-Mangel unter 25 nmol/l, Vitamin D-Mangel unter 50 nmol/l, insuffiziente Vitamin D-Versorgung unter 75 nmol/l und optimale Versorgung über 75 nmol/l ein. Die Messungen wurden mittels kompetitiver Chemilumineszenz Immunoassay durch ein akkreditiertes medizinisches Labor durchgeführt.

Zusammengefasst zeigte sich, dass in allen Altersgruppen bei Männern wie bei Frauen, eine Vitamin D-Unterversorgung in Norddeutschland besteht. Besonders die sich in stationärer Behandlung befindlichen Patienten und Patientinnen waren ausschließlich Vitamin D unterversorgt. Darüber hinaus stellte sich heraus, dass vor allem in den sonnenarmen Monaten geringe Vitamin D-Spiegel zu finden waren. So konnte ein

schwerer Vitamin D-Mangel bei mehr als 30 % der Patienten und Patientinnen in den Monaten Januar bis April gezeigt werden.

Ferner konnte festgestellt werden, dass die Anforderung für die Bestimmung von Vitamin D-Serumwerten über das ganze Jahr fast gleich verteilt gestellt worden waren. Es empfiehlt sich Patienten mit erhöhtem Risiko für einen Vitamin D-Mangel einen Serumwert einmal im Jahr abzunehmen. Sinnvoll wäre es in den Monaten Januar bis April, da so ein schwerer Mangel erkannt und frühzeitig oder auch präventiv behandelt werden könnte.

6 Literaturverzeichnis

1. Grijns G. Over polyneuritis gallinarum. Vol. 41. Geneesk Tijdschr v Nederl Indië; 1901. 108 p.
2. Hopkins FG. The analyst and the medical man. Vol. 31-40. Royal Society of Chemistry; 1915. 1 p.
3. Masri OA, Chalhoub JM, Sharara AI. Role of vitamins in gastrointestinal diseases. World J Gastroenterol. 2015 May 7;21(17):5191–209.
4. Russo I, Caroppo F, Alaibac M. Vitamins and Melanoma. Cancers (Basel). 2015;7(3):1371–87.
5. Combs GF. The Vitamins - Fundamental aspects in nutrition and health. 4 ed. Academic Press; 2012. 1 p.
6. Funk C. The Vitamines. Wentworth Press; 1922. 1 p.
7. Hopkins FG. Feeding experiments illustrating the importance of accessory factors in normal dietaries. J Physiol (Lond). 1912 Jul 15;44(5-6):425–60.
8. Holick MF, Frommer JE, McNeill SC, Richtand NM, Henley JW, Potts JT. Photometabolism of 7-dehydrocholesterol to previtamin D3 in skin. Biochem Biophys Res Commun. 1977 May 9;76(1):107–14.
9. Holick MFM. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. Am J Clin Nutr. 2004 Feb 29;79(3):362–71.
10. Velluz L, Amiard G, Petit A. * Le Precalciferol-ses Relations Dequilibre avec le Calciferol. Bulletin de la Societe Chimique de France; 1949. 7 p.
11. Holick MF. Phylogenetic and evolutionary aspects of vitamin D from phytoplankton to humans. Vertebrate endocrinology: fundamentals and biomedical implications; 1989. 37 p.
12. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. J Cell Biochem. 2003 Feb 1;88(2):296–307.
13. Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2002 Feb 1;9(1):87.
14. Tsiaras WGW, Weinstock MAM. Factors influencing vitamin D status. Acta Derm Venereol. 2011 Feb 28;91(2):115–24.

15. Holick MFM, Tian XQX, Allen MM. Evolutionary importance for the membrane enhancement of the production of vitamin D₃ in the skin of poikilothermic animals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Apr 10;92(8):3124–6.
16. Pathak MA, Fanselow DL. Photobiology of melanin pigmentation: dose/response of skin to sunlight and its contents. *J Am Acad Dermatol*. 1983 Nov;9(5):724–33.
17. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 1995 Mar;61(3 Suppl):638S–645S.
18. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1987 Jun;64(6):1165–8.
19. Kramer J, Diehl A, Lehnert H. Epidemiologische Untersuchung zur Häufigkeit eines Vitamin-D-Mangels in Norddeutschland. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2014 Mar;139(10):470–5.
20. Holick MF. Photobiology of vitamin D. 1st ed. Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, editors. *Vitamin D*; 1997. 7 p.
21. Anderson PH, May BK, Morris HA. Vitamin D metabolism: new concepts and clinical implications. *Clin Biochem Rev*. 2003;24(1):13–26.
22. Lo CWC, Paris PWP, Clemens TLT, Nolan JJ, Holick MFM. Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. *Am J Clin Nutr*. 1985 Sep 30;42(4):644–9.
23. Kramer J. Vitamin-D-Substitution: immer notwendig? *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2016 Feb 1;1661–6.
24. Adams JS, Clemens TL, Parrish JA, Holick MF. Vitamin-D synthesis and metabolism after ultraviolet irradiation of normal and vitamin-D-deficient subjects. *N Engl J Med*. 1982 Mar 25;306(12):722–5.
25. Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J, et al. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine*. 2008 Feb;33(1):90–4.
26. Gascon-Barré M. The vitamin D 25-hydroxylase. 1st ed. Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, editors. *Vitamin D*; 1997. 15 p.
27. Theodoropoulos C, Demers C, Petit J-L, Gascon-Barre M. High sensitivity of rat hepatic vitamin D₃-25 hydroxylase CYP27A to 1,25-dihydroxyvitamin D₃ administration. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003 Jan;284(1):E138–47.
28. Hollis BW, Pittard WB, Reinhardt TA. Relationships among vitamin D, 25-hydroxyvitamin D, and vitamin D-binding protein concentrations in the plasma

