

Institut für Ernährungswissenschaft
Justus-Liebig-Universität Giessen

Kumulative Dissertation

**Determinanten des Vitamin-D-Status und dessen Assoziationen
mit dem Knochenstatus, dem Blutdruck und dem Serumlipidprofil
bei Senioren**

**Eine Untersuchung im Rahmen der Giessener Senioren Langzeitstudie
(GISELA)**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. oec. troph.) im Fachbereich
Agrarwissenschaft, Ökotrophologie und Umweltmanagement

vorgelegt von

M. Sc. Alexandra Jungert

Erstgutachterin: Prof. Dr. Monika Neuhäuser-Berthold

Zweitgutachter: Prof. Dr. Uwe Wenzel

Giessen 2016

Der vorliegenden Arbeit liegen die folgenden sechs Artikel zugrunde:

Studie 1

Jungert A, Spinneker A, Nagel A, Neuhäuser-Berthold M. Dietary intake and main food sources of vitamin D as a function of age, sex, vitamin D status, body composition, and income in an elderly German cohort. *Food Nutr Res* 2014; 58: 23632.

Studie 2

Jungert A, Neuhäuser-Berthold M. Sex-specific determinants of serum 25-hydroxyvitamin D₃ concentrations in an elderly German cohort: a cross-sectional study. *Nutr Metab (Lond)* 2015; 12: 2.

Studie 3

Jungert A, Neuhäuser-Berthold M. Dietary vitamin D intake is not associated with 25-hydroxyvitamin D₃ or parathyroid hormone in elderly subjects, whereas the calcium-to-phosphate ratio affects parathyroid hormone. *Nutr Res* 2013; 33: 661–667 *reproduced with permission from Elsevier*.

Studie 4

Jungert A, Neuhäuser-Berthold M. No associations of 25-hydroxycholecalciferol and parathyroid hormone concentrations with calcaneal bone characteristics in community-dwelling elderly subjects: a cross-sectional study. *J Nutr Health Aging* 2016 [Epub ahead of print] *reproduced with permission from Springer*.

Studie 5

Jungert A, Roth HJ, Neuhäuser-Berthold M. Serum 25-hydroxyvitamin D₃, parathyroid hormone and blood pressure in an elderly cohort from Germany: a cross-sectional study. *Nutr Metab (Lond)* 2012; 9: 20.

Studie 6

Jungert A, Roth HJ, Neuhäuser-Berthold M. Associations of serum 25-hydroxycholecalciferol and parathyroid hormone with serum lipids differ by sex and vitamin D status. *Public Health Nutr* 2015; 18: 1684–1691 *reproduced with permission from Cambridge University Press*.

Erklärung der Eigenleistung:

Die Literaturrecherche, die Hypothesengenerierung, die statistische Auswertung, die Interpretation der Daten, die schriftliche Niederlegung der Manuskripte und die Anfertigung der Stellungnahmen im Rahmen der *Peer-Review*-Prozesse aller sechs Artikel wurden von der Autorin dieser Arbeit eigenständig unter der Betreuung von Frau Prof. Neuhäuser-Berthold vorgenommen. Frau Prof. Neuhäuser-Berthold trägt die primäre Verantwortung für die GISELA Studie, koordinierte die Erhebungsphase und las alle sechs Artikel kritisch Korrektur. Herr Dr. Spinneker und Frau Nagel gaben kritisches Feedback zum Manuskript von Studie 1 und waren an der Datenpflege beteiligt. Herr Roth oblag die Messung der 25-Hydroxycholecalciferol- und Parathormon-Konzentration und beriet in Studie 5 und 6 hinsichtlich der Messmethode.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung	1
2 Fragestellung und Struktur der Dissertationsschrift.....	8
3 Methodik.....	11
4 Hauptergebnisse.....	15
5 Originalstudien	17
6 Übergreifende Diskussion der Ergebnisse	71
6.1 Vitamin-D-Status	71
6.2 Determinanten des Vitamin-D-Status.....	74
6.2.1 Monat der Blutentnahme als Indikator der UVB-Exposition	74
6.2.2 Parathormonkonzentration	75
6.2.3 Soziodemografische/-ökonomische Aspekte	76
6.2.4 Nährstoffzufuhr	78
6.2.5 Lebensstil.....	82
6.2.6 Körperzusammensetzung	86
6.2.7 Ausgewählte Erkrankungen und Medikamente	90
6.3 Assoziation zwischen Vitamin D und Knochenstatus	92
6.4 Assoziation zwischen Vitamin D und Blutdruck.....	99
6.5 Assoziation zwischen Vitamin D und Serumlipiden	105
7 Integrative Betrachtung der Studienergebnisse.....	111
8 Schlussbetrachtung und Ausblick	113
9 Zusammenfassung	121
10 Summary	124
11 Literaturverzeichnis.....	127
12 Anhang	161

Tabellenverzeichnis

Tab. 2.1:	Schwerpunkte der sechs Studien, die als Grundlage für die vorliegende Arbeit dienen, mit entsprechenden Publikationsverweisen.....	10
Tab. 3.1:	Erhebungsparameter der vorliegenden Arbeit.....	12
Tab. 8.1:	Mögliche Effekte ausgewählter Parameter auf die 25(OH)D ₃ -Spiegel von Senioren.....	114
Tab. 8.2:	<i>Key-Messages</i> basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.....	120
Tab. A12.1:	Vitamin-D-Status von Populationen im Überblick.....	162
Tab. A12.2:	Querschnittassoziationen zwischen dem 25(OH)D-Spiegel und verschiedenen Knochenstatusparametern.....	168
Tab. A12.3:	Querschnittassoziationen zwischen dem 25(OH)D-Spiegel und Parametern der Anthropometrie und Körperzusammensetzung.....	175
Tab. A12.4:	Querschnittassoziationen zwischen dem 25(OH)D-Spiegel und dem Blutdruck.....	183
Tab. A12.5:	Querschnittassoziationen zwischen dem 25(OH)D-Spiegel und dem Serumlipidprofil.....	188
Tab. A12.6:	Determinanten des 25(OH)D-Spiegels – Ergebnisse von Querschnittstudien, die anhand multipler Regressionsanalysen gewonnen wurden.....	194
Tab. A12.7:	Parathormonstatus von Populationen im Überblick.....	209
Tab. A12.8:	Natürlicher Vitamin-D-Gehalt ausgewählter Lebensmittel im Verhältnis zur endogenen Vitamin-D ₃ -Synthese nach Sonnenlichtexposition.....	211
Tab. A12.9:	Vitamin-D-Zufuhr von Populationen im Überblick.....	212
Tab. A12.10:	Querschnittassoziationen zwischen Vitamin-D-Zufuhr und 25(OH)D-Spiegel.....	215
Tab. A12.11:	Limitationen und Stärken der vorliegenden Arbeit.....	219

Abbildungsverzeichnis

Abb. 6.1:	Histogramm der 25-Hydroxycholecalciferol-Konzentrationen bei weiblichen und männlichen Teilnehmern der GISELA Studie.....	72
Abb. 6.2:	Hauptlebensmittelquellen für Vitamin D bei den GISELA Probanden.....	79
Abb. 6.3:	Mögliche Mechanismen, wie 1,25(OH) ₂ D das Risiko der Osteoporose beeinflusst.....	96
Abb. 6.4:	Mögliche Mechanismen, wie 1,25(OH) ₂ D das Risiko der Dyslipidämie beeinflusst.....	108
Abb. 7.1:	Modell über die Entstehung, die Aufrechterhaltung und ausgewählte Konsequenzen der Vitamin-D-Insuffizienz im Alter.....	112
Abb. A12.1:	Synthese und Abbau von 25-Hydroxycholecalciferol und 1,25-Dihydroxycholecalciferol.	161
Abb. A12.2:	Fragebogen der GISELA Studie im Erhebungsjahr 2008.	198
Abb. A12.3:	Mögliche Mechanismen, wie 1,25(OH) ₂ D das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen beeinflusst.	218

Abkürzungsverzeichnis

% FM	Relative Fettmasse
°N	Nördlicher Breitengrad
°S	Südlicher Breitengrad
1,25(OH) ₂ D	1,25-Dihydroxyvitamin D
1,25(OH) ₂ D ₃	1,25-Dihydroxycholecalciferol
25(OH)D	25-Hydroxyvitamin D
25(OH)D ₂	25-Hydroxyergocalciferol
25(OH)D ₃	25-Hydroxycholecalciferol
Abb.	Abbildung
abs. FM	Absolute Fettmasse
ACE	<i>Angiotensin converting enzyme</i>
AGE	<i>Advanced glycation end products</i>
ALP	Alkalische Phosphatase
B	Nicht-standardisierter Regressionskoeffizient
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BLS	Bundeslebensmittelschlüssel
BMC	<i>Bone mineral content</i> (Knochenmineralgehalt)
BMD	<i>Bone mineral density</i> (Knochendichte)
BMI	Body-Mass-Index
BP	<i>Blood pressure</i> (Blutdruck)
BUA	<i>Broadband ultrasound attenuation</i> (Breitbandultraschallabschwächung)
CAPI	<i>Computer-Assisted Personal Interview</i>
CARDIA	<i>Coronary Artery Risk Development in Young Adults</i>
CHD	<i>Coronary heart disease</i> (Koronare Herzerkrankung)
CHOD	Cholesterinoxidase
CKD	<i>Chronic kidney disease</i> (Chronische Nierenerkrankung)
CLIA	<i>Chemiluminescence immunoassay</i>
CPB	<i>Competitive protein-binding assay</i>
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
CVD	<i>Cardiovascular diseases</i> (Kardiovaskuläre Erkrankungen)

CYP24A1	24-Hydroxylase
CYP27B1	1 α -Hydroxylase
DBP	Vitamin-D-bindendes-Protein
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DEQAS	<i>Vitamin D External Quality Assessment Scheme</i>
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.
DISHES	<i>Diet Interview Software for Health Examination Studies</i>
DVO	Dachverband Osteologie e. V.
DXA	<i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i>
ECLIA	<i>Electrochemiluminescence immunoassay</i>
ECLIMA	<i>Electrochemiluminescence immunometric assay</i>
eGFR	<i>Estimated glomerular filtration rate</i> (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EIA	<i>Enzyme-immunoassay</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ESCEO	<i>European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis</i>
F	Frauen
FFM	Fettfreie Masse
FFQ	<i>Food-frequency questionnaire</i> (Verzehrshäufigkeitsfragebogen)
FM	Fettmasse
GI SELA	Giessener Senioren Langzeitstudie
GPO	Glycerinphosphatoxidase
H	Herbst
HDL-C	<i>High-density lipoprotein cholesterol</i>
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HOMA-IR	Homoöstatiches Modellassessment für Insulinresistenz
HPLC	<i>High-performance liquid chromatography</i>
HRT	<i>Hormone replacement therapy</i> (Hormonersatztherapie)
ICLMA	<i>Immunochemiluminometric assay</i>
IE	Internationale Einheiten
IFCC	<i>International Federation of Clinical Chemistry</i>
IFMA	<i>Immunofluorometric assay</i>
IL	Interleukin

ILMA	<i>Immunoluminometric assay</i>
IMA	<i>Immunometric assay</i>
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
IRMA	<i>Immunoradiometric assay</i>
k. A.	Keine Angaben
KM	Körpermasse
LASA	<i>Longitudinal Aging Study Amsterdam</i>
LC-MS/MS	<i>Liquid chromatography-tandem mass spectrometry</i> (Flüssigkeitschromatografie-Tandem-Massenspektrometrie)
LDL-C	<i>Low-density lipoprotein cholesterol</i>
LM	Lebensmittel
LWS	Lendenwirbelsäule
M	Männer
mAHEI	<i>Modified Alternate Healthy Eating Index</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease study</i>
MetS	Metabolisches Syndrom
MRI	Max Rubner-Institut
mVDR	Membranständiger Vitamin-D-Rezeptor
MW	Mittelwert
n	Stichprobenumfang
NF- κ B	<i>Nuclear factor-κB</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NO	Stickstoffmonoxid
nVDR	Nuklearer Vitamin-D-Rezeptor
NVS	Nationale Verzehrsstudie
P	Irrtumswahrscheinlichkeit / Signifikanzniveau
P1NP	Prokollagen Typ 1 N-terminales Propeptid
PAL	<i>Physical activity level</i> (Körperlicher Aktivitätsindex)
PAP	Phenol-4-Aminophenazon
pDXA	<i>Periphere dual-energy X-ray absorptiometry</i>
PIR	<i>Poverty-income ratio</i>
PTH	Parathormon
PXR	Pregnan-X-Rezeptor

QUS	Quantitative Ultrasonometrie
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
R ²	Bestimmtheitsmaß
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RANKL	<i>Receptor activator for nuclear factor-κB ligand</i>
RCTs	<i>Randomized controlled trials</i> (Randomisierte, kontrollierte Studien)
RIA	<i>Radioimmunoassay</i>
r _s	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
S	Sommer
S.	Seite
SI	<i>Stiffness index</i> (Steifigkeitsindex)
SM	Supplemente
SNPs	<i>Single nucleotide polymorphisms</i>
SOS	<i>Speed of sound</i> (Ultraschallgeschwindigkeit)
Tab.	Tabelle
TAG	Triacylglycerol
tb	<i>Total body</i>
TC	<i>Total cholesterol</i> (Gesamtcholesterin)
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor-α</i>
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TU	Taillenumfang
UV	Ultraviolett
VDR	Vitamin-D-Rezeptor
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VSMC	<i>Vascular smooth muscle cells</i> (glatte Gefäßmuskelzellen)
W	Winter
WHR	Waist-Hip-Ratio
β	Standardisierter Regressionskoeffizient

1 Einleitung

Vitamin D steht derzeit im Fokus des wissenschaftlichen Interesses. Ursächlich dafür sind die zahlreichen Studien, die darauf hindeuten, dass sich das Wirkungsspektrum von Vitamin D weit über die Calciumhomöostase hinaus erstreckt. Gegenstand kontroverser Diskussionen ist dabei die Frage, ob Vitamin D eine Rolle in der Pathogenese von Zivilisationskrankheiten wie Adipositas, Hypertonie und Dyslipidämie spielt.

Physiologie

Der Terminus Vitamin D wurde Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts geprägt und umfasst mehrere Verbindungen (Pilz et al. 2011, Jones 2014 S. 278f). Zu den Hauptderivaten zählen Ergocalciferol (Vitamin D₂) und Cholecalciferol (Vitamin D₃). Ergocalciferol bzw. dessen Vorstufe Ergosterol kann über Lebensmittel (LM) pflanzlicher Herkunft sowie Pilze oder Supplemente zugeführt werden (Schmid und Walther 2013). Demgegenüber kann Cholecalciferol einerseits über tierische LM bzw. Supplemente aufgenommen werden und andererseits subkutan aus 7-Dehydrocholesterol infolge einer ultravioletten Strahlenexposition im Bereich von 290–315 nm (UVB-Strahlung) gebildet werden (Jones 2014 S. 279f).

Endogen gebildetes Cholecalciferol gelangt über die Blutbahn mittels des Vitamin-D-bindenden-Proteins (DBP) zur Leber, während exogen zugeführtes Cholecalciferol bzw. Ergocalciferol im Anschluss an die intestinale Absorption mittels Chylomikronen zur Leber transportiert wird (Jones 2014 S. 280). In der Leber wird sowohl Cholecalciferol als auch Ergocalciferol einer Hydroxylierung unterzogen. Das entstandene 25-Hydroxyvitamin D¹ (25(OH)D bzw. Calcidiol) gilt im physiologischen Konzentrationsbereich als biologisch inert und besitzt eine Halbwertszeit von zwei bis drei Wochen sowie eine Blutkonzentration, die um den Faktor tausend höher liegt als die Konzentration von 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D bzw. Calcitriol) (Brannon et al. 2008, Holick 2009). Letzteres entsteht infolge einer zweiten – durch die 1 α -Hydroxylase (CYP27B1) katalysierten – Hydroxylierung in der Niere und wird als biologisch aktiver Vitamin-D-Metabolit bezeichnet (Jones 2014 S. 282). Die Halbwertszeit von 1,25(OH)₂D beträgt vier bis sechs Stunden (Holick 2009).

Liegt 1,25(OH)₂D im Überschuss vor, wird es mit Hilfe der 24-Hydroxylase (CYP24A1) zum schwach wirksamen 1 α ,24,25-Trihydroxyvitamin D umgesetzt (DeLuca 2004, St-Arnaud 2011 S. 43–46). Analog erfolgt der Abbau von 25(OH)D durch CYP24A1. Als Hauptendprodukt entsteht die Calcitronsäure, die über die Gallenflüssigkeit ausgeschieden wird (DeLuca 2004, St-Arnaud 2011 S. 43–46). Eine Abbildung (Abb.) der Synthese und Degradation der Vitamin-D₃-Metabolite findet sich im Anhang (Abb. A12.1 S. 161).

Renal gebildetes 1,25(OH)₂D erreicht seine Zielorgane über die Blutbahn und beeinflusst deren Stoffwechsel bereits in geringen Konzentrationen (Norman 2008). Darüber hinaus sind in zahlreichen extra-renalen Geweben die 1 α -Hydroxylase und die 24-Hydroxylase nachweisbar, welche die lokale Synthese und Inaktivierung von 1,25(OH)₂D ermöglichen

¹ Der Begriff „25-Hydroxyvitamin D“ umfasst 25-Hydroxycholecalciferol (25(OH)D₃) und 25-Hydroxyergocalciferol (25(OH)D₂). Sofern aus der Literatur nicht hervorgeht, ob es sich allein um 25(OH)D₃ oder 25(OH)D₂ handelt, wird die Bezeichnung 25(OH)D verwendet. Analog wird mit dem Terminus 1,25(OH)₂D verfahren.

(Brannon et al. 2008, Norman 2008). Das extra-renal gebildete $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ist für den Eigenbedarf des Gewebes bestimmt und geht unter physiologischen Bedingungen nicht in die Blutbahn über (Norman 2008, Prentice et al. 2008, Heaney 2011a).

Die renale $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Synthese orientiert sich vorrangig am Calcium- und Phosphatstoffwechsel und unterliegt einer strikten hormonellen Kontrolle v. a. über Parathormon (PTH, wirkt stimulierend) und *fibroblast growth factor-23* (wirkt hemmend) sowie einem negativen Feedbackmechanismus seitens $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (Norman 2008, Haussler et al. 2013). Demgegenüber ist die extra-renale $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Synthese primär von der Substratverfügbarkeit abhängig und wird durch Zytokine reguliert (van Driel et al. 2006, Hewison 2012). Unter insuffizienten $25(\text{OH})\text{D}$ -Serumspiegeln wird die zirkulierende $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Konzentration weitgehend konstant gehalten, während die $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Konzentration in extra-renalen Zellen sinkt (Adams und Hewison 2010).

Aufgrund der hormonähnlichen Eigenschaften, der Fähigkeit zur Eigensynthese und der chemischen Struktur, die den Steroidhormonen gleicht, verkörpert $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vielmehr ein Hormon als ein Vitamin (Norman 2008). In Form dieses Secosteroidhormons interagiert Vitamin D durch die Bindung an einen nuklearen Vitamin-D-Rezeptor (nVDR) mit zahlreichen somatischen Zellen (Norman 2008, Haussler et al. 2013). Der nVDR, welcher eine hohe Affinität und Spezifität gegenüber $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ zeigt, bildet mit dem Retinoid-X-Rezeptor ein Heterodimer, das an das *vitamin D response element* in der Promoterregion von Vitamin-D-Zielgenen bindet und so deren Transkription unter Beteiligung von Coaktivatoren bzw. Corepressoren je nach Bedarf fördert oder inhibiert (Martini und Wood 2008, Ramagopalan et al. 2010, Haussler et al. 2013). Vitamin D ist vermutlich an der Regulation der Genexpression von ca. 3 % des humanen Genoms beteiligt (Bouillon et al. 2008). Zudem ist die Bindung von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ an einen membranständigen VDR (mVDR) belegt, wodurch bspw. über die Aktivierung von Proteinkinase C oder Ionenkanälen eine Signalübertragung in Sekunden bis Minuten erfolgt (Bouillon et al. 2008, Norman und Henry 2012 S. 203). Dadurch ist $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ in der Lage, genomunabhängige Reaktionen auszulösen.

Beurteilung des Vitamin-D-Status

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit und der geringen Serumkonzentration von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sowie den endokrinen Regulationsmechanismen, die größeren Schwankungen im $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Spiegel entgegenwirken, wird die $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Konzentration nicht als Statusparameter herangezogen (Holick 2009, Heaney 2011a, *Institute of Medicine*, IOM 2011 S. 97). Stattdessen wird der Vitamin-D-Status anhand der $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegel eruiert (Seamans und Cashman 2009, Adams und Hewison 2010, Binkley et al. 2010).

Während ein $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegel $< 25\text{--}30$ nmol/L überwiegend als Indikator für das Vorliegen eines Vitamin-D-Mangels gilt, besteht hinsichtlich der Definition adäquater bzw. optimaler $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegel kein Konsens (IOM 2011 S. 487, Linseisen et al. 2011, Rizzoli et al. 2013). Angesichts der zunehmenden Kenntnisse über die extra-skelettalen Funktionen von Vitamin D sprechen sich mehrere Experten für einen Grenzwert von ≥ 75 nmol/L

(30 ng/mL) aus (Vieth 2006, Bischoff-Ferrari 2008, Baraké et al. 2010, Zittermann 2010, Holick et al. 2011). Demgegenüber befürworten die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE), das IOM und die *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis* (ESCEO) einen Cut-off-Wert von 50 nmol/L, wobei sich diese Empfehlung vorrangig auf die Bedeutung von Vitamin D im Knochenstoffwechsel stützt (IOM 2011 S. 487, DGE et al. 2013 S. 79–96, Rizzoli et al. 2013).

Ferner besteht Uneinigkeit über die Definition der Vitamin-D-Intoxikation, die sich infolge einer exzessiven Vitamin-D-Zufuhr ereignen kann. Während IOM (2011 S. 487f) und ESCEO (Rizzoli et al. 2013) ab 25(OH)D-Spiegeln > 125 nmol/L von nachteiligen Effekten (z. B. Hypercalcämie) ausgehen, setzen andere Forscher Grenzwerte im Bereich von 250–750 nmol/L an (Hathcock et al. 2007, Jones 2008).

Laut der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) beträgt die Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels (25(OH)D < 30 nmol/L) saisonübergreifend in der Allgemeinbevölkerung im Alter von 18–79 Jahren 30 %, während bei 62 bzw. 88 % der Probanden² ein Vitamin-D-Status < 50 bzw. < 75 nmol/L nachgewiesen wurde (Rabenberg et al. 2015).

Die Tabelle (Tab.) A12.1 im Anhang (S. 162–167) zeigt den Vitamin-D-Status und die Prävalenz defizitärer bzw. insuffizienter 25(OH)D-Spiegel verschiedener Länder. Ausgehend von der Literatur kann die Vitamin-D-Insuffizienz – vorrangig definiert als 25(OH)D < 50 bzw. < 75 nmol/L – als globales Phänomen bezeichnet werden, wobei ältere Menschen als Risikogruppe gelten (Hagenau et al. 2009, Mithal et al. 2009). Fraglich ist, ob selbstständig lebende Personen > 65 Jahre prinzipiell als Risikogruppe einzustufen sind oder ob sie im Sommer einen angemessenen Status erreichen.

Funktionen und Folgen bei unzureichender Versorgung

Klassischer Funktionsbereich

Darm, Knochen, Nieren und Nebenschilddrüsen repräsentieren die klassischen Zielorgane des endokrin wirkenden 1,25(OH)₂D, dessen primäre Funktion in der Calcium- und Phosphathomöostase besteht (Oudshoorn et al. 2009, Verstuyf et al. 2010). Neben einer gesteigerten intestinalen Absorption von Calcium und Phosphat fördert 1,25(OH)₂D bei insuffizienten Calciumserumspiegeln die Calciummobilisation aus dem Knochengewebe und die Reabsorption von Calcium aus dem Primärharn (DeLuca 2004).

Ein Vitamin-D-Mangel beeinträchtigt die intestinale Calciumabsorption, was einen Abfall der Calciumspiegel hervorrufen kann (Holick 2004, Oudshoorn et al. 2009). Dies stimuliert in den Nebenschilddrüsen die Synthese und Sekretion von PTH, welches an der Calcium- und Phosphathomöostase beteiligt ist und die Aktivität der renalen 1 α -Hydroxylase und folglich die Bildung von 1,25(OH)₂D fördert (Holick 2004, Heaney 2011b S. 610). Analog zu 1,25(OH)₂D verstärkt PTH die Calciummobilisation aus dem Knochen sowie die Reabsorption von Calcium aus dem Primärharn (Holick 2004). Des Weiteren fördert PTH die renale

² Begriffe wie „Probanden“, „Senioren“ und „Teilnehmer“ umfassen Frauen und Männer. Die maskuline Form wurde gewählt, um eine vereinfachte Lesbarkeit zu erzielen.

Ausscheidung von Phosphat (Holick 2004, Heaney 2011b S. 610). Ein erhöhter PTH-Spiegel, resultierend aus einer insuffizienten Vitamin-D- bzw. Calcium-Versorgung, wird als sekundär bedingter Hyperparathyreoidismus bezeichnet (Lips 2001). Defizitäre 25(OH)D-Spiegel gekoppelt mit erhöhten PTH-Spiegeln verstärken den Knochenturnover und beeinträchtigen die Knochenmineralisation (Lips 2001). Zu den klassischen Manifestationsbildern eines Vitamin-D-Mangels zählen die Rachitis im Kindesalter und die Osteomalazie im Erwachsenenalter; beide Krankheitsbilder sind durch einen minderwertig mineralisierten Knochen gekennzeichnet (Need 2006, Kream und Lichtler 2011 S. 403). Darüber hinaus werden suboptimale 25(OH)D-Konzentrationen sowie erhöhte PTH-Konzentrationen mit der Pathogenese der Osteoporose assoziiert, welche wiederum mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergeht (Dachverband Osteologie e. V., DVO 2014).

Erweiterter Funktionsbereich

Angesichts des nahezu ubiquitären Vorkommens des VDR³ sowie dem Nachweis der 1 α -Hydroxylase und der 24-Hydroxylase in zahlreichen Zelltypen wird angenommen, dass sich der Wirkungsbereich von 1,25(OH)₂D weit über die klassischen Zielorgane hinaus erstreckt (Brannon et al. 2008, Norman 2008). Besonders der extra-renalen 1,25(OH)₂D-Produktion und den sich daraus ergebenden auto-/parakrinen Funktionen von Vitamin D wird eine Bedeutung innerhalb der Immunmodulation und der Regulation des Zellzyklus auf der Ebene der Proliferation, Differenzierung und Apoptose zugesprochen (Holick 2008, Hayes 2010, Verstuyf et al. 2010). Ohne Vitamin D würden Zellen ihre Fähigkeit, angemessen auf physiologische und pathologische Reize zu reagieren, vermutlich verlieren, so Heaney (2008).

Neben den negativen Auswirkungen auf das Muskel- und Skelettsystem, wie bspw. Myopathien, Stürze und Frakturen (Bischoff-Ferrari 2008), wird ein suboptimaler Vitamin-D-Status mit der Pathogenese verschiedener Erkrankungen in Verbindung gebracht, darunter die Komponenten des Metabolischen Syndroms (MetS) – Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 und Dyslipidämie (Fraser et al. 2010, Jorde et al. 2010a,b,c, Kayaniyil et al. 2011). Des Weiteren wird ein Zusammenhang mit Krebs und Autoimmunerkrankungen diskutiert (Meeker et al. 2016). Demnach beeinträchtigt ein Vitamin-D-Mangel nicht allein die Knochengesundheit, sondern besitzt weiterreichende Konsequenzen. Das Wirkungsspektrum von Vitamin D erscheint pleiotrop (Oudshoorn et al. 2009, Verstuyf et al. 2010). Der Nachweis kausaler Zusammenhänge steht jedoch aus (IOM 2011 S. 14).

Aktuelle Studienlage

Die Frage nach der Relevanz von Vitamin D für ein gesundes Skelettsystem verkörpert eine Hauptdomäne der Vitamin-D-Forschung. Obwohl Vitamin D gemeinhin mit der Knochengesundheit assoziiert wird, sind dessen Funktionen im Knochenstoffwechsel nicht vollends aufgeklärt. Die Studienlage zu den skelettalen Effekten von Vitamin D, v. a. in Bezug auf nicht-defizitäre 25(OH)D-Spiegel ist inkonsistent. Desgleichen liefert die Literatur uneinheitliche und bisweilen konträre Ergebnisse hinsichtlich der extra-skelettalen Effekte.

³ Die Bezeichnung „VDR“ impliziert die Betrachtung des VDR losgelöst von dessen Lokalisation.

Die im Anhang befindlichen Tab. A12.2–A12.5 (S. 168–193) veranschaulichen die Inkonsistenz der derzeitigen Forschungslage mit Blick auf die Assoziationen zwischen 25(OH)D und Knochenstatus, Körperzusammensetzung, Blutdruck und Serumlipiden. Die Diversität in den Studienkollektiven, Untersuchungsmethoden und berücksichtigten Confoundern sowie das Vorliegen nicht-linearer Beziehungen könnten die heterogene Studienlage bedingen. Einige Forscher vermuten, dass die mutmaßlichen Effekte von Vitamin D vorrangig bei vitamin-D-defizitären Personen evident werden (Snijder et al. 2007, Jorde und Grimnes 2011, Sohl et al. 2015b). Inwiefern Vitamin D bei nicht-defizitären Personen gesundheitsrelevante Parameter beeinflusst, wird kontrovers diskutiert.

Unter Berücksichtigung der Studienlage von 2011 kommt die DGE in ihrer Stellungnahme zu den postulierten präventiven Effekten von Vitamin D auf diverse chronische Erkrankungen zu dem Schluss, dass allein für die präventive Wirkung von Vitamin D auf das Sturz- und Frakturrisiko von älteren Menschen eine überzeugende Evidenz besteht (Linseisen et al. 2011). Die Evidenz hinsichtlich präventiver Effekte von Vitamin D auf Hypertonie, Krebs oder Diabetes mellitus Typ 2 wurde als möglich bzw. unzureichend beurteilt. Die Adipositas und Dyslipidämie fanden in der Stellungnahme keine Berücksichtigung.

Zurückliegende Studien mit Fokus auf der Assoziation zwischen dem Vitamin-D- und Gesundheits-Status untersuchten häufig Personen mittleren Alters, ambulante Patienten, adipöse oder institutionalisierte Individuen bzw. Personen mit defizitären 25(OH)D-Spiegeln. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind wenige Studien mit ausnahmslos älteren selbstständig lebenden Personen in relativ gutem Allgemeinzustand verfügbar, die mögliche Geschlechtsunterschiede in den Assoziationen zwischen 25(OH)D und gesundheitsrelevanten Parametern berücksichtigen. Dies ist aufgrund beobachteter Geschlechtsunterschiede im Knochenstatus (Cawthon 2011), Körperfettgehalt, Blutdruck und Serumlipidprofil (Regitz-Zagrosek et al. 2006) kritisch zu bewerten. Des Öfteren wurden der Vitamin-D-Status und damit assoziierte Parameter als kategorische Variablen analysiert, was einen gewissen Informationsverlust zur Folge hat. Darüber hinaus erfolgte teilweise keine umfassende Bereinigung der jeweiligen Assoziationen um potenzielle Confounder, wie Körperzusammensetzung, Nährstoffzufuhr, Lebensstil oder Einnahme von Medikamenten. In diesem Kontext könnte speziell die PTH-Konzentration von Bedeutung sein. Diesbezüglich gilt es zu prüfen, inwiefern die beobachteten gesundheitlichen Effekte von Vitamin D über die Regulation der PTH-Konzentration vermittelt werden oder ob Vitamin D unabhängig von PTH agiert. Ferner könnte PTH selbst, unabhängig von Vitamin D, gesundheitsrelevante Effekte abseits des Knochenmetabolismus aufweisen. Gelegentlich wurden die 25(OH)D- und PTH-Konzentrationen parallel als Determinanten gesundheitsrelevanter Parameter betrachtet; eine gegenseitige Adjustierung fand jedoch nur vereinzelt statt.

Determinanten des Vitamin-D-Status

Angesichts der zunehmenden Hinweise, dass ein inadäquater Vitamin-D-Status in die Entstehung chronischer Erkrankungen involviert sein könnte, kommt der Identifizierung der

Determinanten des Vitamin-D-Status und der sich daraus ergebenden Risikogruppen eine besondere Bedeutung zu. Darauf aufbauend können Präventionsstrategien zur Vermeidung eines suboptimalen Vitamin-D-Status entwickelt werden (Hill et al. 2006). Ausgehend von Erkenntnissen früherer Studien scheinen zahlreiche modifizierbare und nicht modifizierbare Faktoren, extrinsischer bzw. intrinsischer Natur, als Einflussgrößen des Vitamin-D-Status zu fungieren: Neben der Jahreszeit, den Klimaverhältnissen, dem Breitengrad, der Hautpigmentierung und der Anwendung von UV-Schutzmaßnahmen (Review siehe Holick 2004) werden Faktoren wie PTH-Spiegel (González-Molero et al. 2011), sozioökonomischer Status (Rabenberg et al. 2015), Nährstoffzufuhr (Baraké et al. 2010), Lebensstil (Jääskeläinen et al. 2013), Körperzusammensetzung (Snijder et al. 2005), Erkrankungen (Cheng et al. 2014) und Medikamenteneinnahme (Sohl et al. 2012) als Determinanten des Vitamin-D-Status diskutiert. Die Literatur liefert jedoch kein kohärentes Bild, wie Tab. A12.6 im Anhang (S. 194–197) zeigt. Eine vorausgehende Untersuchung der Autorin, die der Frage nachging, ob Parameter der Anthropometrie und Körperzusammensetzung gleichermaßen mit dem Vitamin-D-Status assoziiert sind, bestätigte die Relevanz von PTH, Lebensstilfaktoren und Körperfettgehalt für den Vitamin-D-Status von Senioren ohne chronische Nierenerkrankung (CKD), Ödeme, Diuretika- und Hormoneinnahme (Jungert et al. 2012a). Der Monat der Blutentnahme, das Einkommen, die glomeruläre Filtrationsrate als Marker der Nierenfunktion, die Phosphorzufuhr, Erkrankungen und Medikamente wurden nicht analysiert. Eine simultane Untersuchung der o. g. potenziellen Einflussgrößen bei > 65-jährigen Personen ohne Vitamin-D-Mangel unter der Berücksichtigung möglicher Effektmifikationen seitens des Geschlechts sind der Autorin dieser Arbeit nicht bekannt.

Insbesondere die Relevanz von PTH, Einkommen, Erkrankungen, Medikamenten und alimentärem Calcium/Phosphor-Quotienten wurde selten untersucht. Letzteres ist insofern bedeutend, als eine dauerhaft insuffiziente Calciumzufuhr und/oder eine erhöhte Phosphatzufuhr die PTH-Sekretion induziert (Canalejo et al. 2010), was die renale Umwandlung von 25(OH)D zu 1,25(OH)₂D stimuliert (Lips 2001, Anderson et al. 2010). Im Umkehrschluss wird davon ausgegangen, dass eine hohe Calciumaufnahme die PTH-Sekretion und somit den metabolischen Turnover von 25(OH)D senkt (Lips 2001, Anderson et al. 2010). Inwiefern die Mineralstoffzufuhr bei älteren Menschen in relativ gutem Ernährungszustand mit der 25(OH)D- bzw. PTH-Konzentration in Beziehung steht, ist fraglich.

Vitamin-D-Zufuhr

Schätzungen zufolge sind 80–90 % der 25(OH)D-Konzentration bei selbstständig lebenden Personen auf die dermale Eigensynthese zurückzuführen (Zittermann 2010). Vor diesem Hintergrund wird postuliert, dass die alimentäre Vitamin-D-Zufuhr primär in Zeiten einer inadäquaten endogenen Vitamin-D₃-Synthese Bedeutung erlangt (Cheng et al. 2014).

Unter der Annahme einer minimalen bzw. nicht vorhandenen Sonnenlichtexposition empfiehlt das IOM altersabhängig eine tägliche Vitamin-D-Zufuhr von 15–20 µg, respektive 600–800 internationale Einheiten (IE), um einen 25(OH)D-Spiegel von 50 nmol/L zu erreichen (Ross et al. 2011). In Deutschland beträgt der kürzlich angehobene Schätzwert

für eine angemessene Vitamin-D-Zufuhr für Kinder und Jugendliche, junge Erwachsene sowie ältere Menschen 20 µg pro Tag, um bei fehlender endogener Vitamin-D₃-Synthese einen 25(OH)D-Spiegel von 50 nmol/L sicherzustellen (DGE et al. 2013 S. 79).

Das Spektrum der vitamin-D-liefernden LM ist begrenzt. Zu den vitamin-D-reichen LM zählen fettreiche Fischarten, gefolgt von Innereien, Eigelb und diversen Speisepilzen (Calvo et al. 2005, Chen et al. 2007, DGE et al. 2013 S. 86). Zwar ist der Vitamin-D-Gehalt dieser LM vergleichsweise hoch, jedoch ist fraglich, ob – angesichts des quantitativen Verzehrs – diese LM bedeutend zur Vitamin-D-Zufuhr v. a. bei älteren Menschen beitragen und ob die Bedeutung der LM-Gruppen für die Vitamin-D-Zufuhr in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index (BMI), Vitamin-D-Status und Einkommen divergiert.

Grundsätzlich zeigen sowohl nationale (Max Rubner-Institut, MRI 2008) als auch internationale (Troesch et al. 2012) Verzehrdaten, dass eine Vitamin-D-Zufuhr von 20 µg/d kaum über die übliche Ernährung zu realisieren ist, weshalb häufig die Einnahme von Supplementen empfohlen wird. Da sich der Referenzwert von 20 µg/d auf Zeiten einer unzureichenden endogenen Vitamin-D₃-Synthese bezieht, gilt es zu klären, welche Bedeutung der alimentären bzw. supplementären Vitamin-D-Zufuhr im Sommer zukommt. Ferner liegt angesichts des fettlöslichen Charakters von Vitamin D und der beschriebenen negativen Assoziation zwischen Körperfettgehalt und 25(OH)D-Spiegel (Jungert et al. 2012a) die Vermutung nahe, dass die Vitamin-D-Zufuhr den 25(OH)D-Spiegel von Personen mit und ohne Übergewicht nicht gleichermaßen beeinflusst.

„Risikogruppe“ ältere Menschen

Obwohl ältere Menschen aufgrund der häufig zu konstatierenden suboptimalen Vitamin-D-Zufuhr, Sonnenlichtexposition und endogenen Vitamin-D₃-Synthese prädestiniert sind für die Entwicklung eines Vitamin-D-Mangels (Hayes 2010), liegen bislang wenige nationale Daten über diese Bevölkerungsgruppe vor.

Im Jahr 2013 betrug der Anteil der ≥ 65-Jährigen an der deutschen Bevölkerung 21 %; nach den Berechnungen des Statistischen Bundesamtes (2015 S. 46) wird dieser Anteil im Jahr 2040 auf 30 % anwachsen. Der demografische Wandel stellt die Gesellschaft und das Gesundheitssystem vor eine Herausforderung. Bereits im Jahr 2008 beliefen sich bspw. die Kosten der Hypertonie und Osteoporose für das deutsche Gesundheitswesen auf geschätzt 10,9 Mrd. Euro, wobei ca. 68 % der Kosten auf die Altersgruppe ≥ 65 Jahre entfielen (Statistisches Bundesamt 2010 S. 36). In diesem Zusammenhang gilt es, Maßnahmen zu entwickeln, die zur Aufrechterhaltung des physischen und psychischen Wohlbefindens bzw. zur Linderung der Krankheitslast von Menschen im fortgeschrittenen Alter beitragen.

Von der Annahme ausgehend, dass defizitäre/insuffiziente 25(OH)D-Spiegel mit einer Vielzahl gesundheitsrelevanter Risikofaktoren in Verbindung stehen, könnte die Optimierung des Vitamin-D-Status zur Verbesserung des Gesundheitszustandes im hohen Alter beitragen und sich damit als Public-Health-Ansatz zukünftiger Präventions- und Interventionsprogramme erweisen.

2 Fragestellung und Struktur der Dissertationsschrift

Angesichts der kontroversen Studienlage in Bezug auf die Ursachen und gesundheitlichen Konsequenzen einer Vitamin-D-Insuffizienz im hohen Lebensalter wurden im Rahmen der Giessener Senioren Langzeitstudie (GISELA) der Vitamin-D-Status, dessen Determinanten und Relevanz für den Gesundheitszustand älterer Menschen am Beispiel des Knochenstatus als klassischen Funktionsbereich und des Blutdrucks sowie des Serumlipidprofils als erweiterten Funktionsbereich von Vitamin D untersucht. Im Folgenden werden die Hauptfragestellungen sowie wesentliche Aspekte der Vorgehensweise und Struktur dieser Arbeit erläutert.

Die Hauptfragestellungen der vorliegenden Dissertation lauten:

- Besitzen selbstständig lebende Senioren im Sommer einen suffizienten 25-Hydroxycholecalciferol (25(OH)D₃)-Serumspiegel?
- Entspricht die Vitamin-D-Zufuhr von Senioren der aktuellen Empfehlung und welche LM-Gruppen stellen die Hauptlebensmittelquellen für Vitamin D dar?
- Welche Faktoren beeinflussen die 25(OH)D₃-Spiegel von Senioren im Sommer?
- Ist der 25(OH)D₃-Serumspiegel mit dem Knochenstatus selbstständig lebender Senioren unter Berücksichtigung relevanter Confounder assoziiert?
- Ist der 25(OH)D₃-Serumspiegel mit dem Blutdruck selbstständig lebender Senioren unter Berücksichtigung relevanter Confounder assoziiert?
- Ist der 25(OH)D₃-Serumspiegel mit den Serumlipiden selbstständig lebender Senioren unter Berücksichtigung relevanter Confounder assoziiert?

Eine Übersicht zu den Publikationsverweisen und den Hauptfragestellungen, die den einzelnen Studien zugrunde liegen, liefert Tab. 2.1. Die Schwerpunkte der sechs Studien sind nachstehend aufgeführt.

Die Frage nach dem Vitamin-D-Status und der Vitamin-D-Zufuhr findet in allen sechs Studien Berücksichtigung. Im Rahmentext dieser Arbeit beziehen sich die Angaben zum Vitamin-D-Status und zur Vitamin-D-Zufuhr auf **Studie 1**, da diese über den größten Stichprobenumfang verfügt. **Studie 1** widmet sich schwerpunktmäßig einerseits der Frage, ob die Vitamin-D-Zufuhr älterer Menschen durch Parameter wie Alter, Geschlecht, Körperzusammensetzung, Verzehrshäufigkeiten von LM und Einkommen beeinflusst wird. Andererseits werden die Hauptlebensmittelquellen für Vitamin D und deren Relevanz in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, BMI, Vitamin-D-Status und Einkommen betrachtet. **Studie 2** hat zum Ziel, die Determinanten der 25(OH)D₃-Konzentration zu identifizieren und mögliche Effektmodifikationen seitens des Geschlechts aufzuzeigen. In **Studie 3** wird die Relevanz der Zufuhr von Vitamin D, Calcium und Phosphor sowie des Calcium/Phosphor-Quotienten der Nahrung in Bezug auf die 25(OH)D₃- und PTH-Spiegel im Detail untersucht. In diesem Zusammenhang soll geklärt werden, ob die Assoziationen in Abhängigkeit des BMI divergieren. In **Studie 4** wird untersucht, inwiefern 25(OH)D₃ und PTH unabhängig

voneinander mit calcanealen Knochenstatusparametern und Markern der Knochenformation assoziiert sind. Ferner wird geprüft, ob sich die Assoziationen in Abhängigkeit des Geschlechts, Vitamin-D-Status bzw. PTH-Status unterscheiden. **Studie 5** befasst sich mit der Beziehung zwischen 25(OH)D₃ bzw. PTH und dem Blutdruck. Dabei soll geklärt werden, ob die Assoziation in Abhängigkeit des Geschlechts bzw. der Einnahme von Antihypertensiva divergiert. Anhand von **Studie 6** wird analysiert, inwiefern 25(OH)D₃ bzw. PTH mit dem Serumlipidprofil in einer unabhängigen Beziehung steht. Dabei wird der Frage nachgegangen, ob Unterschiede in Abhängigkeit vom Geschlecht und Vitamin-D-Status vorliegen.

Im nachfolgenden Kapitel 3 werden der Datenursprung und methodische Aspekte kurz erläutert. Weiterführende Informationen sind dem jeweiligen Artikel zu entnehmen. Kapitel 4 liefert eine Zusammenschau der zentralen Forschungsergebnisse der einzelnen Studien. Den Schwerpunkt der vorliegenden kumulativen Dissertation bildet Kapitel 5, in dem die sechs Originalstudien dargelegt werden. Die Reihenfolge der Artikel in Kapitel 5 wurde mit Blick auf die Bearbeitung der Fragestellungen gewählt. In Kapitel 6 erfolgt die übergreifende Diskussion der Studienergebnisse im Kontext des derzeitigen Forschungsstandes. Im Anschluss an die Beurteilung des Vitamin-D-Status (Kapitel 6.1) und dessen Determinanten (Kapitel 6.2) liegt der Fokus dieser Arbeit auf den möglichen Assoziationen des Vitamin-D-Status mit dem Knochenstatus (Kapitel 6.3), dem Blutdruck (Kapitel 6.4) und den Serumlipiden (Kapitel 6.5). Aufgrund der kontroversen Studienlage und der Komplexität der Thematik werden ausgewählte Determinanten des Vitamin-D-Status und dessen Assoziationen mit dem Knochenstatus, dem Blutdruck und den Serumlipiden zunächst separat abgehandelt. In der Diskussion wird Bezug auf die Theorien zu den zugrunde liegenden Mechanismen genommen. Die vorliegende Arbeit baut bezüglich der Ausführungen zum Vitamin-D-Status und dessen Prädiktoren auf die Masterthesis der Autorin auf, deren Fokus auf den Beziehungen von Parametern der Anthropometrie und Körperzusammensetzung mit der 25(OH)D₃- und PTH-Konzentration lag (Jungert 2011). In der vorliegenden Arbeit erfolgten die Konzeption und Bearbeitung weiterführender Fragestellungen, die Berücksichtigung zusätzlicher Determinanten einschließlich möglicher Interaktionen und eine Ergebnisinterpretation im Kontext des aktuellen Forschungsstandes. In Kapitel 7 werden die Schwerpunkte der sechs Studien in Form eines Schaubildes über die Entstehung, Aufrechterhaltung und Konsequenzen der Vitamin-D-Insuffizienz im Alter zusammengeführt. Die Arbeit endet mit der Schlussbetrachtung (Kapitel 8), die eine kritische Reflektion des derzeitigen Forschungsstandes beinhaltet.

Tab. 2.1: Schwerpunkte der sechs Studien, die als Grundlage für die vorliegende Arbeit dienen, mit entsprechenden Publikationsverweisen.

Studie	Publikationsverweis	Studien-kollektiv	Hauptfragestellungen
1	<i>Jungert A, Spinneker A, Nagel A, Neuhäuser-Berthold M. Dietary intake and main food sources of vitamin D as a function of age, sex, vitamin D status, body composition, and income in an elderly German cohort. Food Nutr Res 2014; 58: 23632.</i>	n = 235 (M 67; F 168) 66–96 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • Welche Lebensmittelgruppen liefern den größten Beitrag zur Vitamin-D-Zufuhr bei selbstständig lebenden Senioren? • Unterscheidet sich die Relevanz der Lebensmittelgruppen in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, BMI, Vitamin-D-Status oder Haushaltseinkommen? • Welche Faktoren beeinflussen die alimentäre Vitamin-D-Zufuhr?
2	<i>Jungert A, Neuhäuser-Berthold M. Sex-specific determinants of serum 25-hydroxyvitamin D₃ concentrations in an elderly German cohort: a cross-sectional study. Nutr Metab (Lond) 2015; 12: 2.</i>	n = 162 (M 49; F 113) 66–96 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • Welche Faktoren determinieren im Sommer die 25(OH)D₃-Serumspiegel von selbstständig lebenden Senioren? • Bestehen Geschlechtsunterschiede in den Determinanten?
3	<i>Jungert A, Neuhäuser-Berthold M. Dietary vitamin D intake is not associated with 25-hydroxyvitamin D₃ or parathyroid hormone in elderly subjects, whereas the calcium-to-phosphate ratio affects parathyroid hormone. Nutr Res 2013; 33: 661–667.</i>	n = 140 (M 41; F 99) 66–96 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • Bestehen im Sommer unabhängige Assoziationen zwischen der Vitamin-D-, Calcium- bzw. Phosphor-Zufuhr und den 25(OH)D₃- bzw. PTH-Spiegeln älterer Menschen? • Spielt der BMI diesbezüglich eine Rolle?
4	<i>Jungert A, Neuhäuser-Berthold M. No associations of 25-hydroxycholecalciferol and parathyroid hormone concentrations with calcaneal bone characteristics in community-dwelling elderly subjects: a cross-sectional study. J Nutr Health Aging 2016 [Epub ahead of print].</i>	n = 188 (M 54; F 134) 66–96 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • Steht der 25(OH)D₃- bzw. PTH-Spiegel bei älteren Menschen ohne manifesten Vitamin-D-Mangel mit Knochenstatusparametern in einer unabhängigen Beziehung? • Ist das Geschlecht, der Vitamin-D-Status oder der PTH-Status diesbezüglich von Bedeutung?
5	<i>Jungert A, Roth HJ, Neuhäuser-Berthold M. Serum 25-hydroxyvitamin D₃, parathyroid hormone and blood pressure in an elderly cohort from Germany: a cross-sectional study. Nutr Metab (Lond) 2012; 9: 20.</i>	n = 132 (M 42; F 90) 66–96 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • Steht der 25(OH)D₃- bzw. PTH-Spiegel mit dem Blutdruck älterer Menschen nach Berücksichtigung relevanter Confounder in Beziehung? • Bestehen Geschlechtsunterschiede in der Assoziation? • Ist die Einnahme von Antihypertensiva für die Assoziation von Relevanz?
6	<i>Jungert A, Roth HJ, Neuhäuser-Berthold M. Associations of serum 25-hydroxycholecalciferol and parathyroid hormone with serum lipids differ by sex and vitamin D status. Public Health Nutr 2015; 18: 1684–1691.</i>	n = 193 (M 55; F 138) 66–96 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • Steht der 25(OH)D₃- bzw. PTH-Spiegel mit dem Serumlipidprofil älterer Menschen nach Berücksichtigung relevanter Confounder in Beziehung? • Bestehen Geschlechtsunterschiede in der Assoziation? • Spielt die Höhe des Vitamin-D-Status für die Assoziation eine Rolle?

n = Stichprobenumfang; M = Männer; F = Frauen; BMI = Body-Mass-Index; 25(OH)D₃ = 25-Hydroxycholecalciferol; PTH = Parathormon.