- and milk of human subjects. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1986 Jan;62(1):41–4.
29. Cooke NE, McLeod JF, Wang XK, Ray K. Vitamin D binding protein: genomic structure, functional domains, and mRNA expression in tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1991;40(4-6):787–93.
 30. Mason RS, Posen S. Some problems associated with assay of 25-hydroxycalciferol in human serum. *Clinical Chemistry*. 1977 May;23(5):806–10.
 31. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev*. 1998 Sep 30;78(4):1193–231.
 32. Fraser DR, Kodicek E. Unique Biosynthesis by Kidney of a Biologically Active Vitamin D Metabolite. *Nature*. Nature Publishing Group; 1970 Nov 21;228(5273):764–6.
 33. Zehnder D, Bland R, Walker EA, Bradwell AR, Howie AJ, Hewison M, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in the human kidney. *J Am Soc Nephrol*. 1999 Dec;10(12):2465–73.
 34. Reichrath J, Zouboulis CC, Vogt T, Holick MF. Targeting the vitamin D endocrine system (VDES) for the management of inflammatory and malignant skin diseases: An historical view and outlook. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016 Jul 22.
 35. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001 Feb;86(2):888–94.
 36. Hendrix I, Morris HA, May BK. Tissue-specific distribution and regulation of CYP1. *Bone*; 2000. 1 p.
 37. Ishida M, Bulos B, Takamoto S, Sacktor B. Hydroxylation of 25-hydroxyvitamin D3 by renal mitochondria from rats of different ages. *Endocrinology*. 1987 Aug;121(2):443–8.
 38. Gao XH, Dwivedi PP, Choe S, Alba F, Morris HA, Omdahl JL, et al. Basal and parathyroid hormone induced expression of the human 25-hydroxyvitamin D 1alpha-hydroxylase gene promoter in kidney AOK-B50 cells: role of Sp1, Ets and CCAAT box protein binding sites. *Int J Biochem Cell Biol*. 2002 Aug; 34(8):921–30.
 39. Murayama A, Takeyama K-I, Kitanaka S, Kodera Y, Hosoya T, Kato S. The Promoter of the Human 25-Hydroxyvitamin D31 α -Hydroxylase Gene Confers Positive and Negative Responsiveness to PTH, Calcitonin, and 1 α ,25(OH)2D3. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998 Aug;249(1):11–6.

40. Portale AA, Miller WL. Human 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase: cloning, mutations, and gene expression. *Pediatr Nephrol*. 2000 Jul;14(7):620–5.
41. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2007 Jul 19;357(3):266–81.
42. Adams JS, Hewison M. Update in Vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010 Feb;95(2):471–8.
43. Miyamoto Y, Shinki T, Yamamoto K, Ohyama Y, Iwasaki H, Hosotani R, et al. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3-24-hydroxylase (CYP24) hydroxylates the carbon at the end of the side chain (C-26) of the C-24-fluorinated analog of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Journal of Biological Chemistry*. 1997 May 30;272(22):14115–9.
44. Kumar R. Metabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Physiol Rev*. 1984 Apr;64(2):478–504.
45. Hahn CN, Kerry DM, Omdahl JL, May BK. Identification of a vitamin D responsive element in the promoter of the rat cytochrome P450(24) gene. *Nucleic Acids Res*. 1994 Jun 25;22(12):2410–6.
46. Parfitt AM. Vitamin D and the pathogenesis of rickets and osteomalacia. 1st ed. Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, editors. *Vitamin D*; 1997. 18 p.
47. Darwish HM, DeLuca HF. Analysis of binding of the 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor to positive and negative vitamin D response elements. *Arch Biochem Biophys*. 1996 Oct 15;334(2):223–34.
48. DeLuca HF. Active compounds. Sebrell WH, Harris RS, editors. *The Vitamins. Chemistry, Physiology, Pathology, Methods*; 1971. 10 p.
49. Hosomi J, Hosoi J, Abe E, Suda T, Kuroki T. Regulation of terminal differentiation of cultured mouse epidermal cells by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinology*. 1983 Dec;113(6):1950–7.
50. Cali JJ, Russell DW. Characterization of human sterol 27-hydroxylase. A mitochondrial cytochrome P-450 that catalyzes multiple oxidation reaction in bile acid biosynthesis. *Journal of Biological Chemistry*. 1991 Apr 25;266(12):7774–8.
51. Provvedini DM, Rulot CM, Sobol RE, Tsoukas CD, Manolagas SC. 1alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 receptors in human thymic and tonsillar lymphocytes. *J Bone Miner Res*. 1987 May 31;2(3):239–47.
52. Holick MF, Schnoes HK, DeLuca HF, Gray RW, Boyle IT, Suda T. Isolation and identification of 24,25-dihydroxycholecalciferol, a metabolite of vitamin D made in the kidney. *Biochemistry*. 1972 Nov 7;11(23):4251–5.

53. DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *Faseb J*. 2001 Dec;15(14):2579–85.
54. Holick MF. Evidence-based D-bate on health benefits of vitamin D revisited. *dermatoendocrinology*. 2012 Apr 1;4(2):183–90.
55. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *The American journal of clinical nutrition*. 2010 May; 91(5):1255–60.
56. Wang T-T, Dabbas B, Laperriere D, Bitton AJ, Soualhine H, Tavera-Mendoza LE, et al. Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease. *J Biol Chem*. 2010 Jan 22;285(4):2227–31.
57. Leikina E, Delanoe-Ayari H, Melikov K, Cho M-S, Chen A, Waring AJ, et al. Carbohydrate-binding molecules inhibit viral fusion and entry by crosslinking membrane glycoproteins. *Nat Immunol*. 2005 Oct;6(10):995–1001.
58. Chong KT, Thangavel RR, Tang X. Enhanced expression of murine beta-defensins (MBD-1, -2, -3, and -4) in upper and lower airway mucosa of influenza virus infected mice. *Virology*. 2008 Oct 10;380(1):136–43.
59. Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and IL-2 Combine to Inhibit T Cell Production of Inflammatory Cytokines and Promote Development of Regulatory T Cells Expressing CTLA-4 and FoxP3. *The Journal of Immunology*. American Association of Immunologists; 2009 Oct 20;183(9):5458–67.
60. Stubbs JR, Idiculla A, Slusser J, Menard R, Quarles LD. Cholecalciferol supplementation alters calcitriol-responsive monocyte proteins and decreases inflammatory cytokines in ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010 Feb;21(2):353–61.
61. Sato M, Hosoya M, Wright PF. Differences in serum cytokine levels between influenza virus A and B infections in children. *Cytokine*. 2009 Jul;47(1):65–8.
62. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest*. 2005 Dec;128(6):3792–8.
63. Damera G, Fogle HW, Lim P, Goncharova EA, Zhao H, Banerjee A, et al. Vitamin D inhibits growth of human airway smooth muscle cells through growth factor-induced phosphorylation of retinoblastoma protein and checkpoint kinase 1. *British Journal of Pharmacology*. Blackwell Publishing Ltd; 2009;158(6):1429–41.

64. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS ONE*. 2010;5(6):e11088.
65. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017 Feb 15;356:i6583.
66. Vieth R. How to optimize vitamin D supplementation to prevent cancer, based on cellular adaptation and hydroxylase enzymology. *Anticancer Res*. 2009 Sep;29(9):3675–84.
67. Vieth R, McCarten K, Norwich KH. Role of 25-hydroxyvitamin D₃ dose in determining rat 1,25-dihydroxyvitamin D₃ production. *Am J Physiol*. 1990 May;258(5 Pt 1):E780–9.
68. Yang S, Smith C, Prah JM, Luo X, DeLuca HF. Vitamin D deficiency suppresses cell-mediated immunity in vivo. *Arch Biochem Biophys*. 1993 May 15;303(1):98–106.
69. Yang S, Smith C, DeLuca HF. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and 19-nor-1 α ,25-dihydroxyvitamin 32 suppress immunoglobulin production and thymic lymphocyte proliferation in vivo. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 1993 Nov;1158(3):279–86.
70. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Jul 23;93(15):7861–4.
71. Renno T, Krakowski M, Piccirillo C, Lin JY, Owens T. TNF- α expression by resident microglia and infiltrating leukocytes in the central nervous system of mice with experimental allergic encephalomyelitis. Regulation by Th1 cytokines. *The Journal of Immunology*. American Association of Immunologists; 1995 Jan 15;154(2):944–53.
72. Branisteanu DD, Waer M, Sobis H, Marcelis S, Vandeputte M, Bouillon R. Prevention of murine experimental allergic encephalomyelitis: cooperative effects of cyclosporine and 1 α , 25-(OH)₂D₃. *J Neuroimmunol*. 1995 Sep; 61(2):151–60.
73. Lemire JM. Immunomodulatory role of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *J Cell Biochem*. 1992 May;49(1):26–31.
74. Cantorna MT, Woodward WD, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a positive regulator for the two anti-encephalitogenic cytokines TGF- β 1 and IL-4. *J Immunol*. 1998 Jun 1;160(11):5314–9.

75. Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr.* 2000 Nov;130(11):2648–52.
76. Mathieu C, Laureys J, Sobis H, Vandeputte M, Waer M, Bouillon R. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 prevents insulinitis in NOD mice. *Diabetes.* 1992 Nov;41(11):1491–5.
77. Stumpf WE, Sar M, DeLuca HF. Sites of action of 1,25(OH)₂ vitamin D3 identified by thaw-mount autoradiography. Cohn DV, Talmage RV, Matthews JL, editors. *Hormonal control of calcium metabolism*; 1981. 8 p.
78. Stumpf WE, Sar M, Reid FA, Tanaka Y, DeLuca HF. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science.* 1979 Dec 7;206(4423):1188–90.
79. Chertow BS, Sivitz WI, Baranetsky NG, Clark SA, Waite A, DeLuca HF. Cellular mechanisms of insulin release: the effects of vitamin D deficiency and repletion on rat insulin secretion. *Endocrinology.* 1983 Oct;113(4):1511–8.
80. Gregori S, Giarratana N, Smirolto S, Uskokovic M, Adorini L. A 1 α , 25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes.* 2002 May;51(5):1367–74.
81. Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia.* 1994 Jun;37(6):552–8.
82. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia.* 2008 Aug;51(8):1391–8.
83. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2000 Dec 31;358(9292):1500–3.
84. Dokoh S, Donaldson CA, Marion SL, Pike JW, Haussler MR. The ovary: a target organ for 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinology.* 1983 Jan;112(1):200–6.
85. Kwiecinski GG, Petrie GI, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 restores fertility of vitamin D-deficient female rats. *Am J Physiol.* 1989 Apr;256(4 Pt 1):E483–7.
86. Kwiecinski GG, Petrie GI, DeLuca HF. Vitamin D is necessary for reproductive functions of the male rat. *J Nutr.* 1989 May;119(5):741–4.
87. Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y, Takeda S, Sekine K, Yoshihara Y, et al. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine

- hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nat Genet.* 1997 Aug; 16(4):391–6.
88. Zhang H, Huang Z, Xiao L, Jiang X, Chen D, Wei Y. Meta-analysis of the effect of the maternal vitamin D level on the risk of spontaneous pregnancy loss. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017 Sep;138(3):242–9.
 89. O'Brien KO, Li S, Cao C, Kent T, Young BV, Queenan RA, et al. Placental CYP27B1 and CYP24A1 expression in human placental tissue and their association with maternal and neonatal calcitropic hormones. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2014 Apr;99(4):1348–56.
 90. Chan SY, Susarla R, Canovas D, Vasilopoulou E, Ohizua O, McCabe CJ, et al. Vitamin D promotes human extravillous trophoblast invasion in vitro. *Placenta.* 2015 Apr;36(4):403–9.
 91. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. Calcium and vitamin D supplements and health outcomes: a reanalysis of the Women's Health Initiative (WHI) limited-access data set. *Am J Clin Nutr.* 2011 Sep 30;94(4):1144–9.
 92. Lappe JM, Travers-Gustafson DD, Davies KMK, Recker RRR, Heaney RPR. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007 May 31;85(6):1586–91.
 93. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005 Oct 1;97(1–2):179–94.
 94. Palmer JR, Gerlovin H, Bethea TN, Bertrand KA, Holick MF, Ruiz-Narvaez EN, et al. Predicted 25-hydroxyvitamin D in relation to incidence of breast cancer in a large cohort of African American women. *Breast Cancer Res.* 2016 Aug 12;18(1):86.
 95. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health (N Y).* 2006 Jan 31;96(2):252–61.
 96. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer.* 2002 Mar 14;94(6):1867–75.
 97. Holick MF. Vitamin D: Its role in cancer prevention and treatment. *Prog Biophys Mol Biol.* 2005 Dec 31;92(1):49–59.
 98. Shokravi MT, Marcus DM, Alroy J, Egan K, Saornil MA, Albert DM. Vitamin D inhibits angiogenesis in transgenic murine retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995 Jan;36(1):83–7.

99. Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ, Mawer EB, Canfield AE. 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D(3) inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ Res.* 2000 Aug 4;87(3):214–20.
100. Fujioka T, Suzuki Y, Okamoto T, Mastushita N, Hasegawa M, Omori S. Prevention of renal cell carcinoma by active vitamin D3. *World J Surg.* 2000 Oct;24(10):1205–10.
101. Pálmer HG, González-Sancho JM, Espada J, Berciano MT, Puig I, Baulida J, et al. Vitamin D(3) promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of beta-catenin signaling. *J Cell Biol.* 2001 Jul 23;154(2):369–87.
102. Ma J, Stampfer MJ, Gann PH, Hough HL, Giovannucci E, Kelsey KT, et al. Vitamin D receptor polymorphisms, circulating vitamin D metabolites, and risk of prostate cancer in United States physicians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998 May;7(5):385–90.
103. Ruggiero M, Pacini S, Aterini S, Fallai C, Ruggiero C, Pacini P. Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with metastatic breast cancer. *Oncol Res.* 1998;10(1):43–6.
104. Hamasaki T, Inatomi H, Katoh T, Ikuyama T, Matsumoto T. Clinical and pathological significance of vitamin D receptor gene polymorphism for prostate cancer which is associated with a higher mortality in Japanese. *Endocr J.* 2001 Oct;48(5):543–9.
105. Lundin AC, Söderkvist P, Eriksson B, Bergman-Jungeström M, Wingren S. Association of breast cancer progression with a vitamin D receptor gene polymorphism. South-East Sweden Breast Cancer Group. *Cancer Res.* 1999 May 15;59(10):2332–4.
106. Moreno J, Krishnan AV, Swami S, Nonn L, Peehl DM, Feldman D. Regulation of prostaglandin metabolism by calcitriol attenuates growth stimulation in prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2005 Sep 1;65(17):7917–25.
107. Lanza-Jacoby S, Miller S, Flynn J, Gallatig K, Daskalakis C, Masferrer JL, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, prevents the development of mammary tumors in Her-2/neu mice. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003 Dec;12(12):1486–91.
108. Harris RE, Beebe-Donk J, Alshafie GA. Reduction in the risk of human breast cancer by selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. *BMC Cancer.* 2006 Jan 30;6:27.
109. Qin W, Smith C, Jensen M, Holick MF, Sauter ER. Vitamin D favorably alters the cancer promoting prostaglandin cascade. *Anticancer Res.* 2013 Sep;33(9):3861–6.