3 Methodik

Die sechs Studien, die dieser Arbeit zugrunde liegen, basieren auf den Querschnittsdaten des Follow-up 2008 der GISELA Studie, in dem erstmalig die Serumkonzentrationen von 25(OH)D₃ bei den Probanden bestimmt wurden.

Die GISELA Studie stellt eine prospektive Kohortenstudie dar, die 1994 initiiert wurde. Das Ziel der GISELA Studie besteht in der Analyse altersbedingter Veränderungen im Ernährungs- und Gesundheitszustand. Die Bewilligung des Forschungsvorhabens erfolgte durch die Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Giessen. Die Senioren wurden über Zeitungsartikel, Seniorenveranstaltungen, Informationsblätter, Aushänge, Ärzte und bereits rekrutierten Probanden für die Studie gewonnen. Die Teilnahmevoraussetzungen umfassten ein Mindestalter von 60 Jahren, körperliche Mobilität und einen Wohnort in Giessen oder der näheren Umgebung. Detaillierte Ausführungen zur Zielsetzung, Konzeption und Durchführung der GISELA Studie sind der Arbeit von Lührmann (1999) zu entnehmen. Im Folgenden wird die Erhebung der für diese Arbeit relevanten Untersuchungsparameter kurz erläutert.

Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich im Erhebungsjahr 2008 von Juli bis Oktober zwischen 7 und 11 Uhr, wobei die Blutentnahme bereits im September abgeschlossen wurde. Die Probanden wurden gebeten, nach 22 Uhr des Vortages keine Mahlzeit mehr zu sich zu nehmen. Die Blutentnahmen und die Blutdruckmessungen wurden von medizinischem Personal vorgenommen. Die Erfassung der anthropometrischen Parameter, der Körperzusammensetzung, des calcanealen Knochenstatus und des Ruheenergieumsatzes oblag geschulten Ökotrophologen. Den Probanden wurden ein Fragebogen (siehe Abb. A12.2 im Anhang S. 198–208), ein Drei-Tage-Schätzprotokoll⁴ und ggf. ein Zusatzfragebogen⁵ ausgehändigt mit der Bitte, diese zu Hause auszufüllen und zurückzusenden. Eine Auflistung relevanter Parameter bezogen auf die vorliegende Arbeit inklusive deren Erhebungsmethoden ist aus Tab. 3.1 zu entnehmen. Die in Tab. 3.1 gelisteten Untersuchungen fanden im Institut für Ernährungswissenschaft statt, mit Ausnahme der Analysen von 25(OH)D₃, PTH, Markern der Knochenformation (Prokollagen Typ 1 N-terminales Propeptid, P1NP; alkalische Phosphatase, ALP) und Hormonen, welche im Labor Limbach in Heidelberg durchgeführt wurden.

Zur Bestimmung der 25(OH)D₃-Konzentration diente ein *ElectroChemiLuminescence ImmunoAssay* (ECLIA) von *Roche Diagnostics GmbH* (2007), welcher auf dem Prinzip eines kompetitiven Bindungsassays basiert (Leino et al. 2008) und gegen die Flüssigkeitschromatografie-Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) standardisiert wurde (Roche 2007). Das Labor Limbach nahm am *Vitamin D External Quality Assessment Scheme* (DEQAS, Internet: www.deqas.org) zur Überprüfung der analytischen Reliabilität des 25(OH)D₃-Assays teil.

⁴ Eine Abbildung des Drei-Tage-Schätzprotokolls findet sich in der Arbeit von Lührmann (1999 S. 218–227).

⁵ Probanden, für die kein Zusatzfragebogen für das Follow-up 2004 vorlag, erhielten im Follow-up 2008 den Zusatzfragebogen, welcher in der Arbeit von Edelmann-Schäfer (2009 S. 197–204) abgebildet ist.

Tab. 3.1: Erhebungsparameter der vorliegenden Arbeit.

Rubrik	Parameter	Erhebungsmethode
Sozio-demografische/ökonomische Daten	Geschlecht	Studieneingangsgespräch
	Lebensalter (Jahre)	Studieneingangsgespräch
	Haushaltsnettoeinkommen (€/Monat)	Fragebogen
Biochemische Daten *	25-Hydroxycholecalciferol (nmol/L)	ECLIA (Modular Analytics E170) †
	Parathormon (pmol/L)	ECLIA (Modular Analytics E170) †
	Geschlechtshormone †	ECLIA (Modular Analytics E170) †
	Cortisol (nmol/L)	ECLIA (Modular Analytics E170) †
	TSH (µIU/mL)	ECLIA (Modular Analytics E170) †
	Serumkreatinin (mg/dL)	Jaffé-Methode (Shimadzu UV-160A)
	eGFR (mL/min/1,73 m ²)	Berechnet nach der verkürzten MDRD-Formel (Levey et al. 2000)
Anthropometrische Daten	Körperhöhe (m)	Teleskopmesslatte (Seca)
	Körpermasse (kg)	Elektronische Waage (Seca)
	Body-Mass-Index (kg/m ²)	Berechnet
	Tailen- und Hüftumfang (cm)	Maßband
	Waist-Hip-Ratio	Berechnet
Körperzusammensetzung	Fettfreie Masse (kg)	BIA (Akern-RJL BIA 101/S), berechnet nach Formel von Roubenoff et al. (1997)
	Fettmasse (kg und %)	
Knochenstatus	BUA (dB/MHz), SOS (m/s), SI (%)	QUS am Calcaneus (Lunar Achilles ⁺ Solo)
	P1NP (µg/L)	ECLIA (Modular Analytics E170) †
	ALP (U/L)	Modifizierte IFCC-Methode (Modular Hitachi) ‡
Blutdruck	Systole / Diastole (mmHg)	Sphygmomanometer
Serumlipide	Triacylglycerol (mg/dL)	GPO-PAP-Methode (Shimadzu UV-160A)
	TC (mg/dL)	CHOD-PAP-Methode (Shimadzu UV-160A)
	HDL-C (mg/dL)	CHOD-PAP-Methode (Shimadzu UV-160A)
	LDL-C (mg/dL)	Berechnet nach Friedewald et al. (1972)
	LDL-C/HDL-C und TC/HDL-C	Berechnet
Ruheenergieumsatz		Indirekte Kalorimetrie (Deltatrac MBM-100), berechnet nach Formel von Weir (1949)
Lebensstilfaktoren	Energie- und Nährstoffzufuhr einschließlich Alkoholkonsum	Drei-Tage-Schätzprotokoll Energie- und Nährstoffberechnungen erfolgten unter Verwendung des Bundeslebensmittelschlüssels II.3
	Verzehrshäufigkeiten	Fragebogen
	Einnahme von Supplementen	Fragebogen
	Aufenthaltsdauer im Freien (min/d)	Fragebogen
	Rauchverhalten	Fragebogen
	Körperliche Aktivität	Fragebogen
		PAL berechnet (siehe Krems et al. 2004)
Morbidität	Krankheiten und Medikamente	Fragebogen

ECLIA = *electrochemiluminescence immunoassay*; TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MDRD = *Modification of Diet in Renal Disease study*; BIA = bioelektrische Impedanzanalyse; BUA = Breitbandultraschallabschwächung; SOS = Ultraschallgeschwindigkeit;

SI = Steifigkeitsindex; QUS = quantitative Ultrasonometrie; P1NP = Prokollagen Typ 1 N-terminales Propeptid; ALP = alkalische Phosphatase; IFCC = *International Federation of Clinical Chemistry*; GPO = Glycerinphosphatoxidase; PAP = Phenol-4-Aminophenazon; TC = Gesamtcholesterin; CHOD = Cholesterinoxidase; HDL-C = *high-density lipoprotein cholesterol*; LDL-C = *low-density lipoprotein cholesterol*; PAL = *physical activity level*.

Ausführliche Beschreibungen einzelner Methoden finden sich in den Arbeiten von Lührmann 1999, Edlmann-Schäfer 2009, Wendt 2012 und Richter 2014.

* Die Knochenturnovermarker und Serumlipide sind separat gelistet.

† Die Serumkonzentrationen von folgenden Geschlechtshormonen wurden bestimmt:

17 β -Estradiol, Testosteron, luteinisierendes Hormon und Follikel-stimulierendes Hormon.

‡ Die Bestimmung erfolgte im Labor Limbach, Heidelberg.

Im Erhebungsjahr 2008 der GISELA Studie nahmen 275 Probanden im Alter von 66 bis 96 Jahren an der Studie teil. Aufgrund der Betrachtung unterschiedlicher Fragestellungen und dem Einsatz heterogener Ausschlusskriterien reicht die Stichprobengröße in den sechs Studien von 132 bis 235 Probanden. Neben dem Ausschluss von Probanden mit unvollständigem Datensatz in Bezug auf die jeweilige Fragestellung, wurden in allen sechs Studien Probanden mit CKD-Diagnose in den letzten vier Jahren ausgeschlossen basierend auf der Beobachtung, dass CKD-Patienten häufig eine erhöhte Morbidität und Mortalität sowie Beeinträchtigungen im Metabolismus von Mineralstoffen, Vitamin D und PTH aufweisen (Dusso et al. 2011). In **Studie 1** wurden Probanden mit einer Lebenszeitdiagnose von Magen-, Dünndarm- oder Kolonkrebs ausgeschlossen, um Verzerrungen aufgrund von krankheitsbasierenden Veränderungen im Ernährungsverhalten entgegenzuwirken. Da in **Studie 2** untersucht wurde, inwiefern ausgewählte Erkrankungen und Medikamente mit der 25(OH)D₃-Konzentration assoziiert sind, wurden in dieser Studie keine weiteren krankheitsspezifischen Ausschlusskriterien definiert. In den **Studien 3** und **5** wurden Probanden mit Diuretikaeneinnahme und Ödemen nicht berücksichtigt, da Diuretika und Ödeme den Elektrolyt- und Wasserhaushalt beeinflussen (Kyle et al. 2004, Rejnmark et al. 2005), was sich auf die potenziellen Assoziationen zwischen dem Vitamin-D-Status und der Nährstoffzufuhr bzw. dem Blutdruck auswirken könnte. In **Studie 4** wurden Probanden mit einer Lebenszeitdiagnose von Leber-/Nieren-/Blasenkrebs bzw. chronischen Lebererkrankungen ausgeschlossen, da diese Erkrankungen insbesondere die Knochenturnovermarker beeinträchtigen können (Woitge et al. 1996, Alcaraz et al. 2013, Vasikaran et al. 2014). Des Weiteren wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um anderen potenziellen Störgrößen Rechnung zu tragen (für eine detaillierte Beschreibung sei auf Artikel 4 verwiesen). In **Studie 6** wurden Probanden mit einer Triacylglycerol (TAG)-Konzentration ≥ 400 mg/dL nicht berücksichtigt, da unter dieser Voraussetzung die Friedewald-Formel zur Berechnung der *low-density lipoprotein cholesterol* (LDL-C)-Konzentration nicht zulässig ist (Friedewald et al. 1972).

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels des Statistikprogramms SPSS für Windows in den Versionen 18–22. Als statistische Kennzahlen wurden für die metrischen Variablen vorrangig der Median und die 5. bis 95. Perzentile herangezogen. Im Vergleich

zum arithmetischen Mittel wird der Median weniger stark durch Extremwerte beeinflusst (Köhler et al. 2007 S. 42). Kategorische Variablen wurden als absolute und/oder relative Häufigkeiten angegeben.

Inwiefern sich die mittleren Ränge metrischer Variablen zwischen zwei Gruppen unterscheiden, wurde anhand des *U*-Tests nach Mann-Whitney geprüft (Köhler et al. 2007 S. 95). Der Fischer-Exakt-Test bzw. Chi-Quadrat-Test wurde angewendet, um kategoriale Variablen bezüglich ihrer Häufigkeitsverteilungen zwischen Gruppen zu vergleichen (Köhler et al. 2007 S. 101).

Inwiefern die jeweiligen Assoziationen unabhängig von den in dieser Arbeit berücksichtigten Confoundern bzw. Cofaktoren sind, wurde anhand der multiplen linearen Regressionsanalyse untersucht (Köhler et al. 2007 S. 225–234). Das korrigierte Bestimmtheitsmaß (R^2) diente zur statistischen Beurteilung der multiplen Regressionsmodelle. Dieses gibt den Varianzanteil der abhängigen Variable wieder, der durch die unabhängigen Variablen im Regressionsmodell erklärt wird, wobei die Anzahl der eingeschlossenen unabhängigen Variablen einkalkuliert wird (Köhler et al. 2007 S. 49–53, 228f). Darüber hinaus wird der standardisierte und ggf. der nicht-standardisierte Regressionskoeffizient sowie das Signifikanzniveau (P) dargelegt. Der standardisierte Regressionskoeffizient (β) ermöglicht den Vergleich der Assoziationsstärken in einem Regressionsmodell. Der nicht-standardisierte Regressionskoeffizient (B) zeigt an, um wie viele Einheiten sich die abhängige Variable verändert, wenn die unabhängige Variable um eine Einheit steigt.

Die Nullhypothese wurde verworfen, sofern ein zweiseitiger P -Wert von $< 0,05$ vorlag.

Mit Ausnahme der **Studien 1** und **3** erfolgten geschlechtsspezifische Analysen. Aufgrund der bekannten Interaktion zwischen Vitamin D und PTH im Rahmen der Calcium- und Phosphathomöostase und der Tatsache, dass in einigen Studien PTH und weniger 25(OH)D mit gesundheitsrelevanten Parametern in Beziehung stand (Snijder et al. 2007, Arabi et al. 2012), wurde in den **Studien 3–6** die PTH-Konzentration analog zur 25(OH)D₃-Konzentration betrachtet und eine gegenseitige Adjustierung vorgenommen. Weitere Einzelheiten bezüglich des methodischen Vorgehens sind aus dem jeweiligen Artikel zu entnehmen.

Insofern als die vorliegende Arbeit einen explorativen Ansatz verfolgt, sind die hier dargelegten Ergebnisse im Sinne der Hypothesengenerierung zu interpretieren.

4 Hauptergebnisse

Vitamin-D-Status

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass selbstständig lebende Senioren > 65 Jahre zwischen Juli und September mehrheitlich einen Vitamin-D-Status > 50 nmol/L erreichen. Unter Bezugnahme auf die Ergebnisse von **Studie 1** lag der mediane Vitamin-D-Status der Probanden bei 63 nmol/L (Frauen) bzw. 66 nmol/L (Männer). Kein Proband wies einen Vitamin-D-Mangel ($25(\text{OH})\text{D}_3 < 25 \text{ nmol/L}$) auf. Die Prävalenz insuffizienter $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Spiegel belief sich unter Bezugnahme des niedrigeren Cut-off-Wertes (< 50 nmol/L) auf 21 %. Die Prävalenz stieg auf 79 %, wenn der höhere Cut-off-Wert (< 75 nmol/L) herangezogen wurde.

Vitamin-D-Zufuhr

Aus **Studie 1** geht hervor, dass ca. 90 % der Senioren weniger als die Hälfte der im Falle einer unzureichenden Sonnenlichtexposition empfohlenen Vitamin-D-Zufuhr zu sich nahmen. Die mediane alimentäre Vitamin-D-Zufuhr betrug rund 3 µg/d, wobei Fisch und Fischerzeugnisse mit ca. 40 % die Hauptlebensmittelquelle für Vitamin D darstellten. Die Relevanz der LM-Gruppen unterschied sich kaum in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, BMI oder Vitamin-D-Status. Demgegenüber konnten Unterschiede in Abhängigkeit vom Haushaltsnettoeinkommen festgestellt werden, die sich am deutlichsten in der Relevanz der Fischzufuhr äußerten. Diesbezüglich lieferten Fisch/Fischerzeugnisse einen größeren Beitrag zur Vitamin-D-Zufuhr bei Senioren mit einem Haushaltsnettoeinkommen < 1.500 €/Monat verglichen mit Senioren, denen ein höheres Haushaltsnettoeinkommen zur Verfügung stand. In Bezug auf die Determinanten der Vitamin-D-Zufuhr kann festgehalten werden, dass eine fettreiche Ernährung und ein regelmäßiger Fischverzehr mit einer höheren Vitamin-D-Zufuhr verbunden waren, während die relative Fettmasse (% FM) und das Haushaltsnettoeinkommen in einer negativen Beziehung zur Vitamin-D-Zufuhr standen. Anhand des Regressionsmodells konnten rund 20 % der Varianz der Vitamin-D-Zufuhr aufgeklärt werden.

Determinanten des Vitamin-D-Status

Die Ergebnisse der **Studie 2** lassen geschlechtsspezifische Determinanten vermuten: Bei den Frauen waren die PTH-Spiegel und die % FM negativ und die Aufenthaltsdauer im Freien, eine Blutentnahme im September (verglichen mit Juli/August) und die Einnahme von Vitamin-D-Supplementen positiv mit dem $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Serumspiegel assoziiert. Bei den Männern stellten ehemaliges/aktuelles Rauchen und PTH negative und die körperliche Aktivität und das Haushaltsnettoeinkommen positive Determinanten der $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Konzentration dar. Rund 30 % (Frauen) bzw. 32 % (Männer) der Varianz der $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Konzentration konnten auf diese Parameter zurückgeführt werden. Geschlecht, Alter, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, alimentäre Nährstoffzufuhr, Alkoholkonsum, Medikamente und Erkrankungen waren nicht mit dem $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Spiegel assoziiert.

Die weiterführende Betrachtung der Vitamin-D-, Calcium- und Phosphor-Zufuhr sowie des Calcium/Phosphor-Quotienten der Nahrung als potenzielle Determinanten der 25(OH)D₃-Konzentration in **Studie 3** zeigt, dass auch infolge der separaten Betrachtung der einzelnen Nährstoffe, des Einbezugs der Energiezufuhr und der Analyse der Assoziationen in Abhängigkeit des BMI die alimentäre Nährstoffzufuhr im Sommer keinen signifikanten Effekt auf die 25(OH)D₃-Konzentration ausübte. Allerdings wirkte sich v. a. der alimentäre Calcium/Phosphor-Quotient auf den PTH-Spiegel von Senioren aus. Des Weiteren deuten die Ergebnisse darauf hin, dass bei Senioren mit einem BMI < 25 kg/m² die Einnahme von Vitamin-D- und Calcium-Supplementen mit höheren 25(OH)D₃- bzw. niedrigeren PTH-Spiegeln einhergeht. Bei übergewichtigen/adipösen Probanden (BMI ≥ 25 kg/m²) waren diese Assoziationen nicht ersichtlich.

Assoziation zwischen Vitamin D und Knochenstatus

In **Studie 4** fungierte weder 25(OH)D₃ noch PTH als Determinante des calcanealen Knochenstatus. Demgegenüber bestand eine inverse Assoziation zwischen 25(OH)D₃ und dem Knochenturnover, welche vorrangig bei Frauen bzw. Probanden mit PTH-Spiegeln > 4,59 pmol/L vorlag. Infolge der Stratifizierung des Kollektivs anhand des medianen Vitamin-D-Status war 25(OH)D₃ mit der ALP-Aktivität und tendenziell mit den QUS-Parametern allein bei Probanden mit 25(OH)D₃-Spiegeln ≤ 62,8 nmol/L assoziiert.

Assoziation zwischen Vitamin D und Blutdruck

In **Studie 5** wurde vor und nach multipler Adjustierung eine negative Assoziation zwischen 25(OH)D₃ und dem systolischen Blutdruck der männlichen Senioren nachgewiesen, während PTH zunächst keine Assoziationen zeigte. Die separate Betrachtung von Personen mit und ohne Einnahme von Antihypertensiva ergab, dass allein bei Männern, die keine Antihypertensiva einnahmen, negative Assoziationen zwischen 25(OH)D₃ und dem systolischen bzw. diastolischen Blutdruck sowie zwischen PTH und dem diastolischen Blutdruck vorlagen. Bei den weiblichen Teilnehmern waren keine signifikanten Assoziationen zwischen der 25(OH)D₃- bzw. PTH-Konzentration und dem Blutdruck zu beobachten.

Assoziation zwischen Vitamin D und Serumlipiden

In **Studie 6** war die 25(OH)D₃-Konzentration bei den Frauen positiv mit den *high-density lipoprotein cholesterol* (HDL-C)-Spiegeln und negativ mit den TAG-Spiegeln sowie den Quotienten von LDL-C/HDL-C und Gesamtcholesterin (TC)/HDL-C assoziiert. Bei den Männern bestand eine negative Assoziation zwischen PTH und HDL-C. Nach der Stratifizierung des weiblichen Studienkollektivs anhand des medianen 25(OH)D₃-Spiegels war 25(OH)D₃ mit TC, HDL-C, LDL-C, LDL-C/HDL-C und TC/HDL-C bei Frauen mit einem 25(OH)D₃-Spiegel ≥ 62,3 nmol/L assoziiert. Frauen mit einem geringeren Status zeigten keine Assoziationen.

Für detaillierte Ausführungen sei auf die sechs Originalstudien verwiesen, die im nachfolgenden Kapitel 5 dargelegt sind.

5 Originalstudien

Studie 1

Jungert A, Spinneker A, Nagel A, Neuhäuser-Berthold M. Dietary intake and main food sources of vitamin D as a function of age, sex, vitamin D status, body composition, and income in an elderly German cohort. *Food Nutr Res* 2014; 58: 23632.

DOI: <http://dx.doi.org/10.3402/fnr.v58.23632>

Studie 2

Jungert A, Neuhäuser-Berthold M. Sex-specific determinants of serum 25-hydroxyvitamin D₃ concentrations in an elderly German cohort: a cross-sectional study. *Nutr Metab (Lond)* 2015; 12: 2.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1743-7075-12-2>

Studie 3

Jungert A, Neuhäuser-Berthold M. Dietary vitamin D intake is not associated with 25-hydroxyvitamin D₃ or parathyroid hormone in elderly subjects, whereas the calcium-to-phosphate ratio affects parathyroid hormone. *Nutr Res* 2013; 33: 661–667 *reproduced with permission from Elsevier*.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2013.05.011>

Studie 4

Jungert A, Neuhäuser-Berthold M. No associations of 25-hydroxycholecalciferol and parathyroid hormone concentrations with calcaneal bone characteristics in community-dwelling elderly subjects: a cross-sectional study. *J Nutr Health Aging* 2016 [Epub ahead of print] *reproduced with permission from Springer*.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12603-016-0785-z>

Studie 5

Jungert A, Roth HJ, Neuhäuser-Berthold M. Serum 25-hydroxyvitamin D₃, parathyroid hormone and blood pressure in an elderly cohort from Germany: a cross-sectional study. *Nutr Metab (Lond)* 2012; 9: 20.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1743-7075-9-20>

Studie 6

Jungert A, Roth HJ, Neuhäuser-Berthold M. Associations of serum 25-hydroxycholecalciferol and parathyroid hormone with serum lipids differ by sex and vitamin D status. *Public Health Nutr* 2015; 18: 1684–1691 *reproduced with permission from Cambridge University Press*.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S1368980014002286>

6 Übergreifende Diskussion der Ergebnisse

Im Folgenden werden die wesentlichen Ergebnisse der sechs Studien zum Vitamin-D-Status der GISELA Probanden (**Studie 1**), dessen Determinanten (**Studien 1–3**) und Assoziationen mit dem Knochenstatus (**Studie 4**), dem Blutdruck (**Studie 5**) und dem Serumlipidprofil (**Studie 6**) im Kontext des aktuellen Forschungsstandes diskutiert. Aufgrund der begrenzten Anzahl von Studien mit ausschließlich über 65-jährigen Probanden wurden zum Vergleich auch Studien mit jüngeren Probanden herangezogen. Darüber hinaus wird Bezug auf die möglichen zugrunde liegenden Mechanismen genommen.

Um die Ergebnisse dieser Arbeit interpretieren und zielgruppenspezifische Hypothesen bzw. Handlungsempfehlungen ableiten zu können, ist das Studienkollektiv zu charakterisieren. Zurückliegende Untersuchungen haben gezeigt, dass die GISELA Probanden einen geringeren BMI, ein höheres Bildungsniveau, einen niedrigeren Alkoholkonsum und einen geringeren Raucheranteil aufweisen als der altersspezifische Bundesdurchschnitt (Edelmann-Schäfer 2009 S. 86–90, Wendt 2012 S. 67–71). Darüber hinaus zeigen die Daten der hier vorgestellten Studien, dass sich die GISELA Probanden durchschnittlich ≥ 2 h/d im Freien aufhalten und mit einem medianen *physical activity level* (PAL) von $\geq 1,6$ als körperlich aktiv einzustufen sind. Die Ernährungsweise erscheint primär ausgewogen. Nähere Ausführungen zu den deskriptiven Daten, sind aus den Studien zu entnehmen. Insgesamt kann das GISELA Kollektiv als gesundheitsbewusst beschrieben werden.

6.1 Vitamin-D-Status

Als Referenzmethode für die Erfassung des Vitamin-D-Status dient die LC-MS/MS (Farrell et al. 2012, Moon et al. 2012). In der Praxis werden jedoch primär Immunoassays mit automatisierten Messverfahren und heterogener Performance eingesetzt (Binkley et al. 2004, Farrell et al. 2012, Heijboer et al. 2012). Dies erschwert die Festlegung von Diagnosekriterien für die Beurteilung des Vitamin-D-Status sowie die Vergleichbarkeit von Untersuchungsergebnissen. Studien deuten darauf hin, dass die Erhebung des Vitamin-D-Status mittels nicht-standardisierter Methoden sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Prävalenz insuffizienter 25(OH)D-Spiegel verursachen kann (Moon et al. 2012, Perna et al. 2012). In der GISELA Studie kam ein gegen LC-MS/MS standardisierter Immunoassay zum Einsatz.

Im Folgenden wird der Vitamin-D-Status des GISELA Kollektivs mit anderen Studienpopulationen auf nationaler und internationaler Ebene verglichen. Dieses Vorgehen ist insofern unabdingbar als einige Forscher (Snijder et al. 2007, Jorde und Grimnes 2011, Sohl et al. 2015b) davon ausgehen, dass sich die mutmaßlichen Effekte von Vitamin D auf gesundheitsrelevante Parameter wie den Knochenstatus, den Blutdruck oder das Serumlipidprofil vorrangig bei vitamin-D-defizitären Personen äußern.

Der mediane Vitamin-D-Status des GISELA Kollektivs lag bei 63 nmol/L (Frauen) bzw. 66 nmol/L (Männer) (**Studie 1**). Der 25(OH)D₃-Spiegel wies eine Spannweite von 27–

125 nmol/L auf. Demnach bestand bei keinem der untersuchten Probanden ein schwerer Mangel oder eine Hypervitaminose. In Abhängigkeit des verwendeten Grenzwertes lag die Prävalenz insuffizienter 25(OH)D₃-Spiegel bei 21 % (< 50 nmol/L) bzw. 79 % (< 75 nmol/L). Die Abb. 6.1 illustriert die geschlechtsspezifischen Häufigkeitsverteilungen der 25(OH)D₃-Konzentrationen und nimmt Bezug auf die derzeit diskutierten Grenzwerte.

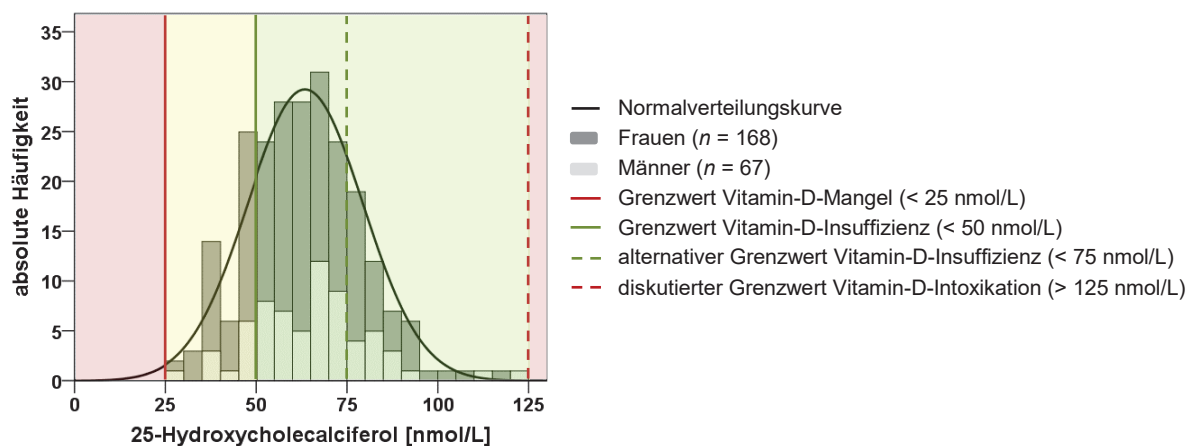


Abb. 6.1: Histogramm der 25-Hydroxycholecalciferol-Konzentrationen bei weiblichen und männlichen Teilnehmern der GISELA Studie.

(eigene Darstellung; der Datensatz von Studie 1 diente als Ausgangsbasis)

Die im Anhang befindliche Tab. A12.1 (S. 162–167) zeigt den Vitamin-D-Status und die Prävalenz marginaler bzw. suboptimaler 25(OH)D-Spiegel verschiedener Länder, wobei primär Studien gelistet sind, die Probanden ≥ 65 Jahre einschlossen. Zum Teil bestehen große Studienunterschiede im Design und in den deskriptiven Daten der Kollektive. Eine Vielzahl der publizierten Studien – inklusive der GISELA Studie – beruht nicht auf repräsentativen Kollektiven der jeweiligen Bevölkerung. Die Mehrheit der Publikationen berichtete den Mittelwert und nicht den Median. Aufgrund der Anfälligkeit des Mittelwertes gegenüber Ausreißern kann sich eine Über- bzw. Unterschätzung des Vitamin-D-Status ergeben. Ferner erfolgte teilweise die 25(OH)D-Bestimmung nicht im Nüchternserum (Jacques et al. 1997, Hirani et al. 2010, Jorde et al. 2010c, Oosterwerff et al. 2011) oder erst nach mehrjähriger Lagerung auf Eis (Jacques et al. 1997, Hintzpeter et al. 2008, Jorde et al. 2010c, Melhus et al. 2010, Daly et al. 2012, Perna et al. 2012, Touvier et al. 2015).

Bezugnehmend auf die Studien in Tab. A12.1 betrug die Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels (< 25 nmol/L) in den Studienkollektiven zwischen 0 bis 52 %, eine Vitamin-D-Insuffizienz (< 50 nmol/L) lag bei 0 bis 88 % der Probanden vor. Der Vergleich europäischer Länder lässt ein leichtes Nord-Süd-Gefälle erkennen. Dabei zeigen nördlich gelegene Länder Europas eine geringere Prävalenz, trotz der schwächeren Sonneneinstrahlung (Mithal et al. 2009, Lips 2010). Desgleichen verweisen Studien aus den USA und Kanada auf eine geringere Prävalenz als Studien aus Zentraleuropa oder Asien. Diese Beobachtungen beruhen vermutlich auf den Unterschieden in der Lokalisation der Studienstandorte, der ethnischen Herkunft, den Lebensstilen, den Ernährungsformen, der LM-Anreicherung und dem Supplementgebrauch in den jeweiligen Ländern (Calvo et al.

2005, Steingrimsdottir et al. 2005, Mithal et al. 2009, Lips 2010). Der niedrige Status in Populationen Südeuropas, Afrikas oder des mittleren Ostens ist partiell durch eine stärkere Hautpigmentierung, kulturelle Aspekte in Bezug auf Kleidungsgewohnheiten (z. B. Vollverschleierung der Frau) und das Meiden von Sonnenlicht bzw. die verstärkte Anwendung von UV-Schutzmaßnahmen wie Sonnencreme oder Kleidung zu erklären (Mithal et al. 2009, Lips 2010). Demgegenüber zeigen indigene Völker Afrikas, die in Äquatornähe leben, einen mittleren Status von > 100 nmol/L (Luxwolda et al. 2012).

Im nationalen Vergleich besitzen die GISELA Probanden einen guten Vitamin-D-Status (siehe Tab. A12.1). Bezogen auf die Altersklasse von 65–79 Jahren wiesen in der DEGS, deren Erhebungsphase von 2008 bis 2011 erfolgte, 33 % der Frauen und 27 % der Männer einen Status < 30 nmol/L auf; 70 % der Frauen bzw. 63 % der Männer besaßen einen Status < 50 nmol/L (Rabenberg et al. 2015). In der Studie von Klenk et al. (2013) unterschritten rund 16 % der 1.418 Probanden im Alter von 65–91 Jahren im August 2009 den Grenzwert von 50 nmol/L. Im März stieg die Prävalenz auf 79 %. Die Probanden der letztgenannten Studie sind im Alter und BMI mit den GISELA Probanden vergleichbar. Zudem erfolgte bei Klenk et al. (2013) die 25(OH)D-Messung ebenfalls mittels ECLIA.

Im europäischen Vergleich liegt der Vitamin-D-Status der GISELA Probanden im oberen Mittelfeld, wobei die ungleichen Erhebungszeiträume zu beachten sind. In der GISELA Studie fand die Blutentnahme im Sommer statt, wohingegen die Datenerhebung der in Tab. A12.1 gelisteten Publikationen vorrangig saisonübergreifend oder im Winter erfolgte. Primär wurde die 25(OH)D-Messung einmalig vorgenommen. Insofern als der 25(OH)D-Spiegel saisonalen und somit intra-individuellen Schwankungen unterliegt, reflektiert eine einmalige Erfassung vielmehr eine Momentaufnahme und weniger die reguläre Versorgungslage, was das Risiko fehlerhafter Klassifikationen erhöht (Shoben et al. 2011).

Hervorzuheben ist, dass die Prävalenz der Vitamin-D-Insuffizienz je nach betrachteter Nation und verwendetem Grenzwert stark variiert. Der Einsatz von unterschiedlichen – oft willkürlich gesetzten – Referenzwerten führt dazu, dass die Beurteilung des Vitamin-D-Status von ein und derselben Population von defizitär bis optimal reicht.

Zusammenfassung

Der Vitamin-D-Status der GISELA Probanden ist im Sommer gemeinhin als suffizient zu bezeichnen, wenn der Cut-off-Wert von 50 nmol/L angesetzt wird. Unter Verwendung des Cut-off-Wertes von 75 nmol/L ergibt sich eine hohe Prävalenz der Vitamin-D-Insuffizienz, obwohl sich die Senioren laut Selbstauskunft im Durchschnitt ≥ 2 h/d im Freien aufhielten. Angesichts heterogener Studienstandorte/-designs, Erhebungszeiträume, Messmethoden und Probandencharakteristika ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse limitiert. Generell besteht national und international eine hochgradige Varianz im Vitamin-D-Status, was neben methodischen Aspekten wahrscheinlich auf eine inter-individuelle Variabilität in den Determinanten der 25(OH)D₃-Konzentration zurückzuführen ist. Daher konzentriert sich das folgende Kapitel auf die potenziellen Determinanten des Vitamin-D-Status.

6.2 Determinanten des Vitamin-D-Status

Die Literatur verweist auf eine ausgeprägte Heterogenität in den Determinanten der 25(OH)D-Konzentration (siehe Tab. A12.6 S. 194–197). Neben den Unterschieden in den Probandencharakteristika könnte die Jahreszeit für die Relevanz der einzelnen Faktoren bedeutsam sein (Jacques et al. 1997, McCullough et al. 2010). Die Mehrheit der Studien untersuchte die Determinanten der 25(OH)D-Konzentration saisonübergreifend oder im Winter. Die vorliegende Arbeit legt den Schwerpunkt auf die Sommermonate und untersucht zudem mögliche Effektmodifikationen seitens des Geschlechts.

Im Folgenden wird die Relevanz ausgewählter Determinanten anhand der Ergebnisse der **Studien 2** und **3** unter Berücksichtigung der Literatur erörtert. Angesichts der anhaltenden kontroversen Diskussionen über die Bedeutung der Vitamin-D-Zufuhr und der Körperzusammensetzung, werden diese Faktoren schwerpunktmäßig betrachtet. Darüber hinaus werden im Verlauf dieses Kapitels die Ergebnisse aus **Studie 1** zu den Hauptlebensmittelquellen der Vitamin-D-Zufuhr sowie deren Einflussfaktoren diskutiert.

6.2.1 Monat der Blutentnahme als Indikator der UVB-Exposition

Die subkutane Vitamin-D₃-Synthese wird primär durch die UVB-Exposition der Haut bestimmt (Zittermann 2010). Liegt ein mittlerer Breitengrad und ein leicht pigmentierter Hauttyp vor, gilt im Sommer eine zwei bis drei Mal pro Woche stattfindende 5–15-minütige Sonnenlichtexposition zwischen 10:00–15:00 Uhr von Händen, Armen und Gesicht als bedarfsdeckend (Holick 2004/2008). Die Induktion der subkutanen Vitamin-D₃-Synthese setzt jedoch einen UV-Index von ≥ 3 voraus, so Zittermann (2010). In Deutschland zeigt die UVB-Strahlungsintensität jahreszeitliche Schwankungen, die sich mit sechs- bis achtwöchiger Verzögerung im 25(OH)D-Spiegel äußern (Klenk et al. 2013). Zwischen Juli und September erreicht die 25(OH)D-Konzentration ihren Höchststand, zwischen Februar und April stellt sich der Tiefpunkt ein (Klenk et al. 2013). Ausgehend vom Standort Deutschland kommt die subkutane Vitamin-D₃-Synthese von Oktober bis Ende März aufgrund mangelnder UVB-Strahlungsintensität zum Erliegen (Zittermann 2010).

Im Follow-up 2008 der GISELA Studie erstreckte sich der Erhebungszeitraum der Blutproben von Juli bis September. In **Studie 2** wurde geprüft, ob der Monat der Blutentnahme trotz des engen Zeitfensters für die 25(OH)D₃-Spiegel von Bedeutung ist. Nach multipler Adjustierung lag der 25(OH)D₃-Spiegel bei Probanden, deren Blutentnahme im September erfolgte, ca. 6 nmol/L höher als bei Probanden mit einer Blutentnahme im Juli/August.

Die Bedeutung des Monats der Blutentnahme wird von Studien aus der Literatur bestätigt (Millen et al. 2010, Cheng et al. 2014, Kühn et al. 2014). Allerdings wurde in diesen Studien der Vitamin-D-Status über das gesamte Jahr hinweg betrachtet. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass der Zeitpunkt der Blutentnahme von Bedeutung ist, selbst wenn sich die Erhebung über wenige Monate bzw. eine Jahreszeit erstreckt. Folgerichtig gilt es in zukünftigen Studien zu prüfen, ob dem Monat der Blutentnahme der bislang in der Literatur vorherrschenden Adjustierung um die Jahreszeit Vorrang zu geben ist.

6.2.2 Parathormonkonzentration

Der mediane PTH-Spiegel der Probanden betrug 4,6 pmol/L (Frauen) bzw. 4,4 pmol/L (Männer) (**Studie 2**). Im Vergleich zu anderen Studienpopulationen (siehe Tab. A12.7 S. 209f) zeigten die GISELA Probanden relativ hohe PTH-Konzentrationen, obwohl der Vitamin-D-Status primär oberhalb von 50 nmol/L lag. Das hohe Lebensalter der Probanden könnte für diesen Befund ausschlaggebend sein. Im fortgeschrittenen Alter sind höhere 25(OH)D-Spiegel erforderlich, um die PTH-Konzentration im Normbereich zu halten (Vieth et al. 2003, Maggio et al. 2005, Arabi et al. 2010, González-Molero et al. 2011, Valcour et al. 2012), was auf eine beeinträchtigte renale Umwandlung von 25(OH)D zu 1,25(OH)₂D (González-Molero et al. 2011) bzw. eine relative Resistenz gegenüber der Wirkung von 25(OH)D bzw. 1,25(OH)₂D (Vieth et al. 2003) zurückgeführt wird. Überdies könnten die Verwendung des Medians und der Einsatz inkongruenter Assays die Studienunterschiede bedingen. So wurden in Studien, in denen die PTH-Messung wie in der GISELA Studie mittels ECLIA erfolgte, vergleichbare bzw. höhere PTH-Konzentrationen festgestellt.

Ein Hyperparathyreoidismus – definiert als ein PTH-Spiegel > 6,9 pmol/L (> 65 ng/L) (Roche 2003) – lag bei rund 15 % der GISELA Probanden vor (**Studie 2**). Ob dieser auf einer primären oder sekundären Ätiologie fußt, ist ungewiss, da der Calciumspiegel nicht erhoben wurde. In anderen Studien betrug die Prävalenz bei älteren Personen oft mehr als 30 %, unter Verwendung heterogener Diagnosekriterien (Saraiva et al. 2005, Björkman et al. 2008, Saliba et al. 2011, Agrawal und Sharma 2013). Die Tatsache, dass die 25(OH)D₃-Spiegel der GISELA Probanden > 25 nmol/L lagen – kombiniert mit einer Calciumzufuhr, die im Mittel der Empfehlung von 1 g/d (DGE et al. 2013 S. 189) entsprach, – könnte für die vergleichsweise geringe Prävalenz pathologisch erhöhter PTH-Spiegel verantwortlich sein.

Die zirkulierende 25(OH)D-Konzentration wird durch die Bereitstellung von Ergocalciferol /Cholecalciferol für die hepatische 25(OH)D-Synthese und den metabolischen Turnover von 25(OH)D determiniert (Jones et al. 2015). Letzteres ergibt sich aus den Enzymaktivitäten von CYP27B1 und CYP24A1 (Jones et al. 2015). Beide Enzyme werden durch PTH reguliert (Zierold et al. 2003). Vor diesem Hintergrund und angesichts der Interaktion zwischen PTH und Vitamin D im Rahmen der Calciumhomöostase ist anzunehmen, dass die PTH-Konzentration einen Prädiktor der 25(OH)D-Konzentration darstellt, weshalb sie in dieser Arbeit als ein solcher analysiert wurde.

Zahlreiche Studien dokumentierten eine inverse Beziehung zwischen 25(OH)D und PTH (Arabi et al. 2010, Kayaniyil et al. 2011, Rejnmark et al. 2011, Sai et al. 2011, Saliba et al. 2011, Vanderschueren et al. 2013). In der vorliegenden Arbeit wurde die multiple Regressionsanalyse verwendet, um den Einfluss möglicher Confounder zu dezimieren. Dabei behauptete sich die PTH-Konzentration insbesondere bei den Frauen als negative Determinante der 25(OH)D₃-Konzentration (**Studie 2**). Die Ursache-Wirkungs-Beziehung kann aufgrund des Querschnittcharakters der Arbeit nicht überprüft werden. In der Literatur wurde primär der Einfluss von 25(OH)D auf PTH untersucht; selten stand die umgekehrte Kausalität im Fokus. Eine gegenseitige Einflussnahme anlässlich der bekannten

endokrinen Regelkreisläufe ist jedoch wahrscheinlich. Folglich ist eine gegenseitige Adjustierung erforderlich, um einerseits zwischen den endokrinen und auto-/parakrinen Effekten von Vitamin D zu differenzieren und andererseits voneinander unabhängige Effekte von 25(OH)D₃ und PTH auf gesundheitsrelevante Parameter nachweisen zu können.

6.2.3 Soziodemografische/-ökonomische Aspekte

Geschlecht

Zurückliegende Studien verweisen vielfach auf einen höheren 25(OH)D-Status bei Männern (Cashman et al. 2009, Hirani et al. 2010, Li et al. 2013, De Rui et al. 2014, Han et al. 2014, Zhen et al. 2015, Olmos et al. 2016). Als Ursachen für diese Beobachtung werden Unterschiede in den Sexualhormonen, dem DBP, der Körperoberfläche, der Vitamin-D-Synthesekapazität, dem Lebensstil, der Vitamin-D-Zufuhr und der Körperzusammensetzung diskutiert (Dawson-Hughes et al. 1997, Jacques et al. 1997, Verbraecken et al. 2006, van Dam et al. 2007, Anagnostis et al. 2013, Janssen et al. 2013, De Rui et al. 2014).

In der GISELA Studie zeigten die Geschlechter vergleichbare 25(OH)D₃-Spiegel (**Studie 2**). Allerdings bestand ein Trend hin zu einem höheren Status auf Seiten der Männer. Das hohe Lebensalter der Probanden nivelliert vermutlich den Einfluss der Sexualhormone. Beide Geschlechter zeigten neben einer langen Aufenthaltsdauer im Freien eine vergleichbare Vitamin-D-Zufuhr und körperliche Aktivität, woraus die fehlenden Geschlechtsunterschiede resultieren könnten. Dass der Vitamin-D-Status vor der Adjustierung bei den Frauen tendenziell niedriger war, ist wahrscheinlich der höheren Fettmasse (FM) geschuldet (siehe Kapitel 6.2.6). Analog zur vorliegenden Arbeit blieben in anderen Studien signifikante Geschlechtsunterschiede in den 25(OH)D-Konzentrationen aus (van Dam et al. 2007, McGill et al. 2008, Brock et al. 2010, González-Molero et al. 2011, He und Scragg 2011, Freedman et al. 2013, Jääskeläinen et al. 2013, Rabenberg et al. 2015), speziell, wenn um den Einfluss potenzieller Confounder wie der FM bereinigt wurde.

Lebensalter

In **Studie 2** besaß das Alter der Probanden keinen Einfluss auf den 25(OH)D₃-Spiegel. Die relativ geringe Altersspanne (66–96 Jahre), die Stichprobengröße und der verhältnismäßig gute Gesundheitszustand der Senioren könnten die fehlende Assoziation erklären.

Die zurückliegende Literatur verweist mehrfach auf einen altersabhängigen Abfall der 25(OH)D-Konzentration (Lappe et al. 2006, González-Molero et al. 2011, He und Scragg 2011). Gleichwohl deuten v. a. nordeuropäische Studien auf eine positive Assoziation hin (Steingrimsdottir et al. 2005, Lagunova et al. 2009/2011, Kayaniyil et al. 2011, Shirazi et al. 2013, Miettinen et al. 2014). Letzteres ist vermutlich auf die höhere Vitamin-D-Zufuhr infolge eines höheren Fisch-/Lebertranverzehr zurückzuführen, der in diesen Studien bei älteren Menschen beobachtet wurde. Andere Studien kommen wie die vorliegende Untersuchung zu dem Schluss, dass der 25(OH)D-Spiegel nicht *per se* durch das Alter beeinflusst wird (Vieth et al. 2003, Hill et al. 2006, Baraké et al. 2010). Allerdings könnte

ein reduzierter 25(OH)D-Turnover aufgrund einer altersbedingt verminderten renalen Konversion von 25(OH)D zu 1,25(OH)₂D vorliegen, welcher den Effekt einer altersbedingt verringerten dermalen Vitamin-D₃-Produktion nivelliert (Vieth et al. 2003). Mitunter ist die Jahreszeit entscheidend. In einer Studie mit 687 Probanden (67–95 Jahre) war allein im Winter eine altersbedingte Reduktion der 25(OH)D-Spiegel zu konstatieren (Jacques et al. 1997). Ursächlich dafür könnte laut den Autoren eine geringere Speicherkapazität bzw. eine eingeschränkte Syntheserate unter minimaler UVB-Exposition sein.

Eine Reduktion der subkutanen Vitamin-D₃-Synthese – hervorgerufen durch altersbedingte Veränderungen der Hautstruktur (Need et al. 1993, Holick 1995) und sinkende epidermale Konzentrationen an 7-Dehydrocholesterol (MacLaughlin und Holick 1985) – gilt als primäre Ursache für abfallende 25(OH)D-Spiegel mit zunehmendem Alter. Gleichwohl erscheint die Kapazität für die Generierung adäquater 25(OH)D-Spiegel als hinreichend suffizient, vorausgesetzt eine angemessene UVB-Exposition liegt vor. Dies zeigen die Ergebnisse der GISELA Studie und des *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES). Zwar war im Gegensatz zur GISELA Studie im NHANES eine altersbedingte Abnahme der 25(OH)D-Spiegel zu beobachten (Scragg und Camargo 2008). Jedoch entsprach der 25(OH)D-Spiegel der ≥ 60-jährigen Probanden, die täglich Aktivitäten im Freien nachgingen, annähernd dem der 20–39-jährigen Probanden. Demnach spielt der Lebensstil eine tragende Rolle bei der Entwicklung insuffizienter 25(OH)D-Spiegel (siehe Kapitel 6.2.5). Der gesundheitsbewusste Lebensstil der GISELA Probanden trägt vermutlich dazu bei, dass die Senioren trotz hohen Durchschnittsalters einen guten Vitamin-D-Status besitzen.

Haushaltseinkommen

Ein monatliches Haushaltsnettoeinkommen von ≥ 1.500 € war bei den männlichen Probanden der GISELA Studie mit höheren 25(OH)D₃-Konzentrationen assoziiert (**Studie 2**). Bei den Frauen blieb diese Beobachtung aus, möglicherweise aufgrund des von ihnen berichteten geringeren Einkommens im Vergleich zu den Männern.

Die Literatur liefert kein klares Bild, inwiefern das Einkommen bzw. der sozioökonomische Status für den Vitamin-D-Status relevant ist. Mehrere Studien konnten keine Assoziation aufzeigen (Greene-Finestone et al. 2011, Hirani et al. 2013, Shirazi et al. 2013, Miettinen et al. 2014). In einer Studie mit 630 brasilianischen Probanden > 12 Jahre war ein höheres Familieneinkommen (klassifiziert in Tertile) mit höheren 25(OH)D-Konzentrationen assoziiert (Martini et al. 2013). Die Aussagekraft und Vergleichbarkeit dieser Studie ist limitiert, da die Einkommensklassen nicht offengelegt wurden. Die Ergebnisse der DEGS ($n = 6.025$; 18–79 Jahre) verweisen auf einen geringeren 25(OH)D-Spiegel bei Frauen, nicht jedoch bei Männern, mit niedrigem sozioökonomischen Status, dessen Beurteilung anhand einer Kombination von Bildungsgrad, Beruf und Haushaltseinkommen vorgenommen wurde (Rabenberg et al. 2015). Studien aus Spanien (Navarro et al. 2013) und Großbritannien (Hirani et al. 2009) bestätigen, dass Armut mit einem niedrigeren 25(OH)D-Spiegel einhergeht. Armut ist häufig assoziiert mit Ernährungsdefiziten, ungesünderem Lebensstil,

Adipositas und schlechterem Gesundheitszustand (Lampert 2011 S. 575–597). Dieser Sachverhalt bildet vermutlich die Grundlage für die partiell zu beobachtende Beziehung zwischen dem Einkommen und dem Vitamin-D-Status.