110. Walker MC, Kurumbail RG, Kiefer JR, Moreland KT, Koboldt CM, Isakson PC, et al. A three-step kinetic mechanism for selective inhibition of cyclo-oxygenase-2 by diarylheterocyclic inhibitors. *Biochem J*. 2001 Aug 1;357(Pt 3):709–18.
111. Qin W, Holick MF, Sorensen W, Walker CR, Sauter ER. Vitamin D3 Treatment Influences PGE2 and TGFβ in Normal and Increased Breast Cancer Risk Women. *Anticancer Res*. 2016 Oct;36(10):5347–53.
112. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 Jul;96(7):1911–30.
113. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int*. 2009 Feb;20(2):315–22.
114. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc*. 2007 Feb;55(2):234–9.
115. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009 Oct 1;339(oct01 1):b3692–2.
116. Hansen KE, Johnson RE, Chambers KR, Johnson MG, Lemon CC, Vo TNT, et al. Treatment of Vitamin D Insufficiency in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2015 Oct;175(10):1612–21.
117. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008 Jan 29;117(4):503–11.
118. Elamin MB, Elnour NOA, Elamin KB, Fatourehchi MM, Alkatib AA, Almandoz JP, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 Jun 30;96(7):1931–42.
119. Dong Y, Stallmann-Jorgensen IS, Pollock NK, Harris RA, Keeton D, Huang Y, et al. A 16-week randomized clinical trial of 2000 international units daily vitamin D3 supplementation in black youth: 25-hydroxyvitamin D, adiposity, and arterial stiffness. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010 Oct;95(10):4584–91.

120. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics*. 2009 Aug 31;124(3):e362–70.
121. Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet*. 1998 Aug 29;352(9129):709–10.
122. Li YC, Kong J, Wei M, Chen Z-F, Liu SQ, Cao L-P. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002 Jul;110(2):229–38.
123. Rostand SGS. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension*. 1997 Jul 31;30(2):150–6.
124. Holick MF. Biological Effects of Sunlight, Ultraviolet Radiation, Visible Light, Infrared Radiation and Vitamin D for Health. *Anticancer Res*. 2016 Mar; 36(3):1345–56.
125. Feizabad E, Hossein-Nezhad A, Maghbooli Z, Ramezani M, Hashemian R, Moattari S. Impact of air pollution on vitamin D deficiency and bone health in adolescents. *Arch Osteoporos*. 2017 Dec;12(1):34.
126. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American journal of clinical nutrition*. 2000.
127. Bouillon R, De Groot LJ, Jameson JL. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. Saunders; 2001.
128. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005 Jul;289(1):F8–28.
129. Zhou C, Assem M, Tay JC, Watkins PB, Blumberg B, Schuetz EG, et al. Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest*. 2006 Jun; 116(6):1703–12.
130. Adams JS, Hewison M. Hypercalcemia caused by granuloma-forming disorders. 6 ed. Washington, DC: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism; 2006. 3 p.
131. Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS, Reid IR. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005 Apr;90(4):2122–6.
132. Specker BL, Tsang RC, Hollis BW. Effect of race and diet on human-milk vitamin D and 25-hydroxyvitamin D. *Am J Dis Child*. 1985 Nov;139(11):1134–7.

133. Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN, Charlton PA, Calikoglu AS, Davenport ML. Nutritional rickets in African American breast-fed infants. *J Pediatr*. 2000 Aug;137(2):153–7.
134. Churchill JF. Consumption and Tuberculosis. 1875. 1 p.
135. Rucker WC, Kearny RA. Tuberculosis in Switzerland: Results of the Campaign against the Disease. *Public Health Reports (1896-1970)*. 1913;28(52):2815.
136. Manolagas SC, Provvedini DM, Tsoukas CD. Interactions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the immune system. *Mol Cell Endocrinol*. 1985 Dec;43(2-3):113–22.
137. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR. Activation of human TLR2/1 triggers a vitamin D receptor-dependent antimicrobial response. *Science*; 2006. 4 p.
138. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*. 2007 Dec 3;37(1):113–9.
139. Peller S, Stephenson CS. Skin Irritation And Cancer In The U. S. Navy. *The American Journal of the Medical Sciences*. *The American Journal of the Medical Sciences*;1937;194(3):326–33.
140. Apperly FL. The Relation of Solar Radiation to Cancer Mortality in North America. *Cancer Res*. American Association for Cancer Research; 1941 Mar 1;1(3):191–5.
141. Garland CF, Comstock GW, Garland FC, Helsing KJ, Shaw EK, Gorham ED. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet*. 1989 Nov 18;2(8673):1176–8.
142. Kurtzke JF. Geographic distribution of multiple sclerosis: An update with special reference to Europe and the Mediterranean region. *Acta Neurol Scand*. 1980 Aug;62(2):65–80.
143. McGrath J, Eyles D, Mowry B, Yolken R, Buka S. Low maternal vitamin D as a risk factor for schizophrenia: a pilot study using banked sera. *Schizophr Res*. 2003 Aug 31;63(1-2):73–8.
144. Underwood JL, DeLuca HF. Vitamin D is not directly necessary for bone growth and mineralization. *Am J Physiol*. 1984 Jun;246(6 Pt 1):E493–8.
145. Li YC, Pirro AE, Amling M, Delling G, Baron R, Bronson R, et al. Targeted ablation of the vitamin D receptor: an animal model of vitamin D-dependent rickets type II with alopecia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Sep 2;94(18):9831–5.

146. Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. EPIDOS Study Group. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996 Mar;81(3):1129–33.
147. Collum A, Elmer V. A History of nutrition. 1957.
148. Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, May J, Sinclair L, Vasquez A, et al. Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008 Jul;93(7):2716–21.
149. Malabanan AO, Turner AK, Holick MF. Severe Generalized Bone Pain and Osteoporosis in a Premenopausal Black Female: Effect of Vitamin D Replacement - ScienceDirect. *Journal of Clinical Densitometry*. 1998.
150. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc*. 2003 Dec;78(12):1463–70.
151. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005 May 11;293(18):2257–64.
152. Sujishi K, Post L. 25OH Vitamin D Total Assay – DiaSorin LIAISON [Internet]. labmed.ucsf.edu. 2009 [cited 2015 Jul 8]. Available from: <http://labmed.ucsf.edu/labmanual/db/resource/proc-25OHVitDTotal.pdf> (letzter Zugriff 21.08.2017)
153. González-Gross M, Valtueña J, Breidenassel C, Moreno LA, Ferrari M, Kersting M, et al. Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. *Br J Nutr*. 2011 Aug 17;107(05):755–64.
154. Absoud M, Cummins C, Lim MJ, Wassmer E, Shaw N. Prevalence and Predictors of Vitamin D Insufficiency in Children: A Great Britain Population Based Study. Earnest CP, editor. *PLoS ONE*. 2011 Jul 22;6(7):e22179.
155. Tolppanen A-M, Fraser A, Fraser WD, Lawlor DA. Risk factors for variation in 25-hydroxyvitamin D₃ and D₂ concentrations and vitamin D deficiency in children. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012 Mar 31;97(4):1202–10.
156. Hintzpeter B, Scheidt-Nave C, Müller MJ, Schenk L, Mensink GBM. Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. *J Nutr*. 2008 Aug;138(8):1482–90.

157. Hintzpeter B, Mensink GBM, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave C. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr.* 2008 Aug 31;62(9):1079–89.
158. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest.* American Society for Clinical Investigation; 1985 Oct 1;76(4):1536–8.
159. Thompson GR, Lewis B, Booth CC. Absorption of vitamin D3-3H in control subjects and patients with intestinal malabsorption. *J Clin Invest.* 1966 Jan;45(1):94–102.
160. Maxwell JD. Seasonal variation in vitamin D. *Proc Nutr Soc.* 1994 Nov; 53(3):533–43.
161. Thuesen B, Husemoen L, Fenger M, Jakobsen J, Schwarz P, Toft U, et al. Determinants of vitamin D status in a general population of Danish adults. *Bone.* 2012 Feb 29;50(3):605–10.
162. Andersen R, Brot C, Jakobsen J, Mejborn H, Mølgaard C, Skovgaard LT, et al. Seasonal changes in vitamin D status among Danish adolescent girls and elderly women: the influence of sun exposure and vitamin D intake. *Eur J Clin Nutr.* 2013 Feb 28;67(3):270–4.
163. Holick MF. Vitamin D: Sonne, Quellen und die “D-batte.” In: Reichrath J, Lehmann B, Spitz J, editors. *Vitamin D - Update 2012: Von der Rachitisprophylaxe zur allgemeinen Gesundheitsvorsorge.* Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle; 2012.
164. Libon F, Courtois J, Le Goff C, Lukas P, Fabregat-Cabello N, Seidel L, et al. Sunscreens block cutaneous vitamin D production with only a minimal effect on circulating 25-hydroxyvitamin D. *Arch Osteoporos.* 2017 Dec;12(1):66.
165. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009 Feb;19(2):73–8.
166. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet.* 1982 Jan 9;1(8263):74–6.
167. Powe CE, Evans MK, Wenger J, Zonderman AB, Berg AH, Nalls M, et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *N Engl J Med.* 2013 Nov 21;369(21):1991–2000.
168. Hannan MT, Litman HJ, Araujo AB, McLennan CE, McLean RR, McKinlay JB, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and bone mineral density in a racially and ethnically diverse group of men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2008 Jan;93(1):40–6.

169. Cauley JA, Lui L-Y, Ensrud KE, Zmuda JM, Stone KL, Hochberg MC, et al. Bone mineral density and the risk of incident nonspinal fractures in black and white women. *JAMA*. 2005 May 4;293(17):2102–8.
170. Engelman CD, Fingerlin TE, Langefeld CD, Hicks PJ, Rich SS, Wagenknecht LE, et al. Genetic and environmental determinants of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels in Hispanic and African Americans. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008 Sep;93(9):3381–8.
171. Bentli R, Taskapan H, Toktaş H, Ulutas O, Ozkahraman A, Comert M. Significant independent predictors of vitamin d deficiency in inpatients and outpatients of a nephrology unit. *Int J Endocrinol*. 2012 Dec 31;2013:237869–9.
172. Dachverband Osteologie eV. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen. Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. 2014 [Internet]. 2014. Available from: <http://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202014/DVO-Leitlinie%20Osteoporose%202014%20Kurzfassung%20und%20Langfassung%20Version%201a%2012%2001%202016.pdf> (letzter Zugriff 21.08.2017)
173. Wabitsch M, Koletzko B, Moß A. Vitamin-D-Versorgung im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd*. Springer-Verlag; 2011;159(8):766–74.
174. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, and Committee to review dietary reference intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press; 2011.1p.
175. Osteologie D. DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen: Langfassung. *Osteologie*. 2009;18(4):304–24.
176. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 May 12;303(18):1815–22.
177. Specker B. Vitamin D requirements during pregnancy. *The American journal of clinical nutrition*. 2004 Dec;80(6 Suppl):1740–7.
178. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr*. 2007 Feb;137(2):447–52.
179. Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF. Association between Vitamin D Deficiency and Primary Cesarean Section. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Endocrine Society; 2009 Mar;94(3):940–5.

180. Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med.* 1988 Apr;84(4):654–60.
181. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Reid IR. Calcium supplements increase risk of myocardial infarction. *J Bone Miner Res.* 2015 Feb;30(2):389–90.
182. Zittermann A, Prokop S, F Gummert J, Borgermann J. Safety Issues of Vitamin D Supplementation. *anti-cancer agents in medicinal chemist.* 2013 Jan 1;13(1):4–10.
183. Aloia JF. Clinical Review: The 2011 report on dietary reference intake for vitamin D: where do we go from here? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2011 Oct;96(10):2987–96.