Die GISELA Probanden weichen in ihren Charakteristika (z. B. Herkunftsland, Einkommen, Alter) von den oben angeführten Studien ab. Einige Studien führten keine geschlechtsspezifischen Analysen durch oder untersuchten nur Frauen. Zu berücksichtigen ist, dass überwiegend nicht das individuelle Einkommen, sondern das Haushaltsnettoeinkommen in Form einer kategorischen Variablen erhoben oder der sozioökonomische Status anhand des Wohnorts beurteilt wurde, was die Aussagekraft der Ergebnisse begrenzt. Aufgrund der geringen Studienanzahl und der starken Heterogenität der Studien in der Erhebung und Klassifizierung des Einkommens bleibt der Einfluss ökonomischer Aspekte auf den Vitamin-D-Status fraglich. Inwiefern einkommensschwache Senioren als Risikogruppe für defizitäre 25(OH)D-Spiegel einzustufen sind, ist durch weitere Studien zu prüfen.

6.2.4 Nährstoffzufuhr

Vitamin-D-Zufuhr über Lebensmittel und Supplemente

Im Falle einer unzureichenden UVB-Exposition ist der menschliche Körper auf die exogene Zufuhr von Vitamin D angewiesen (Calvo et al. 2005). Unter diesen Umständen erlangt Vitamin D den Status eines klassischen Vitamins. Die Bedeutung, das Ausmaß und die Darreichungsform der Vitamin-D-Zufuhr werden kontrovers diskutiert. Unter der Annahme einer nicht vorhandenen Vitamin-D₃-Eigensynthese wird seitens der DGE et al. (2013 S. 79) eine tägliche Vitamin-D-Zufuhr von 20 µg für Personen ≥ 1 Jahr empfohlen. Doch das Vorkommen von Vitamin D in LM ist begrenzt. Eine Übersicht zum Vitamin-D-Gehalt ausgewählter LM im Verhältnis zur endogenen Vitamin-D₃-Synthese infolge einer UVB-Exposition findet sich im Anhang (Tab. A12.8 S. 211).

Welche LM-Gruppen am stärksten zur Vitamin-D-Zufuhr der deutschen Allgemeinbevölkerung beitragen, zeigt die Nationale Verzehrsstudie (NVS) II (MRI 2008), die jedoch nur Personen bis 80 Jahre berücksichtigt. Die vorliegende Arbeit liefert Daten für Senioren im Alter von 66–96 Jahren. Wie aus **Studie 1** zu entnehmen ist, stellte in der GISELA Studie die Fischzufuhr bei beiden Geschlechtern die Hauptlebensmittelquelle für Vitamin D dar, gefolgt vom Eierkonsum. Des Weiteren fungierten Fette/Öle, Brot/Backwaren und Milch/Milchprodukte als wichtige Vitamin-D-Lieferanten (siehe Abb. 6.2). Diese Beobachtungen decken sich mit den Ergebnissen der NVS II (MRI 2008), wobei Fisch/Fischerzeugnisse in der GISELA Studie einen kleineren und Eier sowie Brot/Backwaren einen größeren Beitrag zur Vitamin-D-Zufuhr leisteten als in der NVS II. In der GISELA Studie kamen ein Dreitage-Schätzprotokoll und der Bundeslebensmittelschlüssel (BLS) II.3 zum Einsatz. Die Daten der NVS II basieren hingegen auf Diet-History-Interviews von 15.371 Probanden im mittleren Alter von 46 Jahren, die mit dem BLS II.4 ausgewertet wurden. Zudem unterscheidet sich die Einteilung der LM-Gruppen zwischen **Studie 1** und der NVS II. Diese Differenzen im Studiendesign könnten für die leichten Abweichungen verantwortlich sein.

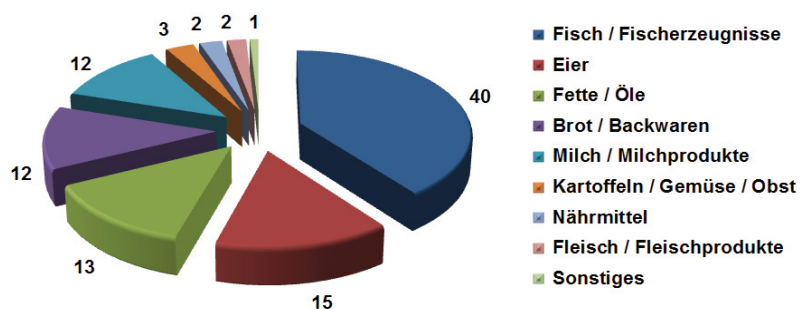


Abb. 6.2: Hauptlebensmittelquellen für Vitamin D bei den GISELA Probanden.

(eigene Darstellung in Anlehnung an Studie 1, Angaben in Prozent)

Im internationalen Vergleich differieren die LM, die vorrangig für die nutritive Vitamin-D-Versorgung der einzelnen Populationen verantwortlich sind. Beispielsweise zählen Milch/Milchprodukte, Margarine, Fisch und Fleisch in absteigender Reihenfolge zu den Hauptquellen für Vitamin D in Kanada (Baraké et al. 2010), während in Großbritannien vor allem Fisch, Fleisch, Cerealien und Streichfette zur Vitamin-D-Zufuhr beitragen (Henderson et al. 2003). In Spanien stellen Fisch, Eier, Milchprodukte, Cerealien, Öle und Fleisch (González-Rodríguez et al. 2013) und in Australien Fisch, Milch/Milchprodukte, Fleisch, Margarine und Eier (Jayaratne et al. 2013) bedeutende Vitamin-D-Lieferanten dar. Diese Unterschiede basieren neben dem Einsatz ungleicher LM-Datenbanken auf den heterogenen Verzehrsgewohnheiten und Anreicherungsstrategien der Länder. In den USA und in Kanada sind Hauptnahrungsmittel, darunter Milch, Obstsaft und Cerealien, mit Vitamin D angereichert (Calvo und Whiting 2013), während sich in Europa die Anreicherung vorrangig auf Margarine konzentriert. In Deutschland ist die LM-Anreicherung mit Vitamin D bis auf wenige Ausnahmen (Margarine, Speiseöle, Milcherzeugnisse und einige diätetische LM unter Einhaltung gesetzlich vorgeschriebener Höchstmengen) untersagt (Domke et al. 2004).

In **Studie 1** zeigten Frauen eine mediane Zufuhr von 3,0 µg/d und Männer eine Zufuhr von 3,2 µg/d, wobei diese Angaben ausschließlich die alimentäre Zufuhr widerspiegeln. Lediglich drei der 235 Probanden erreichten über die LM-Zufuhr eine Vitamin-D-Aufnahme von ≥ 20 µg/d. In nationalen Studien rangiert die Vitamin-D-Zufuhr älterer Menschen auf einem vergleichbaren Niveau (siehe Tab. A12.9 S. 212ff). Wie Tab. A12.9 verdeutlicht, ist die Vitamin-D-Zufuhr gemessen an den Referenzwerten in nahezu jeder Population als unzureichend zu bezeichnen. Die tägliche Zufuhr bewegt sich vorrangig zwischen 2 und 6 µg. Zwar zeigen Populationen mit einem hohen Fischverzehr, einer häufigen Einnahme von Supplementen oder Lebertran bzw. einem breiten Spektrum an angereicherten LM höhere Zufuhrmengen (Kamycheva et al. 2002, Calvo et al. 2005, Steingrimsdottir et al. 2005). Jedoch liegt auch in diesen Ländern die Zufuhr im Mittel unter 20 µg/d.

Die Heterogenität der eingesetzten Erhebungsinstrumente und Nährstoffdatenbanken gestaltet den Vergleich der in Tab. A12.9 dargelegten Zufuhrdaten unterschiedlicher Populationen diffizil. Wenige Fragebögen wurden speziell für die Erhebung der Vitamin-D-Zufuhr konzipiert. Darüber hinaus ist eine valide Schätzung der Vitamin-D-Zufuhr angesichts der z. T. geringen Aktualität der Datenbanken und der begrenzten Anzahl an gelisteten LM

schwierig. Zu bedenken ist, dass 25(OH)D₃ in den bisherigen Nährstoffdatenbanken wenig Berücksichtigung fand (Ovesen et al. 2003, Taylor et al. 2014). Diesem in Muskelfleisch, Fett, Eigelb und Innereien vorkommenden Metabolit (Ovesen et al. 2003, Cashman 2012) wird eine fünffach höhere Effektivität bezüglich der Steigerung der 25(OH)D-Konzentration zugesprochen als Cholecalciferol (Cashman et al. 2012), wobei letzteres offenbar die Effektivität von Ergocalciferol übertrifft (Tripkovic et al. 2012). Folglich könnten die in Studien ermittelten Zufuhrmengen eine Unterschätzung des tatsächlichen Sachverhaltes darstellen (Ovesen et al. 2003, Taylor et al. 2014).

Eine umfassende Analyse der Determinanten der Vitamin-D-Zufuhr älterer Menschen, die über die nutritiven Parameter hinausgeht, war bislang nicht Gegenstand der Forschung. In **Studie 1** wurde ein breites Spektrum an potenziellen Einflussfaktoren berücksichtigt. Im Ergebnis zeigt die Untersuchung, dass die Verzehrshäufigkeit von Fisch sowie der Fettgehalt der Nahrung in einer positiven und die % FM sowie das Haushaltsnettoeinkommen in einer negativen Assoziation mit der Vitamin-D-Zufuhr standen. Angesichts des fettlöslichen Charakters und der Hauptlebensmittelquelle von Vitamin D war ein positiver Einfluss der Fett- und Fischzufuhr zu erwarten. Die niedrigere Zufuhr bei Personen mit höherer FM bzw. höherem Einkommen reflektiert vermutlich deren LM-Auswahl. Zielgruppenspezifische Interventionsmaßnahmen zur Steigerung der Vitamin-D-Zufuhr erscheinen sinnvoll. Jedoch ist fraglich, inwieweit dadurch substantielle Veränderungen in der Vitamin-D-Zufuhr einerseits und den 25(OH)D₃-Spiegeln andererseits erzielt werden können.

Ob die habituelle Vitamin-D-Zufuhrmenge den Vitamin-D-Status positiv beeinflusst, ist nicht zweifelsfrei belegt. In Studien aus Ländern, die im Vergleich zu Deutschland eine stärkere LM-Anreicherung mit Vitamin D praktizieren (z. B. USA und Kanada), behauptete sich die Vitamin-D-Zufuhr als Determinante der 25(OH)D-Konzentration (siehe Tab. A12.10 S. 215ff). Demgegenüber konnten Studien aus Europa vorrangig keine Assoziation nachweisen, besonders wenn allein die alimentäre Vitamin-D-Zufuhr analysiert wurde oder der Anteil der Supplementnutzer gering ausfiel.

Neben der Zufuhrmenge und der Vitamin-D-Quelle (natürliche LM, angereicherte LM, Supplemente) könnte die Jahreszeit für die Assoziation von Relevanz sein. So war in einer Studie mit 2.598 postmenopausalen Frauen eine Assoziation zwischen der alimentären Vitamin-D-Zufuhr und dem Vitamin-D-Status allein im Frühling und Winter zu konstatieren, während die totale Vitamin-D-Zufuhr über LM, Supplemente bzw. Lebertran saisonal unabhängig mit dem Vitamin-D-Status assoziiert war (Macdonald et al. 2008).

Die in Tab. A12.10 gelisteten Studien fanden vorrangig im Winter oder ganzjährig statt, während im Rahmen der GISELA Studie die Relevanz der alimentären und supplementären Vitamin-D-Zufuhr für die 25(OH)D₃-Konzentration älterer Menschen während der Sommermonate untersucht wurde. Des Weiteren wurde geprüft, ob die Vitamin-D-Zufuhr mit dem PTH-Spiegel assoziiert ist. Dabei konnte unabhängig von dem Adjustierungsgrad und der Stratifizierung des Kollektivs in Abhängigkeit des BMI (< vs. ≥ 25 kg/m²) keine Assoziation zwischen der alimentären Vitamin-D-Zufuhr und der 25(OH)D₃- bzw. PTH-

Konzentration aufgezeigt werden (**Studien 2, 3**). Dies beruht vermutlich auf der geringen Zufuhrmenge und der hinreichenden UVB-Exposition. Hingegen wurde eine positive Assoziation zwischen der Einnahme von Vitamin-D-Supplementen und dem 25(OH)D₃-Spiegel nachgewiesen (**Studien 2, 3**), wobei diese Assoziation in den geschlechtsspezifischen Analysen nur bei den Frauen vorlag (**Studie 2**). Letzteres ist vermutlich auf den geringen Anteil von männlichen Supplementnutzern zurückzuführen.

Zahlreiche Experten befürworten den Einsatz von Supplementen, um den Bedarf an Vitamin D v. a. über die Wintermonate zu decken bzw. saisonale Schwankungen im Vitamin-D-Status abzumildern (Lappe et al. 2006, Macdonald et al. 2008, Baraké et al. 2010, Hill et al. 2012, Brouwer-Brolsma et al. 2013). Neben dem Vitamin-D-Ausgangstatus und der Dosierung (Viljakainen et al. 2006, Aloia et al. 2008, Waterhouse et al. 2014) scheint die Effektivität von Supplementen von dem BMI abhängig zu sein (Waterhouse et al. 2014).

In **Studie 3** wurde deshalb untersucht, ob die Einnahme von Vitamin-D-Supplementen bei Probanden mit einem BMI < vs. ≥ 25 kg/m² gleichermaßen mit der 25(OH)D₃- bzw. PTH-Konzentration assoziiert ist. Dabei zeigten übergewichtige/adipöse Probanden (BMI ≥ 25 kg/m²) keine Assoziationen, während eine Vitamin-D-Supplementation bei Probanden mit einem BMI < 25 kg/m² mit höheren 25(OH)D₃- und niedrigeren PTH-Spiegeln assoziiert war. Warum dieser Effekt nicht bei der alimentären Zufuhr zu beobachten war, könnte auf einer ungleichen Vitamin-D-Zufuhrmenge über LM und Supplemente beruhen. Für das Follow-up 2008 liegen keine Daten über die Dosierung der eingesetzten Supplemente vor. Angesichts der geringen Anzahl an Supplementnutzern und der Tatsache, dass sich beide Assoziationen nach gegenseitiger Adjustierung von PTH und 25(OH)D₃ aufhoben, könnte ein Zufallsbefund vorliegen. Allerdings deuten mehrere Studien darauf hin, dass adipöse Personen höhere Dosierungen benötigen als normalgewichtige Personen, um äquivalente 25(OH)D-Spiegel zu erreichen (Lee et al. 2009b, Jorde et al. 2010c, Forsythe et al. 2012, Gallagher et al. 2013, Saliba et al. 2013). Möglicherweise limitiert bei übergewichtigen/adipösen Personen die höhere FM den zu erwartenden 25(OH)D₃-Konzentrationsanstieg durch ein erhöhtes Speicher- oder Verteilungsvolumen (siehe Kapitel 6.2.6).

Calcium- und Phosphorzufuhr über Lebensmittel und Supplemente

In **Studie 3** zeigte die alimentäre Calcium- und Phosphorzufuhr unabhängig von der Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Lebensstil, % FM, Energiezufuhr und der Gruppierung des Kollektivs in Abhängigkeit des BMI keine Assoziation mit 25(OH)D₃.

In europäischen Studien, deren Probanden analog zum GISELA Kollektiv im Mittel eine Calciumzufuhr ≥ 1,0 g/d bzw. einen Vitamin-D-Status > 50 nmol/L aufwiesen, wurde oftmals keine Assoziation zwischen der Calciumzufuhr und dem 25(OH)D-Spiegel festgestellt (van Dam et al. 2007, Hintzpeter et al. 2008, Shirazi et al. 2013). Studien aus den USA sowie Studien, deren Kollektive im Mittel eine Calciumzufuhr < 0,8 g/d bzw. einen Vitamin-D-Status < 50 nmol/L zeigten, bestätigen hingegen häufig eine positive Korrelation (Kinyamu et al. 1998, Bhattoa et al. 2004, Liu et al. 2009). Neben den Unterschieden in der

Calciumzufuhr und dem 25(OH)D-Spiegel könnte die länderspezifische LM-Anreicherung die abweichenden Ergebnisse bedingen. In Deutschland erfolgt im Gegensatz zu einigen anderen Ländern keine obligatorische Vitamin-D-Anreicherung von Milch/Milchprodukten, die wiederum zu den wichtigsten Calciumlieferanten zählen. Das gleichzeitige Vorliegen von Calcium und Vitamin D im LM könnte eine Scheinkorrelation zwischen der Calciumzufuhr und dem 25(OH)D-Spiegel bewirken (Kinyamu et al. 1998).

Hervorzuheben ist, dass die Calciumzufuhr in Form von Supplementen vorrangig bei Probanden mit einem BMI < 25 kg/m² positiv mit dem 25(OH)D₃-Spiegel assoziiert war, sofern keine Adjustierung um PTH erfolgte (**Studie 3**). Offenbar wird der Effekt von Calciumsupplementen auf 25(OH)D₃ durch Veränderungen im PTH-Spiegel vermittelt. Eine direkte Beziehung zwischen der Einnahme von Calciumsupplementen und dem PTH-Spiegel konnte ebenfalls nur bei Probanden mit einem BMI < 25 kg/m² nachgewiesen werden (**Studie 3**). Eventuell bewirkt der höhere Vitamin-D-Status bei Personen mit einem BMI < 25 kg/m² eine höhere intestinale Absorptionsrate von Calcium. Ob die beobachteten Unterschiede in Abhängigkeit des BMI allein durch die Körperzusammensetzung bedingt sind, ist durch zukünftige Studien zu prüfen.

Während die mediane Calciumzufuhr der GISELA Probanden mit 1 g/d der Empfehlung der DGE et al. (2013 S. 189) entsprach, lag die Phosphorzufuhr mit 1,2 g/d (Frauen) bzw. 1,4 g/d (Männer) deutlich über den seitens der DGE et al. (2013 S. 217) empfohlenen 0,7 g/d (**Studie 3**). Daher befand sich der Calcium/Phosphor-Quotient im Mittel unter 1. Diese Beobachtung ist im Einklang mit den Erkenntnissen der Literatur (Fabian und Elmadfa 2008, Kemi et al. 2010) und basiert wahrscheinlich auf dem Konsum von verarbeiteten LM und Getränken, die häufig mit phosphathaltigen Zusatzstoffen versetzt sind (Kemi et al. 2010).

Studien, die die Phosphorzufuhr und den Calcium/Phosphor-Quotient der Nahrung als Determinanten der 25(OH)D₃-Konzentration von Personen > 65 Jahre untersuchten, liegen der Autorin dieser Arbeit nicht vor. Indessen wurde der Einfluss der Phosphorzufuhr (Kemi et al. 2009) bzw. des Calcium/Phosphor-Quotienten (Kemi et al. 2010) auf die PTH-Konzentration prämenopausaler Frauen untersucht. Dabei stand die Phosphorzufuhr in einer positiven und der Calcium/Phosphor-Quotient in einer negativen Beziehung zu PTH. Diese Beobachtung konnte in **Studie 3** für Senioren bestätigt werden. Offenbar wirkt die Calciumzufuhr dem PTH-steigernden Effekt der Phosphorzufuhr entgegen. Folglich ist eine Erhöhung des Calcium/Phosphor-Quotienten in der Nahrung anzustreben.

6.2.5 Lebensstil

Aufenthaltsdauer im Freien und körperliche Aktivität

Wie aus **Studie 2** hervorgeht, stand sowohl die Aufenthaltsdauer im Freien als auch die körperliche Aktivität bei den GISELA Probanden in einer positiven Beziehung zum 25(OH)D₃-Spiegel. Gemäß den Ergebnissen der geschlechtsspezifischen Regressionsanalysen überwog bei den Frauen der Einfluss der Sonnenlichtexposition, während bei den Männern die körperliche Aktivität als Determinante der 25(OH)D₃-Konzentration dominierte.

Der beobachtete Geschlechtsunterschied könnte auf der ungleichen Probandenzahl und einer Heterogenität in Art, Dauer und Intensität der jeweiligen Aktivität sowie in Kleidungsgehnheiten und Tageszeit der Sonnenlichtexposition beruhen.

In der Literatur finden sich mehrere Querschnittstudien, die auf eine positive Assoziation zwischen einem aktiven Lebensstil und dem Vitamin-D-Status hindeuten: Die Ergebnisse der Hoorn-Studie mit 538 Probanden im Alter von 60–87 Jahren lassen vermuten, dass eine Ausdehnung der physischen Aktivität im Freien um eine Stunde pro Tag die 25(OH)D-Spiegel um 1,8 nmol/L erhöht (van Dam et al. 2007). In der Studie von Orwoll et al. (2009) mit 1.606 Männern im Alter von 65–99 Jahren gingen ein höherer Aktivitätslevel (erfasst mittels Fragebogen) und Outdoor-Aktivitäten wie Gartenarbeit oder Spazieren gehen mit einem höheren Vitamin-D-Status einher. In der *Longitudinal Aging Study Amsterdam* (LASA) mit 1.255 Probanden ≥ 65 Jahre waren die Aktivitäten Fahrrad fahren und Gartenarbeit, nicht jedoch Spazieren gehen, in ihrer über Fragebögen eruierten Zeitdauer und Intensität mit dem Vitamin-D-Status assoziiert (van den Heuvel et al. 2013). Analoge Beobachtungen machten De Rui et al. (2014) bei 2.349 Probanden ≥ 65 Jahre: Ihren Ergebnissen zufolge vermindert regelmäßiges Fahrrad fahren bzw. Gartenarbeit (erfasst über Fragebogen) die Wahrscheinlichkeit, einen Vitamin-D-Status < 50 nmol/L im Alter aufzuweisen, während Spazieren gehen und Indoor-Aktivitäten keinen Effekt zeigten. Im NHANES III ($n = 15.148$; ≥ 20 Jahre) wurde ein Anstieg der 25(OH)D-Konzentration mit steigender körperlicher Aktivität (erhoben via Fragebogen) vermerkt, wobei Outdoor-Aktivitäten eine stärkere Assoziation mit 25(OH)D aufwiesen als Indoor-Aktivitäten (Scragg und Camargo 2008). Ferner stand im NHANES III die Häufigkeit und weniger der ausgeübte Intensitätsgrad der Aktivität mit dem 25(OH)D-Spiegel in einer positiven Beziehung.

Entgegen den Erwartungen, jedoch übereinstimmend mit der Literatur (McCarty 2008, Freedman et al. 2013), war die Assoziation zwischen der Aufenthaltsdauer im Freien und dem 25(OH)D₃-Spiegel bei den Giessener Senioren schwach ausgeprägt (**Studie 2**). Einerseits könnte die indirekte Erhebung der UVB-Exposition die geringe Assoziationsstärke bewirken. Allerdings verweisen Studien mit einer Erfassung der UVB-Exposition mittels Dosimeter ebenfalls auf eine schwache Korrelation (Moschonis et al. 2009). Andererseits könnte eine nicht-lineare Beziehung vorliegen, worauf eine norwegische Studie mit 300 Frauen (44–59 Jahre) hindeutet (Brustad et al. 2004): Der Studie zufolge nähert sich die Assoziation zwischen der UV-Exposition und dem 25(OH)D-Spiegel bei einer Exposition von > 2 h/d einem Plateau. Folglich könnte die fehlende Assoziation bei den männlichen GISELA Probanden durch deren längere Aufenthaltsdauer im Freien bedingt sein.

Der Einfluss körperlicher Aktivität auf den Vitamin-D-Status wird häufig auf Confounder wie einer erhöhten Sonnenlichtexposition oder einer Modifikation der Körperzusammensetzung zurückgeführt (Freedman et al. 2013, De Rui et al. 2014). Allerdings bestand – analog zur vorliegenden Arbeit – die Beziehung in einigen Studien auch nach Berücksichtigung von Indikatoren der UVB-Exposition und der Körperzusammensetzung (Scott et al. 2010, Hirani

et al. 2013, Tran et al. 2013, Touvier et al. 2015). Der zugrunde liegende Mechanismus konnte bislang nicht dargelegt werden. Eventuell liegt eine umgekehrte Kausalität vor. So erwies sich die 25(OH)D-Konzentration in mehreren Studien als Prädiktor der physischen Leistungsfähigkeit von älteren Menschen (Houston et al. 2007, Wicherts et al. 2007, Stewart et al. 2009, Scott et al. 2010). 1,25(OH)₂D ist an der myozytären Calcium- und Phosphathomöostase beteiligt und scheint über die Aktivierung des nVDR die De-novo-Proteinsynthese in Muskelzellen zu initiieren (Review siehe Ceglia und Harris 2013, Sanders et al. 2014). Demnach könnte ein suffizienter Vitamin-D-Status im Alter zum Erhalt der Muskelmasse und der körperlichen Fitness beitragen.

Möglicherweise ist gerade die Kombination von Sonnenlicht und Bewegung – als Sinnbild eines gesundheitsbewussten Lebensstils – für die Aufrechterhaltung eines suffizienten Vitamin-D-Status im Alter vorteilhaft. Ein Großteil der körperlichen Aktivität der Giessener Senioren geht auf Gartenarbeit zurück. Eine Aktivität, die beide Komponenten vereint.

Alkoholkonsum

Ob der Alkoholkonsum einen Einfluss auf den Vitamin-D-Status von älteren Menschen besitzt, ist bislang kaum untersucht. In **Studie 2** war keine unabhängige Beziehung zwischen dem Alkoholkonsum und der 25(OH)D₃-Konzentration festzustellen. Allerdings befand sich der Alkoholkonsum der Studienteilnehmer auf einem relativ niedrigen Niveau.

In der Literatur zeichnet sich ein kontroverses Bild ab. Einige Forschergruppen bestätigen eine positive Beziehung zwischen Alkoholkonsum und Vitamin-D-Status (McCullough et al. 2010, Lee 2012, Thuesen et al. 2012, Shirazi et al. 2013), andere beobachteten keine unabhängige Assoziation (Jacques et al. 1997, Liu et al. 2009, Shea et al. 2011, Hirani et al. 2013, Cheng et al. 2014). Die berichtete Alkoholfuhr in diesen Studien lag z. T. deutlich über dem Konsum, der seitens der GISELA Probanden protokolliert wurde. Auffällig ist, dass in der Literatur der Alkoholkonsum vorrangig in Form einer kategorischen (z. B. Anzahl alkoholischer Getränke pro Woche) bzw. dichotomen (Alkoholkonsum: nein vs. ja) Variable analysiert wurde, was einen gewissen Informationsverlust nach sich zieht.

In seiner Wirkung auf den Vitamin-D-Status ist der Alkoholmissbrauch vom moderaten Alkoholkonsum abzugrenzen. Ein chronischer Alkoholabusus mit begleitender Leberzirrhose beeinträchtigt den Vitamin-D-Metabolismus, woraus niedrige 25(OH)D-Spiegel resultieren können (Neupane et al. 2013). Einem moderaten Alkoholkonsum wird hingegen ein positiver Effekt auf den 25(OH)D-Spiegel zugesprochen, wobei der zugrunde liegende Mechanismus nicht bekannt ist.

Die Hypothese eines nicht-linearen Zusammenhangs zwischen dem Alkoholkonsum und der 25(OH)D-Konzentration steht im Widerspruch zu einer Studie aus Korea ($n = 7.010$; ≥ 19 Jahre), in der für die männlichen Teilnehmer ein linearer Anstieg der 25(OH)D-Spiegel über die Alkoholfuhrkategorien (von 0 bis ≥ 70 g/d) hinweg beschrieben wurde (Lee 2012). Diese Beobachtung schließt negative Konsequenzen durch einen hohen Alkoholkonsum nicht aus. Zum Beispiel weisen Tierstudien darauf hin, dass Ethanol einerseits als

Inhibitor der Expression der renalen CYP27B1 und andererseits als Aktivator der renalen CYP24A1 fungiert (Shankar et al. 2008). Folglich ist neben einer verminderten Synthese von einer beschleunigten Inaktivierung und Eliminierung des aktiven Vitamin D auszugehen (Shankar et al. 2008). Trotz hoher 25(OH)D-Spiegel könnten eine gesteigerte Knochenresorption und eine verminderte Knochenmineralisation vorliegen (Lee 2012).

Zu berücksichtigen ist, dass die Definition eines moderaten Alkoholkonsums von Studie zu Studie variiert. Der Druck, der sozialen Norm zu entsprechen, könnte in Studien, die auf den Selbstauskünften von Probanden beruhen, dazu führen, dass der berichtete Alkoholkonsum niedriger liegt als der tatsächliche Alkoholkonsum. Auch Differenzen hinsichtlich der ethnischen Herkunft, Art des alkoholischen Getränks und Trinkgewohnheiten stellen mögliche Confounder dar, die bislang kaum Beachtung fanden.

Rauchverhalten

In **Studie 2** zeigten aktuelle/ehemalige männliche Raucher niedrigere 25(OH)D₃-Spiegel als stete Nichtraucher. Die fehlende Assoziation bei den Frauen beruht vermutlich auf deren geringerem Anteil von Ex-Raucherinnen. Da die Kategorie ‚(Ex)-Raucher‘ klar von ehemaligen Rauchern dominiert wurde (≥ 90 %), stellt sich die Frage, ob eine Raucherentwöhnung mit einem 25(OH)D₃-Anstieg einhergeht. Diesbezüglich sind der Autorin keine Studien bekannt. Warum ehemalige männliche Raucher auch nach Jahren der Abstinenz erniedrigte 25(OH)D₃-Spiegel zeigten, ist unklar und erfordert weitere Forschungsaktivität.

In der Literatur bestätigen einige Studien eine negative Beziehung zwischen Rauchen und 25(OH)D (Brot et al. 1999, Hill et al. 2006, Liu et al. 2009, Hirani et al. 2010, He und Scragg 2011, Thuesen et al. 2012, Jääskeläinen et al. 2013, Cheng et al. 2014, Miettinen et al. 2014), während die Ergebnisse anderer Studien die Existenz einer Assoziation in Frage stellen (Jacques et al. 1997, van Dam et al. 2007, Shea et al. 2011, Daly et al. 2012, Freedman et al. 2013, Shirazi et al. 2013, Tran et al. 2013). Analog zur vorhergehenden Thematik ‚Alkohol‘ wurde das Rauchverhalten in erster Linie als kategorische Variable untersucht (z. B. aktuelle Raucher vs. ehemalige Raucher vs. Nichtraucher).

Möglicherweise liegt bei Rauchern ein gestörter Lebermetabolismus vor, der in einer verminderten 25(OH)D-Synthese mündet (O'Shaughnessy et al. 2011). Der Vitamin-D-Metabolismus könnte durch die Akkumulation von Schwermetallen in den Organen beeinträchtigt werden (Brot et al. 1999). Mehr als 4.500 Substanzen lassen sich im Zigarettenrauch nachweisen, darunter polyzyklische Kohlenwasserstoffe wie das Benzo[a]pyren (Matsunawa et al. 2009). Diese Substanz scheint die Degradation von 25(OH)D₃ und 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25(OH)₂D₃) zu forcieren, indem sie die durch 1,25(OH)₂D₃ induzierte CYP24A1-Expression verstärkt, so das Ergebnis einer In-vitro-Studie (Matsunawa et al. 2009).

Ob die Assoziation zwischen dem Rauchverhalten und dem Vitamin-D-Status auf eine Einzelsubstanz im Zigarettenrauch zurückzuführen ist und welche Rolle die Quantität und

die Dauer des Zigarettenkonsums spielen, konnte bislang nicht dargelegt werden. Zukünftige Studien sollten möglichst neben den Selbstauskünften der Probanden biochemische Messgrößen (z. B. Serumcotinin) erfassen, um eine detaillierte Schätzung der Exposition – inklusive Passivrauchen – zu ermöglichen (Cheng et al. 2014).

6.2.6 Körperzusammensetzung

Mit Blick auf den fettlöslichen Charakter von Vitamin D stellt sich die Frage, ob ein erhöhter Körperfettgehalt den Vitamin-D-Metabolismus und folglich den Vitamin-D-Status älterer Menschen beeinträchtigt. In **Studie 2** war nach multipler Adjustierung eine unabhängige Beziehung zwischen % FM und 25(OH)D₃ im Gesamtkollektiv nachzuweisen, welche in den geschlechtsspezifischen Analysen nur bei den Frauen vorlag. Der Nachweis einer geschlechtsbasierenden Effektmodifikation unter Verwendung des Interaktionsterms im multiplen Regressionsmodell konnte nicht erbracht werden.

Die Beziehung zwischen Parametern der Anthropometrie (Körpermasse, BMI, Taillenumfang und Waist-Hip-Ratio, WHR) bzw. Körperzusammensetzung und dem Vitamin-D-Status war Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Eine Zusammenstellung von Querschnittstudien findet sich im Anhang (siehe Tab. A12.3 S. 175–182). Im Vergleich zur GISELA Kohorte lag der mittlere BMI der Kollektive zurückliegender Studien teilweise höher. Wenige Studien untersuchten ausschließlich Personen ≥ 65 Jahre. Die Mehrheit der Publikationen bestätigt negative Beziehungen zwischen den anthropometrischen Parametern bzw. der FM und der 25(OH)D-Konzentration, wobei die berücksichtigten Confounder zwischen den Studien stark variieren. Des Weiteren bestätigt eine Metaanalyse, basierend auf 34 Querschnittstudien mit Probanden > 18 Jahre, eine inverse Beziehung zwischen dem BMI und dem 25(OH)D-Spiegel (Saneei et al. 2013). Allerdings relativieren die Studienheterogenität, die alleinige Betrachtung des BMI und die Tatsache, dass relevante Confounder nicht berücksichtigt wurden, die Aussagekraft dieser Metaanalyse.

Kritisch anzumerken ist, dass in der Literatur häufig nur dichotome Variablen (z. B. nicht-adipös vs. adipös, vitamin-D-suffizient vs. -insuffizient) untersucht, mehrere anthropometrische Parameter in ein Regressionsmodell integriert und keine geschlechtsspezifischen Analysen durchgeführt wurden (Jungert et al. 2012a). Darüber hinaus fand vorrangig der BMI Verwendung, während die FM nur selten erhoben wurde (Jungert et al. 2012a).

In der Literatur bestehen widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Frage, ob die Parameter der Anthropometrie und Körperzusammensetzung gleichermaßen mit dem Vitamin-D-Status assoziiert sind. In einigen Studien – die GISELA Studie eingeschlossen (Jungert et al. 2012a) – ging die FM, jedoch nicht der BMI bzw. der Hüft- und Taillenumfang, als Determinante des Vitamin-D-Status hervor (Arunabh et al. 2003, Moschonis et al. 2009, Han et al. 2014). In anderen Studien standen sowohl die Parameter der Anthropometrie als auch die FM in einer negativen Assoziation mit dem Vitamin-D-Status (Snijder et al. 2005, Lagunova et al. 2011, Forsythe et al. 2012), wobei die FM tendenziell eine stärkere Assoziation mit 25(OH)D zeigte (Snijder et al. 2005).

Die inkonsistente Studienlage beruht vermutlich auf dem Umstand, dass der BMI den Grad der Fettleibigkeit sowohl unter- als auch überschätzen kann (Mathus-Vliegen 2012). Ersteres aufgrund von Veränderungen der Körperzusammensetzung bei identischem BMI und Letzteres aufgrund der Reduktion der Körperhöhe durch Wirbelkörperkompressionen und begleitender Kyphose bei unveränderter Körpermasse (Mathus-Vliegen 2012). Aufgrund der altersbedingten Abnahme von Körperhöhe und fettfreier Masse (FFM) und dem Anstieg der % FM ist die Aussagekraft des BMI begrenzt. Zudem zeigen Frauen bei gleichem BMI häufig einen höheren Anteil an Körperfett als Männer (Pasco et al. 2012).

Entsprechend den Ergebnissen der GISELA Studie ist der FM gegenüber anthropometrischen Parametern als Determinante des Vitamin-D-Status Vorzug zu geben (Jungert et al. 2012a). Durch die Verwendung anthropometrischer Maße könnte sich eine Fehleinschätzung des Zusammenhangs ergeben. Dies impliziert ferner, dass die FM als Confounder bei weiterführenden Analysen, die den gesundheitlichen Nutzen von Vitamin D betreffen, Berücksichtigung finden sollte.

Inwiefern die Fettverteilung einen Einfluss auf die 25(OH)D₃-Konzentration ausübt, ist unklar. Während Studien mit Probanden > 50 Jahre der peripheren FM im Hinblick auf den Vitamin-D-Status die größere Bedeutung zuschreiben (Snijder et al. 2005, Moschonis et al. 2009), favorisieren Untersuchungen mit jüngeren Probanden die abdominale FM (Beydoun et al. 2010, Ding et al. 2010). Einige Forscher vermuten unabhängige Effekte von beiden Fettkompartimenten auf den Vitamin-D-Status (Cheng et al. 2010) oder sprechen der Fettlokalisierung in diesem Kontext keine Bedeutung zu (Han et al. 2014). In der GISELA Studie konnte die Relevanz der Fettverteilung (beurteilt anhand von Taillenumfang bzw. WHR) für den 25(OH)D₃-Spiegel älterer Menschen nicht bestätigt werden (Jungert et al. 2012a). Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die subkutane FM prinzipiell eine größere Masse umfasst als die viszerale FM und dass die abdominale FM aus subkutanem und viszeralem Fettgewebe besteht (Grundy 2004, Fox et al. 2007).

Potenzielle zugrunde liegende Mechanismen

Umstritten ist, auf welchem Mechanismus die Beziehung zwischen dem Körperfettgehalt und dem Vitamin-D-Status basiert. Folgende Erklärungsansätze existieren:

- geringe UVB-Exposition trotz größerer Körperoberfläche von übergewichtigen/adipösen Individuen aufgrund stärkerer Bekleidung, Immobilität und geringem Aufenthalt im Freien (Verbraecken et al. 2006, Kull et al. 2009, Hirani et al. 2013)
- Sequestration von Vitamin D im Fettgewebe (Wortsman et al. 2000)
- erweitertes Verteilungsvolumen für Vitamin D aufgrund erhöhter FM, was eine volumenbedingte Verdünnung von Vitamin D hervorruft (Drincic et al. 2012)
- negativer Feedbackmechanismus erhöhter 1,25(OH)₂D- und PTH-Spiegel auf die hepatische 25(OH)D-Synthese (Bell et al. 1985)
- erhöhte 1,25(OH)₂D-Eliminierungsrate infolge pro-inflammatorischer Stoffwechsellage (Compher et al. 2008) oder verstärkter CYP24A1-Aktivität (Han et al. 2014)

- nicht-alkoholbedingte Fettleber, eine Adipositas-Komorbidity, beeinträchtigt die hepatische 25(OH)D-Synthese (Kayaniyil et al. 2011, Earthman et al. 2012)
- kontradiktorische Kausalität: Vitamin-D-Insuffizienz bzw. VDR-Polymorphismen begünstigen die Entstehung einer Adipositas (Grundberg et al. 2004, Ochs-Balcom et al. 2011, Ding et al. 2012)

In der vorliegenden Arbeit blieb die Beziehung zwischen % FM und 25(OH)D₃ nach der Berücksichtigung möglicher Confounder bestehen. Die Vermutung eines Kausalzusammenhangs liegt nahe, wenngleich das Studiendesign keine Differenzierung in Ursache und Wirkung erlaubt. Entsprechend der gegenwärtigen Datenlage erscheinen beide Argumentationszweige plausibel. Nachstehend werden die Sequestrationstheorie, die Relevanz des Inflammationsstatus und die Möglichkeit einer kontradiktorischen Kausalität näher erläutert.

Sequestrationstheorie

Schätzungen zufolge sind rund 75 % des Cholecalciferols und rund 35 % des 25(OH)D im Fettgewebe lokalisiert (Heaney et al. 2009). Eine erhöhte FM wird mit einer vermehrten Vitamin-D-Speicherung assoziiert. In der Studie von Wortsman et al. (2000) zeigten adipöse Probanden infolge einer 24-stündigen UVB-Bestrahlung des gesamten Körpers einen über 50 % geringeren Anstieg der Vitamin-D₃-Serumkonzentration als nicht-adipöse Individuen. Diese Beobachtung konnte weder auf eine reduzierte subkutane Konzentration von 7-Dehydrocholesterol noch auf eine verminderte Umsetzung von 7-Dehydrocholesterol zu Cholecalciferol zurückgeführt werden. Daraufhin vermuteten die Autoren, dass bei Adipösen der Übergang von Cholecalciferol aus der subkutanen FM in die Blutbahn beeinträchtigt ist, was eine Reduktion des zirkulierenden Cholecalciferolpools für die hepatische Hydroxylierung zu 25(OH)D zur Folge haben kann. Die Tatsache, dass Frauen i. d. R. eine höhere FM und einen höheren Anteil an subkutanem Fettgewebe aufweisen als Männer (Geer und Shen 2009, Liu et al. 2010), könnte erklären, warum in der GISELA Studie vorrangig bei den Frauen eine Assoziation zwischen FM und 25(OH)D₃ bestand.

Inflammationsstatus

Während die subkutane FM offenbar als passiver Speicher fungiert, scheint die viszerale FM über die Produktion von Adipokinen und Zytokinen auf endokriner Ebene mit Vitamin D zu interagieren (Ding et al. 2010). Diesbezüglich wird ein negativer Einfluss von Adipokinen auf die Synthese von 25(OH)D und 1,25(OH)₂D in Erwägung gezogen (Ding et al. 2010). Eine übersteigerte Zytokinfreisetzung könnte zudem eine Hemmung der VDR-Expression einleiten (Gupta et al. 2012). Allerdings bestehen Hinweise, dass 1,25(OH)₂D selbst die Expression und Sekretion von Zytokinen und Adipokinen reguliert (Manna und Jain 2012, Marcotorchino et al. 2012, Vaidya et al. 2012, Bellia et al. 2013, Kong et al. 2013, Husemoen et al. 2014). Diese Beobachtung legt nahe, dass nicht allein die FM den Vitamin-D-Status beeinflusst, sondern Vitamin D eventuell auch Einfluss auf die FM nimmt.

Kontradiktorische Kausalität

In-vitro- und In-vivo-Studien identifizierten das Fettgewebe als direktes Zielorgan von Vitamin D (Wong et al. 2011, Ding et al. 2012), wobei endokrine, parakrine und autokrine Wirkungsmechanismen zur Diskussion stehen (Ding et al. 2012). In humanen Adipozyten wurden der VDR, die 1 α -Hydroxylase und die 24-Hydroxylase nachgewiesen (Ching et al. 2011, Nimitphong et al. 2012). Somit wären Adipozyten zur autonomen lokalen Synthese von 1,25(OH) $_2$ D und dessen Degradation befähigt (Ding et al. 2012).

Ausgehend von In-vitro-Studien werden 1,25(OH) $_2$ D pro- und anti-adipogene Eigenschaften zugesprochen. Dieses Paradox fußt vermutlich auf der Verwendung unterschiedlicher Zellkulturen, Zelldifferenzierungsstadien, Dosierungen und Inkubationszeiten.

In humanen Adipozyten bewirkt 1,25(OH) $_2$ D $_3$ über die Aktivierung des mVDR einen dosisabhängigen Anstieg des intra-zellulären Calciums, gefolgt von einer 50–100 %igen Erhöhung der Expression und Aktivität der Fettsäuresynthese sowie einer Hemmung der Lipolyse (Shi et al. 2001). 1,25(OH) $_2$ D $_3$ fördert die intra-zelluläre Lipogenese und die Differenzierung zu reifen Adipozyten, wobei 1,25(OH) $_2$ D $_3$ primär im späten Stadium der Differenzierung von Bedeutung ist (Nimitphong et al. 2012).

In Studien mit murinen 3T3-L1 Präadipozyten inhibiert 1,25(OH) $_2$ D $_3$ über die Aktivierung des VDR die Differenzierung zu reifen Adipozyten (Kong und Li 2006). Diese Beobachtung ist auf die frühe Phase der Differenzierung (48 h nach Initiierung) beschränkt und stellt einen reversiblen Prozess dar. In reifen 3T3-L1 Adipozyten führt eine 1,25(OH) $_2$ D $_3$ -Inkubation im supraphysiologischen Bereich (12,5–400 nM) über die Aktivierung der Calciumsignalkaskade zur Apoptose (Sun und Zemel 2004, Sergeev 2009). Hingegen wirkt eine 1,25(OH) $_2$ D $_3$ -Inkubation im Bereich von 0,1–10 nM in differenzierten 3T3-L1 Adipozyten dosisabhängig anti-apoptotisch (Sun und Zemel 2004).

Studien mit VDR-Knockout-Mäusen zeigen, dass im Vergleich zum Wildtyp Knockout-Mäuse eine geringere FM, niedrigere TAG-Spiegel, höhere β -Oxidation und eine gesteigerte Expression von *uncoupling proteins* aufweisen (Wong et al. 2009). Im Gegensatz dazu führt eine VDR-Überexpression im Fettgewebe transgener Mäuse über die Reduktion der β -Oxidation, Lipolyse, Expression von *uncoupling proteins* und des Energieverbrauchs zur Adipositas (Wong et al. 2011). Anzumerken ist, dass in-vitro der VDR in Anwesenheit von 1,25(OH) $_2$ D $_3$ ein anti-adipogenes Genexpressionsprofil hervorruft, während der ungebundene VDR die Lipidakkumulation begünstigt (Blumberg et al. 2006).

Verlässt man die Ebene der In-vitro-Modelle und Tierstudien, so lassen Humanstudien vermuten, dass die Assoziation zwischen dem Vitamin-D-Status und der FM nicht durch die 1,25(OH) $_2$ D-Serumspiegel vermittelt wird (Wortsman et al. 2000, Parikh et al. 2004). In einer Interventionsstudie mit zehn gesunden, nicht-adipösen Probanden führte eine einwöchige Gabe von 50 μ g Vitamin D $_3$ pro Tag nicht zu Veränderungen im Energie-/Fettstoffwechsel trotz eines Anstiegs der 1,25(OH) $_2$ D-Spiegel (Boon et al. 2006). Allerdings war keine Kontrollgruppe vorhanden, der Interventionszeitraum kurz und die Probanden wurden instruiert, eine vitamin-D- und calciumarme Ernährung zu praktizieren.

Obwohl Adipöse im Vergleich zu Normalgewichtigen oft höhere PTH-Spiegel aufweisen, wird mit steigender Fettleibigkeit eine Abnahme der $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Konzentration beobachtet, was vermutlich auf die geringere Substratverfügbarkeit – ersichtlich durch niedrige $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegel – für die renale 1α -Hydroxylase zurückzuführen ist (Parikh et al. 2004, Konradsen et al. 2008, Lee et al. 2009b, Lagunova et al. 2011). Ferner ist eine vermehrte Speicherung von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ im Fettgewebe als Ursache für die niedrigen extra-zellulären Spiegel in Betracht zu ziehen. Der daraus resultierende intra-zelluläre $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Anstieg in den Adipozyten könnte wiederum deren Stoffwechsel beeinflussen (Wong et al. 2011).

In randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) mit 70–1.000 µg Vitamin D₃ pro Woche und einer Laufzeit von 1–4 Jahren konnte keine Reduktion der Körpermasse bzw. FM herbeigeführt werden (Sneve et al. 2008, Zittermann et al. 2009, Zhou et al. 2010, Gallagher et al. 2013). Auch die Ergebnisse einer Metaanalyse von zwölf RCTs zeigen, dass eine Vitamin-D-Supplementation ohne begleitende Kalorienrestriktion keinen Einfluss auf die Körperzusammensetzung ausübt (Pathak et al. 2014). Hingegen wurde in Studien ein Anstieg der $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegel infolge einer Gewichtsreduktion beobachtet (Tzotzas et al. 2010, Rock et al. 2012). Ferner waren in einer Metaanalyse von 21 Studien *single nucleotide polymorphisms* (SNPs), welche mit einem erhöhten BMI einhergehen, negativ mit der $25(\text{OH})\text{D}$ -Konzentration assoziiert, während SNPs, welche mit niedrigen $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegeln einhergehen, keinen Einfluss auf den BMI ausübten (Vimaleswaran et al. 2013).

Folglich scheint primär die FM die $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegel und damit die Verfügbarkeit von $25(\text{OH})\text{D}$ für andere Zellen außerhalb des Fettgewebes zu determinieren.

6.2.7 Ausgewählte Erkrankungen und Medikamente

Ein niedriger Vitamin-D-Status wird mit einer Vielzahl chronischer Erkrankungen in Verbindung gebracht (Linseisen et al. 2011). Ob ein defizitärer Vitamin-D-Status die Ursache oder die Folge chronischer Erkrankungen ist, kann mit Blick auf die aktuelle Datenlage nicht dargelegt werden (IOM 2011 S. 298f). Krankheiten könnten indirekt über Lebensstilmodifikationen oder direkt über Beeinträchtigungen des Vitamin-D-Metabolismus die $25(\text{OH})\text{D}$ -Konzentration determinieren.

Neben Erkrankungen scheinen Medikamente mit dem Vitamin-D-Metabolismus zu interferieren (Review siehe Gröber und Kisters 2012, Robien et al. 2013, van Orten-Luiten et al. 2014): In Diskussion steht eine durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ getriggerte Senkung der Effektivität und Toxizität von Medikamenten durch die Induktion von Phase I- und II-Enzymen des Fremdstoffmetabolismus. Umgekehrt werden Modifikationen in der Absorption und dem Metabolismus von Vitamin D infolge der Verabreichung von Medikamenten diskutiert. So führt bspw. die Aktivierung des an der Medikamentenentgiftung beteiligten Pregnan-X-Rezeptors (PXR) zu einer verstärkten Degradation von $25(\text{OH})\text{D}$ und $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Dessen ungeachtet wurden in Humanstudien die Beziehungen zwischen der Einnahme von Medikamenten und dem Vitamin-D-Status selten untersucht.