7 Anhang

7.1 Tabelle 02 - Aufteilung der Vitamin D-Werte von 2008 - 2011 nach Altersdekaden der männlichen Probanden

Altersdekade in Jahren	Anzahl der Vit D-Spiegel	Mittelwert Vit D- Spiegels [nmol/l]	Standardabweichung [nmol/l]
0-9	1117	55,38	29,31
10-19	2237	48,32	29,45
20-29	1284	51,87	35,97
30-39	1699	50,93	33,84
40-49	4305	50,88	31,52
50-59	5772	51,47	31,04
60-69	7039	53,39	30,97
70-79	7391	53,87	29,48
80-89	2738	53	31,72
>90	170	48,14	31,9

7.2 Tabelle 03 - Aufteilung der Vitamin D-Werte von 2008 - 2011 nach Altersdekaden der weiblichen Probanden

Altersdekade in Jahren	Anzahl der Vit D-Spiegel	Mittelwert Vit D- Spiegels [nmol/l]	Standardabweichung [nmol/l]
0-9	1009	55,75	33,61
10-19	2578	51,02	31,5
20-29	2329	53,88	36,25
30-39	4131	51,69	32,38
40-49	8916	52,26	30,89
50-59	12154	53,13	31,12
60-69	12852	54,01	29,88
70-79	13764	51,89	29,56
80-89	5994	49,47	30,98

Altersdekade in Jahren	Anzahl der Vit D-Spiegel	Mittelwert Vit D- Spiegels [nmol/l]	Standardabweichung [nmol/l]
>90	544	48,38	32,17

7.3 Tabelle 04 - Aufteilung nach Altersdekaden der männlichen Patienten gegen den Anteil der Subgruppen schwer defizient, defizient und insuffizient

Alter des Patienten in Jahren	Anteil der Gruppe <27 nmol/l in %	Anteil der Gruppe 27,5-49,9 nmol/l in %	Anteil der Gruppe 50-75 nmol/l in %
0-9	17,37	29,19	31,15
10-19	27,27	31,11	26,87
20-29	27,57	27,88	24,69
30-39	26,07	29,13	26,96
40-49	24,92	30,62	26,16
50-59	23,49	30,73	27,41
60-69	19,63	30,4	30,87
70-79	19,69	29,71	30,17
80-89	23,16	29,44	25,35
>90	31,18	31,18	18,24

7.4 Tabelle 05 - Aufteilung nach Altersdekaden der weiblichen Patienten gegen den Anteil der Subgruppen schwer defizient, defizient und insuffizient

Alter des Patienten in Jahren	Anteil der Gruppe <27 nmol/l in %	Anteil der Gruppe 27,5-49,9 nmol/l in %	Anteil der Gruppe 50-75 nmol/l in %
0-9	17,84	30,03	30,03
10-19	25,64	29,13	26,34
20-29	24,99	27,69	25,08
30-39	24,47	28,9	27,5
40-49	22,75	28,82	29,48

Alter des Patienten in Jahren	Anteil der Gruppe <27 nmol/l in %	Anteil der Gruppe 27,5-49,9 nmol/l in %	Anteil der Gruppe 50-75 nmol/l in %
50-59	21,6	28,7	29,97
60-69	19,53	28,63	31,83
70-79	22,29	28,65	30,57
80-89	28,24	26,76	26,53
>90	33,46	21,32	26,1

7.5 Tabelle 06 - Aufteilung der Vitamin D-Spiegel nach Jahren und Monaten der männlichen Probanden

Jahr der Analyse	Monat der Analyse	Mittelwert Vit D- Spiegels [nmol/l]	Standardabweichung [nmol/l]
2008	Januar	38,933	25,763
	Februar	37,994	25,232
	März	33,383	28,154
	April	33,958	21,859
	Mai	46,671	24,408
	Juni	53,212	25,245
	Juli	56,005	26,085
	August	61,505	28,42
	September	58,686	28,414
	Oktober	44,622	25,454
	November	52,278	28,6
	Dezember	47,732	31,163

Jahr der Analyse	Monat der Analyse	Mittelwert Vit D-Spiegels [nmol/l]	Standardabweichung [nmol/l]
2009	Januar	48,464	30,897
	Februar	44,083	25,27
	März	43,123	34,686
	April	52,797	34,731
	Mai	55,004	30,399
	Juni	53,545	25,915
	Juli	66,349	30,254
	August	66,45	28,939
	September	60,719	28,812
	Oktober	59,599	27,057
	November	58,298	31,275
	Dezember	47,282	28,052
2010	Januar	46,74	29,893
	Februar	42,129	25,382
	März	42,526	27,811
	April	48,066	30,91
	Mai	58,221	32,743
	Juni	56,315	31,058
	Juli	58,44	27,344
	August	58,455	26,565
	September	54,685	29,03
	Oktober	55,842	29,507
	November	52,224	30,903
	Dezember	49,898	33,56

Jahr der Analyse	Monat der Analyse	Mittelwert Vit D-Spiegels [nmol/l]	Standardabweichung [nmol/l]
2011	Januar	53,149	33,962
	Februar	44,52	35,271
	März	49,035	38,371
	April	49,108	30,955
	Mai	57,418	35,144
	Juni	58,12	30,682
	Juli	64,449	32,747
	August	63,459	27,458
	September	60,774	28,717
	Oktober	58,381	30,474
	November	51,057	27,242
	Dezember	46,595	27,663

7.6 Tabelle 07 - Aufteilung der Vitamin D-Spiegel nach Jahren und Monaten der weiblichen Probanden

Jahr der Analyse	Monat der Analyse	Mittelwert Vit D-Spiegels [nmol/l]	Standardabweichung [nmol/l]
2008	Januar	41,257	30,67
	Februar	37,154	26,37
	März	34,652	23,19
	April	34,254	22,613
	Mai	41,878	22,933
	Juni	48,861	23,94
	Juli	51,876	26,748
	August	56,548	27,433
	September	57,162	29,935
	Oktober	44,736	24,068
	November	50,283	28,137
	Dezember	46,369	27,593
2009	Januar	49,596	31,944
	Februar	45,943	27,533
	März	45,604	28,561
	April	56,116	37,805
	Mai	55,175	31,022
	Juni	54,348	28,12
	Juli	62,594	30,315
	August	61,484	27,625
	September	58,014	28,515
	Oktober	57,015	28,478
	November	57,685	30,351
	Dezember	51,288	33,623

Jahr der Analyse	Monat der Analyse	Mittelwert Vit D-Spiegels [nmol/l]	Standardabweichung [nmol/l]
2010	Januar	50,484	31,079
	Februar	44,894	27,917
	März	46,696	29,707
	April	50,918	35,635
	Mai	56,507	32,974
	Juni	56,763	31,331
	Juli	55,431	27,719
	August	56,929	28,451
	September	52,664	28,234
	Oktober	52,654	28,305
	November	52,09	32,61
	Dezember	52,277	32,861
2011	Januar	56,016	35,1
	Februar	43,534	31,009
	März	49,618	34,472
	April	48,154	31,21
	Mai	58,884	33,744
	Juni	57,505	30,958
	Juli	61,645	30,417
	August	64,975	29,566
	September	59,012	29,322
	Oktober	56,693	27,848
	November	51,468	27,638
	Dezember	50,545	29,817