Mit Blick auf die im höheren Lebensalter häufig auftretende Multimorbidität/-medikation (Marengoni et al. 2011, Eckardt et al. 2014) wurde in **Studie 2** geprüft, inwiefern ausgewählte Erkrankungen⁶ (Osteoporose, Hypertonie, Herzerkrankungen, Dyslipidämie, Diabetes, Krebs und Erkrankungen der Leber/Gallenblase, Niere/harnableitenden Wege) bzw. die Einnahme bestimmter Medikamente (Osteoporosemedikamente, Antihypertensiva, Herzmedikamente, blutfettsenkende Medikamente, Antidiabetika, Zytostatika, Leber-/Gallenpräparate, Diuretika, Urologika, Hormone, Corticoide) mit dem 25(OH)D₃-Spiegel assoziiert sind. Dabei zeigte sich, dass Probanden, die von einer Lebenszeitdiagnose der o. g. Erkrankungen berichteten bzw. entsprechende Medikamente im Follow-up 2008 einnahmen, vergleichbare 25(OH)D₃-Konzentrationen aufwiesen wie Probanden ohne eine derartige Diagnose bzw. Medikamenteneinnahme. Diese Beobachtung könnte darauf zurückzuführen sein, dass ein Großteil der Senioren trotz bestehender Erkrankung aktiv am Leben teilnahm. So unterschieden sich diese Probanden bspw. in Bezug auf ihre Aufenthaltsdauer im Freien, ihrem Grad an körperlicher Aktivität und ihrer Vitamin-D-Zufuhr nicht von Senioren, die laut Selbstauskunft frei von der jeweiligen Diagnose waren. Folglich ist anzunehmen, dass die bisweilen zu konstatierenden Unterschiede im Vitamin-D-Status bei bestimmten Krankheitsbildern weniger auf kausalen Zusammenhängen sondern vielmehr auf krankheitsbedingten Unterschieden im Lebensstil beruhen (Cheng et al. 2014).

Die Stichprobengröße und die geringe Prävalenz einzelner Erkrankungen im GISELA Kollektiv reduzieren die statistische Power der Analysen. Vor diesem Hintergrund kann nicht ausgeschlossen werden, dass in Kollektiven mit höherer Fallzahl, ausgeprägterer Krankheitschwere oder stärkerer Heterogenität in den Lebensstilfaktoren Assoziationen evident werden. Analog zu früheren Studien basieren die Daten zur Krankheitsgeschichte und Medikamenteneinnahme in der GISELA Studie auf der Selbstauskunft der Probanden. Die gegenwärtige Existenz der jeweiligen Erkrankungen wurde in **Studie 2** nicht mittels biochemischer Parameter verifiziert. Hingegen wurden in den **Studien 4–6** die Assoziationen zwischen dem 25(OH)D₃-Spiegel und dem Knochenstatus, Blutdruck bzw. Serumlipidprofil auf der Basis von Messwerten analysiert. Dabei zeigten Probanden mit Dyslipidämie⁷ niedrigere 25(OH)D₃-Spiegel als Probanden mit Serumlipidkonzentrationen im Referenzbereich (**Studie 6**). Die Ergebnisse der **Studien 4–6** werden in Kapitel 6.3–6.5 diskutiert.

Zwar wurde keine unabhängige Beziehung zwischen der Einnahme von Medikamenten und der 25(OH)D₃-Konzentration beobachtet (**Studie 2**). Allerdings zeigen weiterführende Untersuchungen, dass sich die Einnahme von Antihypertensiva auf die Assoziation zwischen dem 25(OH)D₃-Spiegel und dem Blutdruck auswirkt (nähere Ausführungen siehe **Studie 5** bzw. Kapitel 6.4). Mit Blick auf die fehlenden Informationen über Krankheitschwere, Wirkstoffklassen, Dauer der Medikamenteneinnahme, Compliance und Dosierung, sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren.

⁶ Die Auswahl der Krankheitsbilder konzentrierte sich in Studie 2 auf altersabhängige Erkrankungen und Erkrankungen, die entsprechend der Literatur mit dem Vitamin-D-Metabolismus interferieren.

⁷ Dyslipidämie wurde in Studie 6 wie folgt definiert: TAG ≥ 200 mg/dL, TC ≥ 240 mg/dL, LDL-C ≥ 160 mg/dL und/oder HDL-C < 50 mg/dL (Frauen) bzw. < 40 mg/dL (Männer).

Zusammenfassung

Auf Basis der **Studien 1–3** können folgende Schlussfolgerungen zu den Determinanten der 25(OH)D₃-Konzentration bei selbstständig lebenden Senioren gezogen werden: Der Monat der Blutentnahme ist für den 25(OH)D₃-Spiegel von Relevanz, selbst wenn die Messung auf die Sommermonate begrenzt ist. Der PTH-Spiegel ist invers mit der zirkulierenden 25(OH)D₃-Konzentration assoziiert. Weder ein hohes Alter noch das weibliche Geschlecht ist *per se* mit einem niedrigen Vitamin-D-Status verknüpft. Senioren, die ein höheres Einkommen beziehen, verfügen offenbar trotz geringerer Vitamin-D-Zufuhr über einen höheren Vitamin-D-Status. Die alimentäre Vitamin-D-Zufuhr liegt trotz regelmäßigen Fischkonsums deutlich unter 20 µg/d und zeigt im Sommer keinen Einfluss auf den Vitamin-D-Status. Eine alimentäre Calcium- und Phosphorzufuhr, die im Mittel bei 1,0 g/d bzw. 1,3 g/d liegt, steht bei Senioren ohne Vitamin-D-Defizit in keiner Beziehung zur 25(OH)D₃-Konzentration. Eine Vitamin-D-Supplementation ist im Sommer mit höheren 25(OH)D₃-Spiegeln assoziiert, wobei diese Assoziation offenbar durch die Körperzusammensetzung beeinflusst wird. Selbst im fortgeschrittenen Lebensalter kann sich ein aktiver Lebensstil positiv auf die 25(OH)D₃-Konzentration auswirken. Ein moderater Alkoholkonsum führt vermutlich zu keinen signifikanten Beeinträchtigungen im Vitamin-D-Haushalt, während Rauchen einen langanhaltenden negativen Einfluss auf den 25(OH)D₃-Spiegel älterer Männer auszuüben scheint. Die % FM stellt vorrangig bei den Frauen einen unabhängigen negativen Prädiktor der 25(OH)D₃-Konzentration dar. Krankheiten und Medikamente interferieren bei aktiven Senioren weniger stark mit dem 25(OH)D₃-Spiegel.

Festzuhalten ist, dass die Prädiktoren des Vitamin-D-Status mit dem Geschlecht variieren und Modifikationen in den Determinanten Veränderungen im Vitamin-D-Status hervorrufen können. Diese Faktoren sollten bei der Analyse gesundheitlicher Konsequenzen von Vitamin D berücksichtigt werden, insbesondere da einige von ihnen wie bspw. der Körperfettgehalt, unabhängig von Vitamin D, gesundheitsrelevante Effekte ausüben.

6.3 Assoziation zwischen Vitamin D und Knochenstatus

Im Verlauf des Lebens findet ein kontinuierlicher Prozess des Knochenumbaus – Remodelling – statt, mit dem Ziel der Aufrechterhaltung der Calcium- und Phosphat-homöostase, der Anpassung des Knochens an die mechanische Belastung und der Reparatur von geschädigtem Knochengewebe (Bonjour et al. 2014). Mit zunehmendem Alter kann ein gesteigerter Knochen turnover gepaart mit einem Ungleichgewicht von knochen aufbauenden und -abbauenden Prozessen zugunsten der Knochenresorption beobachtet werden (Bonjour et al. 2014). Frauen und Männer divergieren in der Knochenmasse und -struktur (Riggs et al. 2004, Eckstein et al. 2007). Speziell peri- und postmenopausale Frauen erfahren einen stärkeren Verlust an Knochenmasse als gleichaltrige Männer (Riggs et al. 2004).

Die Osteoporose ist eine systemische chronische Skeletterkrankung, die charakterisiert ist durch eine niedrige Knochendichte (*bone mineral density*, BMD), beeinträchtigte Mikro-

architektur der Knochen und daraus resultierendem erhöhten Sturz- und Frakturrisiko (Kanis 2002, Hernlund et al. 2013). Die Osteoporose verläuft zumeist asymptomatisch, ehe sie sich klinisch in Form von Frakturen manifestiert (Hernlund et al. 2013). Für das Jahr 2012 wurde seitens des Robert Koch-Instituts (2014 S. 90f) die Lebenszeitprävalenz der Osteoporose auf 21 % der Frauen und 7 % der Männer ≥ 65 Jahre geschätzt.

Die Osteoporose ist das Ergebnis einer multifaktoriellen Ätiologie: Neben genetischer Prädisposition, weiblichem Geschlecht, hohem Lebensalter, Untergewicht, Unterernährung und inaktivem Lebensstil gelten defizitäre 25(OH)D-Spiegel gekoppelt mit pathologisch erhöhten PTH-Spiegeln als Risikofaktoren (DVO 2014). Die 25(OH)D- und PTH-Spiegel verkörpern modifizierbare Risikofaktoren und somit vielversprechende Ansatzpunkte für die Prävention und Therapie der Osteoporose.

In Studien, welche die Assoziationen von 25(OH)D und PTH mit dem Knochenstatus eruierten, wurde die BMD mehrheitlich anhand der *dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA) bestimmt. Doch gerade in der Hochrisikogruppe für Osteoporose – der Altersgruppe ≥ 65 Jahre – zeigt diese Messmethode Limitationen. Degenerative Veränderungen und Calcifizierungen der Arterien können bspw. zu fälschlich erhöhten BMD-Werten führen (Muraki et al. 2004, Sahota et al. 2004). Eine alternative bzw. ergänzende Messmethode zur Charakterisierung des Knochenstatus ist die quantitative Ultrasonometrie (QUS), die ohne Strahlenexposition Informationen über die Dichte, Struktur und Elastizität des Knochengewebes liefert und folglich sowohl quantitative als auch qualitative Merkmale des Knochens abbildet (Blanchet et al. 2003). Die Messung von Knochenturnovermarkern ermöglicht zudem einen Einblick in den Remodellingprozess (Michelsen et al. 2013).

Dass sich defizitäre 25(OH)D-Spiegel und pathologisch erhöhte PTH-Spiegel negativ auf die Knochengesundheit auswirken, ist bekannt. Hinsichtlich der Bedeutung nicht-defizitärer 25(OH)D-Spiegel und nicht-pathologischer PTH-Spiegel für den Knochenstatus von älteren Menschen in relativ gutem Ernährungszustand besteht weiterhin Forschungsbedarf. Vor diesem Hintergrund wurde in **Studie 4** untersucht, inwiefern 25(OH)D₃ und PTH unabhängig voneinander mit calcanealen QUS-Parametern (*broadband ultrasound attenuation*, BUA, *speed of sound*, SOS, *stiffness index*, SI) und Markern der Knochenformation (P1NP und ALP) bei Senioren mit einem Vitamin-D-Status > 25 nmol/L assoziiert sind. In den multiplen linearen Regressionsanalysen waren weder für 25(OH)D₃ noch für PTH signifikante Assoziationen mit QUS-Parametern zu beobachten. Demgegenüber wurden inverse Assoziationen zwischen 25(OH)D₃ und Knochenturnovermarkern festgestellt, die in den geschlechtsspezifischen Analysen allein bei den Frauen vorlagen.

Wie Tab. A12.2 im Anhang (S. 168–174) zeigt, besteht bezogen auf die Assoziation von 25(OH)D mit Knochenstatusparametern eine kontroverse Studienlage. Während in über 80 % der gelisteten Querschnittstudien, welche die BMD anhand der DXA ermittelten, mindestens für eine Körperregion eine positive Assoziation zwischen 25(OH)D und BMD beschrieben wurde, war dies in unter 40 % der QUS-Studien der Fall. Hinsichtlich der

Marker der Knochenformation zeigten sich positive, negative oder keine signifikanten Assoziationen mit 25(OH)D, wobei positive Assoziationen nur in Studienkollektiven mit einem mittleren Vitamin-D-Status < 30 nmol/L auftraten. Studien, in denen Marker der Knochenresorption mit dem Vitamin-D-Status in Beziehung gesetzt wurden, verweisen auf negative Assoziationen (Jesudason et al. 2002, Macdonald et al. 2008, Kuchuk et al. 2009, Sai et al. 2011) oder auf keinen Zusammenhang (Hill et al. 2006, Garnerio et al. 2007, Martínez et al. 2009, Olmos et al. 2010/2016, Vanderschueren et al. 2013). Die Beobachtung, dass sowohl Marker des Knochenabbaus als auch des Knochenaufbaus in einer negativen Beziehung zur 25(OH)D-Konzentration stehen, resultiert vermutlich aus dem Bestreben des Körpers, den gesteigerten Knochenabbau im Falle insuffizienter 25(OH)D-Spiegel durch einen gesteigerten Knochenaufbau zu kompensieren (Need 2006). Die Studien aus Tab. A12.2 lassen keine prägnanten Geschlechtsunterschiede in der Assoziation zwischen der 25(OH)D-Konzentration und dem Knochenstatus erkennen. Dass in **Studie 4** 25(OH)D₃ primär mit dem Knochenstatus der Frauen assoziiert war, könnte auf deren höherem Stichprobenumfang oder geringerem Knochenstatus beruhen.

Vermutlich tragen neben den abweichenden Probandencharakteristika die Verwendung ungleicher Knochenmessgeräte, 25(OH)D-Assays und die Diversität der berücksichtigten Covariablen zu den heterogenen Studienergebnissen bei (**Studie 4**). Ebenso scheint die Körperregion, an der die BMD-Messung stattfindet, von Bedeutung zu sein. Die Struktur der Skelettknochen variiert in Abhängigkeit der betrachteten Messorte, Altersklassen und des Geschlechts (Riggs et al. 2004, Eckstein et al. 2007, Hansen et al. 2014). In der GISELA Studie erfolgte die QUS-Messung am Calcaneus (Fersenbein), während die DXA-Messungen in den in Tab. A12.2 gelisteten Studien primär an der Lendenwirbelsäule oder dem Femurhals durchgeführt wurden. Nur eine DXA-Studie untersuchte den Calcaneus, wobei analog zur vorliegenden Arbeit keine Assoziation zwischen 25(OH)D und BMD festgestellt wurde. Der Calcaneus besitzt einen hohen Anteil (bis zu 90 %) an trabekulärem Knochen (Njeh und Blake 1999 S. 109f, Langton 2011), der jedoch in seiner Mikrostruktur keine prägnanten Geschlechtsunterschiede aufweist (Eckstein et al. 2007). Der trabekuläre Knochen unterliegt einer stärkeren Remodellingrate als der kortikale Knochen und reagiert folglich sensitiver auf metabolische Veränderungen (Hadjidakis und Androulakis 2006, Langton 2011). Anhand der Literatur (siehe Tab. A12.2) geht jedoch nicht hervor, dass Vitamin D stärker mit überwiegend trabekulär geprägten, gewichtstragenden Knochen, wie z. B. dem Calcaneus oder den Lendenwirbeln, assoziiert ist.

Die Mehrheit der in Tab. A12.2 gelisteten Studien schloss Personen unter 65 Jahren ein. Zudem lagen die 25(OH)D-Spiegel bisweilen im defizitären Bereich, was eventuell die abweichenden Ergebnisse zur **Studie 4** verursacht. Nur in wenigen Studien wurde die FFM als Confounder berücksichtigt bzw. eine gegenseitige Adjustierung von 25(OH)D und PTH vorgenommen. Informationen in Bezug auf den standardisierten Regressionskoeffizienten sind kaum verfügbar. Analog zum vorhandenen Datenmaterial (siehe Tab. A12.2) sprechen die Ergebnisse dieser Arbeit für eine geringe Assoziationsstärke, sofern signifikante

Assoziationen vorlagen. Dies ist insofern bemerkenswert, als die Evidenz für eine präventive Wirkung von Vitamin D auf das Sturz- und Frakturrisiko von älteren Menschen als überzeugend eingestuft wurde (Linseisen et al. 2011). Eine mögliche Erklärung für die geringe Assoziationsstärke einerseits und die inkonsistente Studienlage andererseits ist das Vorliegen nicht-linearer Zusammenhänge. Diesbezüglich gehen einige Forscher davon aus, dass Assoziationen zwischen 25(OH)D und Knochenstatusparametern allein unter defizitärem bzw. insuffizientem Vitamin-D-Status evident werden (Kuchuk et al. 2009, Sai et al. 2011, Sohl et al. 2015b). Ab welchem 25(OH)D-Spiegel mit nachteiligen Effekten auf das Skelettsystem von älteren Menschen in gutem Ernährungszustand zu rechnen ist, bleibt Gegenstand kontroverser Diskussionen.

In **Studie 4** bestanden nach der Stratifizierung des Kollektivs anhand des medianen Vitamin-D- bzw. PTH-Status primär keine signifikanten Assoziationen, mit Ausnahme der Assoziation zwischen 25(OH)D₃ und ALP, welche bei Probanden mit PTH-Spiegeln > 4,59 pmol/L bzw. 25(OH)D₃-Spiegeln ≤ 62,8 nmol/L beobachtet wurde. Dessen ungeachtet zeichneten sich bei Probanden mit 25(OH)D₃-Spiegeln ≤ 62,8 nmol/L sowie bei Probanden mit PTH-Spiegeln > 4,59 pmol/L positive Beziehungen zwischen 25(OH)D₃ und QUS-Parametern ab. Dies deutet darauf hin, dass im 25(OH)D₃-Konzentrationsbereich von 30–63 nmol/L wie auch unter PTH-Konzentrationen im Bereich von 4,6–21,0 pmol/L ein Anstieg der 25(OH)D₃-Konzentration einen günstigen Effekt auf den Knochen ausübt. Mit Blick auf die höhere ALP-Aktivität, die bei Probanden mit Hyperparathyreoidismus nachzuweisen war, kann vermutet werden, dass suffiziente 25(OH)D₃-Spiegel einem durch PTH-induzierten Anstieg des Knochenturnovers entgegenwirken und so zum Erhalt der Knochenmasse im Alter beitragen. Dies könnte speziell im Rahmen der Osteoporosetherapie von Bedeutung sein, da osteoporotische Personen häufig einen gesteigerten Knochenturnover zeigen (Martínez et al. 2009).

Vielfach wird die Präsenz eines Hyperparathyreoidismus als Ursache für die negativen skelettalen Effekte defizitärer 25(OH)D-Konzentrationen angesehen (Arabi et al. 2006/2012, Wamberg et al. 2013, Goltzman 2015). Mehrere Studien bestätigen eine negative Assoziation zwischen PTH und BMD (von Mühlen et al. 2005, Saquib et al. 2006, Arabi et al. 2012). Gleichwohl verweisen Studien auch nach der Bereinigung um PTH auf eine Beziehung zwischen 25(OH)D und BMD (Mezquita-Raya et al. 2001, von Mühlen et al. 2005, Saquib et al. 2006, Yamauchi et al. 2011). Dass die Beziehung zwischen 25(OH)D₃ und ALP in **Studie 4** primär bei Personen mit PTH-Spiegeln > 4,59 pmol/L nachzuweisen war, lässt auf eine Beteiligung von PTH schließen. An dieser Stelle sei darauf verwiesen, dass die totale ALP-Aktivität und nicht das knochenspezifische Isoenzym (Woitge et al. 1996) erfasst wurde und in den Regressionsanalysen lediglich ein geringer Anteil in der Varianz der ALP-Aktivität aufgedeckt werden konnte. Die Abwesenheit defizitärer 25(OH)D₃-Spiegel, die geringe Prävalenz von 25(OH)D₃-Spiegeln < 50 nmol/L und pathologisch erhöhten PTH-Spiegeln, die hinreichend gute Versorgung mit Proteinen und Calcium sowie der vorrangig als gesundheitsbewusst zu bezeichnende Lebensstil der

GISELA Probanden könnten für die primär nicht-signifikanten Ergebnisse verantwortlich sein. Unter diesen Voraussetzungen ist die Effektgröße vermutlich zu gering, als dass sie in der verfügbaren Stichprobengröße im Querschnitt evident werden würde.

Der Mehrwert von **Studie 4** gegenüber der bestehenden Literatur ergibt sich aus der Kombination folgender Punkte: 1) Parallele Betrachtung der Assoziationen von nicht-defizitären 25(OH)D₃-Spiegeln und primär nicht-pathologischen PTH-Spiegeln mit QUS-Parametern und Markern der Knochenformation bei Personen > 65 Jahre; 2) Breites Spektrum an berücksichtigten Cofaktoren sowie gegenseitige Adjustierung von PTH und 25(OH)D₃; 3) Körpermasse, BMI, FM und FFM wurden in separaten Regressionsmodellen betrachtet; 4) Erhebungen der Blutproben und QUS-Parameter erfolgten nüchtern in den Morgenstunden und in weniger als drei Monaten, so dass tageszeitliche und saisonale Schwankungen minimiert wurden; 5) Interaktionen seitens des Geschlechts, medianen 25(OH)D₃-Spiegels und medianen PTH-Spiegels wurden geprüft; 6) Verwendetes QUS-System wurde hinsichtlich seiner Fähigkeit, zwischen osteoporotischen und nicht-osteoporotischen Frauen zu unterscheiden, gegenüber DXA und quantitativer Computertomografie erprobt (Edelmann-Schäfer et al. 2011); 7) Um die Robustheit der Ergebnisse zu belegen, kamen verschiedene Regressionsmodelle zum Einsatz, darunter eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Probanden mit Konditionen, die den 25(OH)D₃-, PTH- oder Knochen-Metabolismus beeinflusst haben könnten (Details sind aus Artikel 4 zu entnehmen).

Potenzielle zugrunde liegende Mechanismen

Studien verweisen auf Assoziationen zwischen Polymorphismen im VDR und der Pathogenese der Osteoporose (Jia et al. 2013, Wu et al. 2014), was die Hypothese eines Kausalzusammenhangs zwischen Vitamin D und Knochenstatus stützt. VDR- und 1 α -Hydroxylase-Knockout-Mäuse zeigen einen höheren Anteil an nicht mineralisiertem Knochengewebe (Osteoid), rachitische Knochendeformierungen und Wachstumsstörungen (Li et al. 1998, Dardenne et al. 2001). Da diese Symptome teilweise durch eine adäquate Calcium- und Phosphatzufuhr verhindert werden können, basiert ein Großteil der skelettalen Effekte von Vitamin D vermutlich auf dessen Fähigkeit, die Calcium- und Phosphathomöostase zu regulieren (Li et al. 1998, Kream und Lichtler 2011 S. 403). Die Abb. 6.3 zeigt ausgewählte Wirkungsbereiche von 1,25(OH)₂D auf den Knochen.

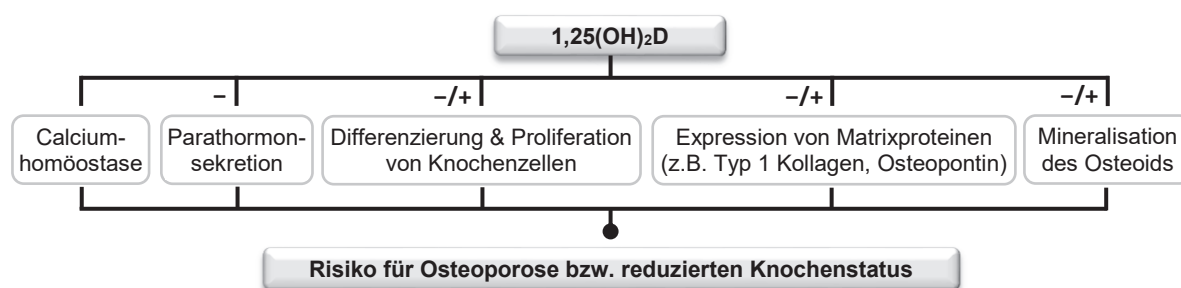


Abb. 6.3: Mögliche Mechanismen, wie 1,25(OH)₂D das Risiko der Osteoporose beeinflusst.

(eigene Darstellung)

Grundsätzlich scheint $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ auf endo-, para- und autokriner Ebene in den Knochenmetabolismus einzugreifen (Anderson et al. 2013, Ryan et al. 2013). Im Vordergrund der endokrinen Effekte steht die bereits geschilderte Bedeutung von Vitamin D in der Calcium- und Phosphathomöostase einschließlich dessen Relevanz für die PTH-Sekretion (S. 3f).