7.7 Tabelle 08 - Aufteilung nach Zeitpunkt der Analyse und Anteil an der Subgruppen schwer defizient, defizient und insuffizient der männlichen Probanden

Analysenzeitpunkt Monat	Anteil der Gruppe <27 nmol/L in %	Anteil der Gruppe 27,5-49,9 nmol/L in %	Anteil der Gruppe 50-75 nmol/L in %
Januar	29,64	30,55	22,12
Februar	37,08	29,24	21,29
März	38,27	27,41	19,87
April	30,45	31,35	22,45
Mai	16,68	32,64	29,36
Juni	14,65	31,72	33,7
Juli	9,16	27,23	35,72
August	9,19	24,79	38,64
September	12,55	28,53	35,79
Oktober	15,49	30,87	32,45
November	18,96	32,86	29,6
Dezember	27,68	32,44	24,62

7.8 Tabelle 09 - Aufteilung nach Zeitpunkt der Analyse und Anteil an den Subgruppen schwer defizient, defizient und insuffizient der weiblichen Probanden

Analysenzeitpunkt Monat	Anteil der Gruppe <27 nmol/l in %	Anteil der Gruppe 27,5-49,9 nmol/l in %	Anteil der Gruppe 50-75 nmol/l in %
Januar	27,39	27,43	24,47
Februar	36,34	27,93	22,73
März	33,37	26,96	23,59
April	31,31	27,56	24,2
Mai	20,07	29,12	28,83
Juni	16,85	29,23	33,83
Juli	13,42	26,44	35,96

Analysenzeitpunkt Monat	Anteil der Gruppe <27 nmol/l in %	Anteil der Gruppe 27,5-49,9 nmol/l in %	Anteil der Gruppe 50-75 nmol/l in %
August	10,49	26,76	37,76
September	14,48	29,31	35,2
Oktober	17,57	30,17	33,84
November	20,4	30,09	30,37
Dezember	25,32	29,9	26,71

8 Ethikantrag



Im Focus das Leben
Universität zu Lübeck

Transplantationszentrum – Med. Klinik I, Nephrologie
Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Ethikkommission der Universität zu Lübeck
Herrn Prof. Dr. H.-H. Raspe
Vorsitzender der Ethikkommission
Ratzeburger Allee 160, Haus 21
23538 Lübeck

Interdisziplinäres

Transplantationszentrum

Medizinische Klinik I, Nephrologie

Direktor: Prof. Dr. H. Lehnert

PD Dr. med. J. Kramer

Tel.: +49 (0)163 580 3834

jan.kramer@uk-sh.de

18. November 2011

Nachrichtlich: Herrn Prof. Dr. med. H. Lehnert, Direktor der Medizinischen Klinik I

Betreff: **Anzeige einer epidemiologischen Studie** im Rahmen einer Promotionsarbeit mit dem Titel: „25-Hydroxy-Vitamin D: Untersuchungen zur Versorgung in Norddeutschland“

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Raspe,

sehr geehrte Mitglieder der Ethikkommission,

wie bereits vorab per E-Mail mit Herrn Prof. Dr. Raspe abgestimmt, zeige ich hiermit eine epidemiologische Untersuchung bei der Ethikkommission an.

Wir untersuchen im Rahmen einer Doktorarbeit (cand. med. Alexandra Diehl) die Versorgung mit 25-Hydroxyvitamin D in Norddeutschland. Die Untersuchungen selbst werden im medizinischen Routinelabor LADR (Laborärztliche Arbeitsgemeinschaft für Diagnostik und Rationalisierung), Medizinisches Versorgungszentrum (MVZ) Dr. Kramer & Kollegen, Lauenburger Str. 65-67, 21502 Geesthacht unter meiner wissenschaftlichen Leitung durchgeführt. Das MVZ Dr. Kramer & Kollegen ist nach DIN EN ISO 15189 bzw. 17025 akkreditiert. Eine finanzielle Förderung der Studie besteht nicht. Ich selbst bin neben meiner Tätigkeit in oben genanntem MVZ auch wissenschaftlicher Mitarbeiter der Medizinischen Klinik I und seit meiner Habilitation im Jahr 2008 auch Mitglied des Lehrkörpers der Universität zu Lübeck.

Im Rahmen der täglichen Laborroutine des MVZ Dr. Kramer & Kollegen wird von Kolleginnen und Kollegen aus den niedergelassenen und stationären Bereich regelmäßig die Bestimmung von Vitamin D-Serum-Spiegeln angefordert. Parallel wird häufig in diesem Zusammenhang auch die Analyse von anderen Parametern, z.B. Parathormon (PTH), Kalzium und Phosphat mittels Überweisungsschein angefordert (siehe Abb. 1, links). Die eingesendeten Materialien werden in der Routine mit einem Barcode und einer 10-stelligen Nummer versehen, die allein keine Patientenidentifikation ermöglicht. Eine Zuordnung des Patienten zum Untersuchungsmaterial wird in den Routinevorgängen der elektronischen Datenverarbeitung (EDV) über den Überweisungs-/Anforderungsschein erreicht. Dieser in der Routine eines niedergelassenen Labors vorgeschriebene Überweisungsschein trägt einen Barcode mit einer Nummer, die identisch zu der Nummer auf dem Probenröhrchen ist.

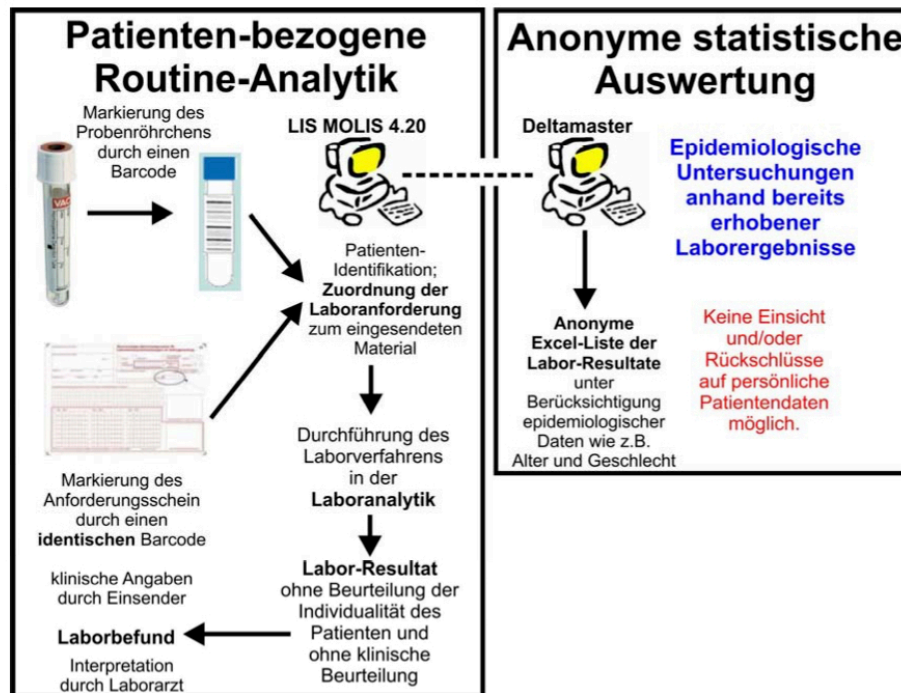


Abbildung 1: Labormedizinische Analytik und epidemiologische Datenauswertung im MVZ Dr. Kramer & Kollegen unter Beachtung des Datenschutzes des Patienten. Hierbei werden in der Routine-Analytik nur Laborverfahren durchgeführt, die im Einverständnis des Patienten auch durch den behandelnden Arzt mittels eines Überweisungsscheins angefordert wurden. Die epidemiologische statistische Auswertung der Daten erfolgt retrospektiv und anonym.

Die Laboranalytik im akkreditierten MVZ Dr. Kramer & Kollegen erfolgt unter Beachtung der für medizinische Laboratorien geltenden Richtlinien, wie z.B. den Richtlinien der Bundesärztekammer (RiliBÄK). Die Labor-Resultate werden in der Laborinformationssoftware (LIS) MOLIS 4.20 der Firma Vision4Helath unter Wahrung des geltenden Datenschutzes gemäß den geltenden Richtlinien für medizinische Laboratorien gespeichert. In Verbindung mit der laborärztlichen Interpretation und Kommentierung entsteht in der LIS der Routine-Laborbefund, der an den anfordernden Arzt/Kliniker umgehend übermittelt wird. Das Probenmaterial wird in der Routine 5-7 Arbeitstage für evtl. auftretende Nachforderungen von Analysen gekühlt aufbewahrt und dann verworfen. Bei besonderen Ergebnis-Konstellationen wird das Material in der Routine für ggfs. anstehende Folgeuntersuchungen eingefroren. Diese Routine wird im Labor unabhängig von der Promotionsarbeit durchgeführt.

Aus der LIS kann über ein Statistikprogramm (Deltamaster der Firma Bissantz) anhand einer Abfrage eine anonyme Liste in Excel-Format (Fa. Microsoft) generiert werden (Abb. 1, rechts), welche die Resultate z.B. sortiert nach Verfahrensbezeichnungen und Alter sowie Geschlecht enthält. Eine Zuordnung der anonymen Resultate anhand der Excel-Liste zu den persönlichen Patientendaten ist nicht möglich.

In der Promotionsarbeit sollen epidemiologisch die Daten, die seit dem Jahr 2005 bis aktuell erhoben wurden, analysiert werden. Eine anonyme statistische Analyse ergab, dass allein in den Jahren 2008, 2009 und 2010 über 55.000 Patientinnen und über 50.000 Patienten hinsichtlich ihres Vitamin D-Status in unserem Kollektiv untersucht wurden. Die Daten sind daher von wissenschaftlicher Relevanz. Die Bedeutung einer Vitamin D Unterversorgung insbesondere für Frakturhäufigkeit und Sturzrisiko, aber auch für zahlreiche wichtige Körperfunktionen ist durch publizierte Studien belegt. Daten für die norddeutsche Bevölkerung sind bisher nicht ausreichend verfügbar. Da es sich um eine epidemiologische Fragestellung in einer retrospektiven Studie handelt und Patientenrechte und Datenschutz zu keinem Zeitpunkt der Studie verletzt werden, ist aus meiner Sicht die vorgestellte Promotionsarbeit ethisch ohne Probleme durchführbar.

Aufgrund auch der bereits bestätigenden Auskunft von Prof. Dr. Raspe und dem hier schriftlich dargelegten Sachverhalt gehe ich daher davon aus, dass das geschilderte Promotionsprojekt unter ethischen Gesichtspunkten lediglich anzeigepflichtig ist. Dieser Anzeigepflicht möchte ich hiermit bei der Ethikkommission der Universität zu Lübeck nachkommen.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen,

PD Dr. Jan Kramer

Medizinische Klinik I

9 Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich all denjenigen meinen Dank aussprechen, ohne die die Vollendung dieser Dissertation niemals zustande gekommen wäre.

Besonders hervorzuheben ist zunächst mein Doktorvater Prof. Dr. med. Jan Kramer (Medizinische Klinik I, Universität zu Lübeck und LADR MVZ Dr. Kramer & Kollegen, Geesthacht), dem ich für die Vergabe und seine stetige Unterstützung während der Fertigstellung dieser Arbeit sehr danke. Er stand mir stets mit Rat beiseite, was für das Gelingen dieser Doktorarbeit unabdingbar war.

Ein großes Dankeschön geht auch an Alexandra Tiedtke die viele Stunden damit verbracht hatte mir die Graphenerstellung und die Datenauswertung zu erklären.

Außerdem danke ich Dr. rer. nat. Florian Diehl, Dr. med. Katrin Zimmermann und Johanna Spreitler für ihre aufmerksame Durchsicht der Arbeit sowie für ihre hilfreichen Kommentare.

Ein weiterer Dank gilt allen Freunden, die mich motiviert haben diese Arbeit zu beginnen - und vor allem auch zu Ende zu führen.

Ein besonderer Dank gilt auch Anke Beger - dafür, dass sie immer da ist und mich unterstützt, auch mit Kritik.

Nicht zuletzt bin ich meinen Eltern zutiefst dankbar dafür, dass sie mir durch ihre Unterstützung diesen außerordentlichen Lebensweg ermöglicht haben. Ohne ihr unerschütterliches Vertrauen hätte ich dieses Etappen-Ziel nicht erreichen können.

10 Lebenslauf

Persönliches

Name	Diehl
Vorname	Alexandra

Posterpräsentation

2013	„Epidemiologische Untersuchungen zur Häufigkeit eines Vitamin D-Mangels in Norddeutschland.“ Alexandra Diehl, Gerd Siegfried Wedel, Hendrik Lehnert, Jan Kramer Uni im Dialog, Universität zu Lübeck
------	--

Publikation

2014	„Epidemiologische Untersuchung zur Häufigkeit eines Vitamin D-Mangels in Norddeutschland.“ Jan Kramer, Alexandra Diehl, Hendrik Lehnert DMW 2014, Vol. 139, pp. 470-475
------	---