Knochenzellen wie Osteoblasten, Osteoklasten und Osteozyten exprimieren den VDR bzw. CYP27B1, weshalb auto-/parakrine Effekte von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ angenommen werden (van Driel et al. 2006, Atkins et al. 2007, Anderson et al. 2013, Ryan et al. 2013). Lokal gebildetem $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ wird eine Bedeutung bei der Proliferation und Differenzierung von Knochenzellen, der Knochenmineralisation und der Knochenresorption zugesprochen. Diesbezüglich scheint $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ in Abhängigkeit der eingesetzten Konzentration, Inkubationszeit, Calcium- und Phosphatspiegel sowie Zellkulturen und deren Differenzierungsstadien anabole wie auch katabole Effekte auf den Knochen zu besitzen, die in erster Linie durch die Aktivierung des VDR vermittelt werden (Review siehe Anderson et al. 2013, Ryan et al. 2013, Goltzman 2015). Beispielsweise forcieren erhöhte $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Spiegel primär in frühen Osteoblasten die Expression von *receptor activator for nuclear factor- κ B ligand* (RANKL), wodurch die Osteoklastogenese und folglich die Knochenresorption stimuliert wird (Atkins et al. 2003, Goltzman 2015). Ferner nimmt $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ Einfluss auf die Mineralisationsvorgänge im Knochen, indem es die Genexpression von Inhibitoren der Knochenmineralisation sowie die Genexpression und post-translationale Modifikation von Proteinen der extrazellulären Matrix reguliert (Owen et al. 1991, Goltzman 2015). Zudem sind stimulierende und inhibitorische Effekte von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ auf die Expression von Knochenturnovermarkern beschrieben (Owen et al. 1991, Kream und Lichtler 2011 S. 403–409).

Einfluss der Vitamin-D-Zufuhr auf den Knochenstatus

In **Studie 4** konnte keine Assoziation zwischen der alimentären Vitamin-D-Zufuhr und Knochenstatusparametern bei Personen > 65 Jahre nachgewiesen werden. Ursächlich hierfür sind wahrscheinlich die Höhe der $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Spiegel, die Zufuhrmenge und die fehlende Beziehung zwischen der nutritiven Vitamin-D-Zufuhr und dem $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Spiegel (**Studien 1–3**). Demgegenüber zeigten Probanden, die von einer Einnahme von Vitamin-D-/Calcium-Supplementen und/oder Osteoporosemedikamenten berichteten, einen schlechteren Knochenstatus gemessen an den QUS-Parametern als Probanden ohne eine derartige Präparateinnahme (**Studie 4**). Dies kann als Indiz für das Vorliegen einer umgekehrten Kausalität gewertet werden. Personen, die einen beeinträchtigten Knochenstatus besitzen und darüber in Kenntnis gesetzt wurden bzw. Medikamente einnehmen, die sich nachteilig auf den Knochen auswirken, sind vermutlich intrinsisch/extrinsisch motiviert, Präparate einzunehmen, die einer weiteren Verschlechterung des Knochenstatus entgegenwirken.

Gemäß der kürzlich verabschiedeten Leitlinie des DVO (2014) sollte im Rahmen der Osteoporosetherapie eine tägliche Zufuhr von 1 g Calcium und 20–25 μg Cholecalciferol angestrebt werden. Eine positive Wirkung von exogen zugeführtem Vitamin D auf

Knochenstatusparameter gilt jedoch nicht als gesichert. Unterschiede in der 25(OH)D-Ausgangskonzentration, eingesetzten Dosierung und Studienlaufzeit werden als Ursachen der inkonsistenten Studienlage diskutiert (Reid et al. 2014). Die Effektivität einer Vitamin-D-Supplementation in Bezug auf Knochenstatusparameter bzw. das Frakturrisiko ohne begleitende Calciumsupplementation wurde mehrfach in Frage gestellt (Tang et al. 2007, Avenell et al. 2014, Reid et al. 2014). In Bezug auf die Knochenturnovermarker konnten placebo-kontrollierte Interventionsstudien mit bis zu 175 µg Cholecalciferol pro Tag und einer Laufzeit von bis zu 26 Wochen mehrheitlich keine Effekte aufzeigen (Aloia et al. 2010 /2013, Seamans et al. 2010, Wamberg et al. 2013, Trautvetter et al. 2014). Auf der Basis des derzeitigen Forschungsstandes kann keine Empfehlung für die Einnahme von Vitamin-D-Supplementen im Rahmen der Osteoporoseprävention bei selbstständig lebenden Senioren ohne Vitamin-D-Mangel abgeleitet werden (Garnero et al. 2007, Reid et al. 2014).

Studien mit dem Ziel, die Assoziationen der alimentären Vitamin-D-Zufuhr mit QUS-Parametern des Calcaneus und Knochenturnovermarkern bei Frauen und Männern > 65 Jahre zu analysieren, sind der Autorin dieser Arbeit nicht bekannt. Eine Pilotstudie mit 195 spanischen Männern (65–88 Jahre), deren mittlerer 25(OH)D-Spiegel bei 107 nmol/L lag, konnte keine Assoziation zwischen der Vitamin-D-Zufuhr und BUA belegen (Moran et al. 2013). Knochenturnovermarker wurden in dieser Studie nicht erhoben.

Demgegenüber wurde die Beziehung zwischen der nutritiven Vitamin-D-Zufuhr und der mittels DXA gemessenen BMD mehrfach untersucht, wobei signifikante Assoziationen häufig ausblieben: Beispielsweise konnte in einer Studie mit 136 postmenopausalen US-amerikanischen Frauen keine Assoziation festgestellt werden (Ilich et al. 2003). Dagegen wurde in einer Studie mit 230 Männern aus Schweden im Alter von 41–76 Jahren eine positive Assoziation nachgewiesen, deren Signifikanz in Abhängigkeit des untersuchten VDR-Polymorphismus variierte (Michaëlsson et al. 2006). In einer weiteren Studie aus Schweden mit 5.022 Frauen bestanden keine Unterschiede im Osteoporoserisiko in Abhängigkeit der Vitamin-D-Zufuhr, allerdings lag die BMD der Lendenwirbelsäule bzw. der Hüfte im höchsten Quintil 2 bzw. 0,3 % über der BMD des Quintils mit der niedrigsten Vitamin-D-Zufuhr (Snellman et al. 2014). Dennoch schlussfolgerten Snellman et al. (2014), dass der Einfluss der üblichen Vitamin-D-Zufuhrmenge klinisch als irrelevant einzustufen ist.

Zusammenfassung

Die Ergebnisse der **4. Studie** stützen die Hypothese, dass bei selbstständig lebenden Senioren mit einem Vitamin-D-Status zwischen 30 und 107 nmol/L und einer geringen Prävalenz pathologisch erhöhter PTH-Spiegel die Assoziationen zwischen der 25(OH)D₃-Konzentration und Knochenstatusparametern primär keine Signifikanz aufzeigen. Allerdings konnte trotz der fehlenden Assoziationen zwischen 25(OH)D₃ und QUS-Parametern sowie der relativen Homogenität des Studienkollektivs eine negative Assoziation mit dem Knochenturnover nachgewiesen werden. Letztere war vorrangig bei Frauen und Personen mit erhöhten PTH-Spiegeln evident. Durch die Reduktion des Knochenturnovers könnte

Vitamin D zum Erhalt der Knochenmasse im Alter beitragen, auch wenn der 25(OH)D-Spiegel bereits ≥ 30 nmol/L liegt. Allerdings scheinen 25(OH)D₃-Spiegel > 63 nmol/L keinen Mehrwert bezogen auf den calcanealen Knochenstatus zu generieren. Die alimentäre Vitamin-D-Zufuhr besitzt im Sommer keinen protektiven Effekt auf den Knochenstatus.

6.4 Assoziation zwischen Vitamin D und Blutdruck

Gemäß der DEGS beträgt die Prävalenz der Hypertonie – definiert als Systole ≥ 140 mmHg, Diastole ≥ 90 mmHg und/oder Einnahme von Antihypertensiva – in der deutschen Bevölkerung 32 % im Alter von 18–79 Jahren und 74 % in der Altersgruppe von 70–79 Jahren (Neuhauser et al. 2013). Eine dauerhaft erhöhte Systole ist v. a. bei Personen > 50 Jahre als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) anzusehen, welche die Hauptursache für Morbidität und Mortalität in westlichen Industrienationen darstellen (Chobanian et al. 2004).

Neben den bekannten Risikofaktoren der Hypertonie, wie bspw. der Adipositas, rücken zunehmend neue potenzielle Risikofaktoren in den Fokus des Interesses – darunter der Vitamin-D-Status. Hinweise auf einen Einfluss von Vitamin D im kardiovaskulären System lieferten zunächst epidemiologische Studien, die auf saisonale und geografische Unterschiede in der Hypertonieprävalenz bzw. dem Risiko für CVD verwiesen (Zittermann et al. 2005). So zeigt der Blutdruck saisonale Schwankungen mit einem Peak im Winter und einem Tiefpunkt im Sommer (Woodhouse et al. 1993, Wood et al. 2012), spiegelbildlich den jahreszeitlichen Schwankungen im 25(OH)D-Spiegel. Des Weiteren wurde eine positive Korrelation zwischen Blutdruck bzw. Hypertonieprävalenz und der Entfernung vom Äquator nachgewiesen (Rostand 1997), wohingegen eine inverse Assoziation zwischen dem Breitengrad und dem 25(OH)D-Spiegel beschrieben wurde (Zittermann et al. 2005).

Allerdings ist fraglich, ob die Beziehung zwischen dem Vitamin-D-Status und dem Blutdruck auf Confounder wie bspw. der Körperzusammensetzung oder dem Lebensstil zurückzuführen ist und welche Bedeutung der PTH-Konzentration in diesem Kontext zukommt. Des Weiteren gilt es zu klären, ob Vitamin D die Systole und Diastole von Frauen und Männern *ex aequo* beeinflusst und inwiefern die Assoziation zwischen 25(OH)D und Blutdruck durch die Einnahme von Blutdruckmedikamenten modifiziert wird.

Die **5. Studie** betrachtete die Assoziationen zwischen dem 25(OH)D₃- bzw. PTH-Spiegel und dem Blutdruck bei älteren Menschen. Als Ergebnis konnte bei Männern sowohl vor als auch nach multipler Adjustierung eine negative Assoziation zwischen 25(OH)D₃ und dem systolischen Blutdruck nachgewiesen werden. PTH zeigte vor der Stratifizierung des Kollektivs in Abhängigkeit der Einnahme von Antihypertensiva keine Assoziationen (nähere Ausführungen siehe S. 101). Entsprechend des adjustierten Regressionskoeffizienten sinkt – unter der Annahme einer linearen Beziehung und der Kontrolle weiterer Einflussgrößen – die Systole im Durchschnitt um 0,5 mmHg infolge eines Anstiegs der 25(OH)D₃-Spiegel um 1 nmol/L. Von der Annahme ausgehend, dass auf Populationsebene eine Reduktion der

Systole um 2 mmHg laut Schätzungen mit einer 7–10 %igen Abnahme der kardiovaskulären Mortalität im mittleren Alter einhergeht (Lewington et al. 2002), könnte Vitamin D ein außerordentliches Präventionspotenzial innewohnen (Scragg et al. 2007).

Die Literatur liefert inkonsistente Ergebnisse bezüglich der Assoziation zwischen 25(OH)D und Blutdruck, wenngleich mehrere Studien auf eine inverse Beziehung verweisen (Almirall et al. 2010, Jorde et al. 2010a, Scragg et al. 2010, Kim et al. 2013, Sakamoto et al. 2013). Wiederholt wurde Vitamin D ein stärkerer Einfluss auf die Systole als auf die Diastole zugesprochen (Jorde et al. 2010a, He und Scragg 2011, Kim et al. 2013, Sakamoto et al. 2013), was konform geht mit **Studie 5**. Eine Übersicht der Ergebnisse verschiedener Querschnittstudien findet sich im Anhang (Tab. A12.4 S. 183–187). Aufgrund der Heterogenität der Studiendesigns, Messmethoden, Hypertoniedefinitionen und Probandencharakteristika ist der Vergleich der Studienergebnisse limitiert. Der Mehrwert der vorliegenden Studie ist u. a. durch die Betrachtung von Senioren mit 25(OH)D₃-Spiegeln > 25 nmol/L, die Durchführung geschlechtsspezifischer Analysen und die Berücksichtigung von geschlechtsspezifischen Confoundern einschließlich der PTH-Konzentration begründet. Die Mehrheit der Studien aus Tab. A12.4 gibt keine Auskunft über den standardisierten Regressionskoeffizienten. Folglich lässt sich die Assoziationsstärke schwer abschätzen. Ausgehend von **Studie 5** könnte ein moderater Zusammenhang bestehen.

Die Hypothese, dass die Assoziation zwischen 25(OH)D und Blutdruck auf Personen mit Vitamin-D-Defizit und Hypertonie beschränkt ist, kann mit Blick auf die bestehende Literatur (siehe Tab. A12.4) und die Befunde dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Auffällig ist, dass in **Studie 5** allein für die Männer eine Assoziation bestand und die Assoziation an Stärke gewann, wenn sich die Analyse auf Personen, die keine Antihypertensiva einnahmen, fokussierte. Die Bedeutung der Antihypertensiva wird auf S. 104f diskutiert.

Die wenigen Studien aus Tab. A12.4 mit geschlechtsspezifischen Analysen zeigen primär keine Geschlechtsunterschiede, mit Ausnahme der Studien von Dorjgochoo et al. (2012) und Seo et al. (2012), die analog zur **Studie 5** nur bei Männern Assoziationen nachweisen konnten. Angesichts des fortgeschrittenen postmenopausalen Stadiums der GISELA Probandinnen, kommt Östrogen als Confounder vermutlich eine untergeordnete Bedeutung zu. Vielmehr könnten die beobachteten Unterschiede in den Determinanten des Blutdrucks (**Studie 5**) und des Vitamin-D-Status (**Studie 2**) von Belang sein.

Einige Studien deuten darauf hin, dass Vitamin D besonders den Blutdruck älterer Menschen bzw. die altersbedingten Blutdruckveränderungen beeinflusst. So hob sich zwar die Assoziation zwischen 25(OH)D und Systole im NHANES III ($n = 4.663$; > 18 Jahre) nach der Bereinigung um das Lebensalter auf, jedoch wurde eine Abschwächung des altersbedingten Anstiegs der Systole um ca. 20 % bei Personen mit 25(OH)D-Spiegeln > 80 nmol/L im Vergleich zu Personen mit < 50 nmol/L beobachtet (Judd et al. 2008). Weitere Untersuchungen im Rahmen des NHANES III ($n = 12.644$; ≥ 20 Jahre) lassen vermuten, dass ein Anstieg der 25(OH)D-Konzentration von 20 auf 100 nmol/L bei Personen < 50 Jahre mit

einer Verringerung der Systole um 1,8 mmHg einhergeht, während ein äquivalenter 25(OH)D-Anstieg bei ≥ 50 -Jährigen die Systole um 4,6 mmHg senkt (Scragg et al. 2007).

Neben dem Alter könnte die Körperzusammensetzung eines Individuums von Bedeutung sein. Einerseits gilt die Adipositas als etablierter Risikofaktor für CVD einschließlich der Hypertonie (Lavie et al. 2009, Kotchen 2010). Andererseits wirkt sich eine erhöhte FM negativ auf den Vitamin-D-Status aus, wie in **Studie 2** dargelegt. Dennoch blieb in **Studie 5** ein modulierender Effekt der Körperzusammensetzung auf die Beziehung von 25(OH)D₃ und Blutdruck aus. Allerdings besteht die Möglichkeit, dass der Effekt der Körperzusammensetzung aufgrund der geschlechtsspezifischen Analysen nicht zum Tragen kommt oder der geringe Anteil adipöser Personen für die Beobachtung verantwortlich ist.

In einer Studie mit 1.334 vorrangig übergewichtigen/adipösen Personen (18–81 Jahre) verlor die Assoziation zwischen Vitamin D und Blutdruck ihren signifikanten Charakter infolge der Bereinigung um den BMI (Schmitz et al. 2009). Dagegen war in einer Studie mit 237 Probanden (64–93 Jahre) nach der Adjustierung um das Vorliegen einer Adipositas weiterhin eine Beziehung nachzuweisen (Almirall et al. 2010). Ferner konnten Sulistyonin-gram et al. (2013) in ihrer Studie mit 687 Probanden (30–65 Jahre) zeigen, dass die Assoziation nicht auf der Körperzusammensetzung beruht. Weitere potenzielle Confounder, wie die glomeruläre Filtrationsrate, Sonnenlichtexposition, Nährstoffzufuhr und PTH, fanden in zurückliegenden Studien selten Beachtung. **Studie 5** berücksichtigte diese Parameter.

Einige Forscher sind der Ansicht, dass PTH eine stärkere Wirkung auf den Blutdruck ausübe als Vitamin D (Snijder et al. 2007, Chan et al. 2012). Studien, die 25(OH)D und PTH parallel als Determinanten des Blutdrucks untersuchten, sind zwar vorhanden (Snijder et al. 2007, Hjelmesæth et al. 2009, Fraser et al. 2010, Zhao et al. 2010, Chan et al. 2012, Li et al. 2012, Kim et al. 2013), eine gegenseitige Adjustierung fand jedoch nur vereinzelt statt (siehe Tab. A12.4). Teilweise wurde wie in der vorliegenden Arbeit eine inverse Beziehung zwischen 25(OH)D und Systole trotz Bereinigung um PTH und weitere Cofaktoren nachgewiesen (Reis et al. 2008, Jorde et al. 2010a, Kim et al. 2013).

Entgegen der vielfach beschriebenen positiven Assoziation zwischen PTH und Blutdruck (Snijder et al. 2007, Fraser et al. 2010, Zhao et al. 2010, He und Scragg 2011, Chan et al. 2012) war in **Studie 5** bei den Männern ohne Antihypertensivaeinnahme eine negative Beziehung zwischen PTH und Diastole zu beobachten. Ein Abfall der Diastole tritt im hohen Alter gehäuft auf und wird mit einem erhöhten Risiko für koronare Ischämie und einer geringeren arteriellen Compliance in Verbindung gebracht (Chobanian et al. 2004, Safar et al. 2011). Die größere Differenz von Systole und Diastole resultiert in einem Anstieg des Pulsdrucks, welcher die altersbedingte Versteifung der Arterien reflektiert (Safar et al. 2011). Da sich die Assoziation zwischen PTH und Diastole in **Studie 5** erst nach der Bereinigung um 25(OH)D₃ einstellt, kann vermutet werden, dass ein hoher Vitamin-D-Status die latente Assoziation überlagert oder nachteilige Effekte von PTH ausgleicht.

Potenzielle zugrunde liegende Mechanismen

Einige Studien verweisen auf Assoziationen zwischen VDR-Polymorphismen bzw. SNPs, die sich auf die Vitamin-D-Synthese auswirken, und Blutdruck bzw. Hypertonieprävalenz (Wang et al. 2013, Jia et al. 2014, Vimalaswaran et al. 2014), was als Indiz für einen direkten Einfluss von Vitamin D auf den Blutdruck gewertet werden kann. In erster Linie gilt der inhibitorische Effekt von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) als ursächlicher Faktor (Li et al. 2002, Li 2003, Zhou et al. 2008). Das RAAS ist von zentraler Bedeutung für die Blutdruckregulation, da es sowohl den Gefäßtonus als auch den Wasser- und Elektrolythaushalt beeinflusst (Li 2003, Martini und Wood 2008). Renin, eine Protease, die primär im juxtaglomerulären Apparat des Nephrons gebildet wird, stellt dabei das geschwindigkeitslimitierende Enzym dar, indem es die Freisetzung von Angiotensin I aus Angiotensinogen katalysiert (Li 2003). Angiotensin I wird mittels des *angiotensin converting enzyme* (ACE) zu Angiotensin II umgesetzt (Li 2003). Dieses wirkt als Vasokonstriktor, stimuliert die Synthese des anti-diuretischen Hormons und ruft ein erhöhtes Durstempfinden sowie eine verstärkte Aldosteronsekretion der Nebennierenrinde hervor (Li 2011 S. 707f). Eine übermäßige RAAS-Aktivierung begünstigt die Entstehung von Hypertonie, kardialer Hypertrophie und weiteren CVD (Zhou et al. 2008, Li 2011 S. 707f). In-vivo- und In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ als Suppressor bzw. Inhibitor der Genexpression und Synthese von Renin fungiert, unabhängig von volumen- und salzsensitiven Mechanismen, Calcium, PTH und dem Angiotensin-II-Feedbackmechanismus (Li et al. 2002, Kong et al. 2008, Zhou et al. 2008).

VDR- bzw. 1α -Hydroxylase-Knockout-Mäuse zeigen eine erhöhte renale und kardiale Reninexpression, welche die Aktivität des RAAS steigert und in Konsequenz den Blutdruck erhöht (Li 2003, Zhou et al. 2008). Zudem entwickeln diese Mäuse eine Herzhypertrophie und eine gestörte Herzleistung (Zhou et al. 2008). Unter einer Intervention mit dem kompetitiven ACE-Inhibitor Captopril normalisieren sich die Blutdruckwerte sowie die Herzleistung und -morphologie, während die Reninexpression weiter steigt (Zhou et al. 2008). Erhalten 1α -Hydroxylase-Knockout-Mäuse $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ anstatt Captopril, bilden sich die Symptome einschließlich der erhöhten Reninexpression zurück. In Humanstudien behaupteten sich die $25(\text{OH})\text{D}$ - bzw. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Spiegel als negative Prädiktoren der Renin- und/oder Angiotensin-II-Konzentration (Forman et al. 2010, Tomaschitz et al. 2010).

Zahlreiche Zellen außerhalb der Niere darunter Endothelzellen und glatte Gefäßmuskelzellen (*vascular smooth muscle cells*, VSMC) exprimieren sowohl den VDR als auch die 1α -Hydroxylase (Somjen et al. 2005, Pilz et al. 2011). Daraus lassen sich neben den endokrinen auch para-/autokrine Effekte auf das kardiovaskuläre System vermuten (Forman et al. 2007, Zhou et al. 2008). Über die Regulation der Calciumhomöostase beeinflusst $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ die Proliferation und Differenzierung von VSMC, die vaskuläre Calcifizierung und die Myozytenkontraktion (Review siehe Brewer et al. 2011, Beveridge und Witham 2013). In der glatten Muskulatur humaner koronarer Arterien fördert $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sowie dessen Analoga ein „vasoprotektives“ Expressionsprofil, was sich in einer verringerten

Expression thrombosefördernder Gene und in einer gesteigerten Expression von fibrinolytisch bzw. vasodilatativ wirksamen Genen äußert (Wu-Wong et al. 2006). Neben diesem anti-arteriosklerotischen Potenzial werden $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ anti-inflammatorische Eigenschaften zugesprochen, die sich auf das kardiovaskuläre System auswirken könnten (Zittermann et al. 2005, Baeke et al. 2010, Pilz et al. 2011). Inwiefern Vitamin D Einfluss auf das Immunsystem nimmt, wird in den Übersichtsarbeiten von Baeke et al. (2010) und Hewison (2012) dargelegt: Beispielsweise soll $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ die Aktivität des *nuclear factor- κB* (NF- κB) und die Synthese pro-inflammatorischer Zytokine wie *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), Interferon- γ , Interleukin (IL)-6 und IL-12 herabsetzen und die Bildung anti-inflammatorischer Zytokine wie IL-10 fördern.

Zu berücksichtigen ist, dass Hinweise auf negative Einflüsse von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ auf das kardiovaskuläre System bestehen, wobei diese Effekte vorrangig unter supraphysiologischen Dosierungen beobachtet wurden (Richart et al. 2007, Santos et al. 2014). Diesbezüglich wurde v. a. in Tierstudien das Auftreten von Hypercalcämie (Atchison et al. 2013), vaskulärer Calcifizierung (Bas et al. 2006), erhöhter Plasmareninaktivität (Atchison et al. 2013) und morphologischen Veränderungen der Aorta (Santos et al. 2014) beschrieben. Allerdings spiegelt eine akute $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Inkubation – speziell im supraphysiologischen Bereich – kaum die physiologischen Prozesse in einer Zelle oder einem Zellverband wider. Der derzeitige Forschungsstand deutet auf einen biphasischen dosisabhängigen Effekt von Vitamin D auf das CVD-Risiko hin, indem sowohl defizitäre als auch supraphysiologische Konzentrationen nachteilig wirken (Zittermann et al. 2011).

Abb. A12.3 im Anhang (S. 218) fasst die wesentlichen Theorien über die Mechanismen, wie $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ das kardiovaskuläre System bzw. CVD-Risiko positiv beeinflusst, zusammen.

Einfluss der Vitamin-D-Zufuhr auf den Blutdruck

In **Studie 5** konnte keine Assoziation zwischen der Vitamin-D-Zufuhr und dem Blutdruck aufgezeigt werden, was eventuell durch die Höhe des $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Spiegels, die niedrige Zufuhrmenge und den geringen Anteil an Supplementnutzern bedingt ist.

Inwiefern sich die Vitamin-D-Zufuhr positiv auf den Blutdruck auswirkt und ob eine Verbesserung des Vitamin-D-Status das Risiko für CVD senken kann, wird kontrovers diskutiert. Studien über den Einfluss der alimentären Vitamin-D-Zufuhr auf den Blutdruck älterer Menschen sind kaum verfügbar. Die Tromsø Studie ($n = 15.596$; 25–69 Jahre) konnte keine Assoziation zwischen der Vitamin-D-Zufuhr und dem Blutdruck nach multifaktorieller Adjustierung feststellen (Jorde und Bønaa 2000). Auch die *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (CARDIA) Studie mit 4.727 Teilnehmern, die zu Studienbeginn zwischen 18–30 Jahre alt waren, konnte weder zu Beginn noch nach 20-jährigem Follow-up eine Assoziation nachweisen (Fung et al. 2012). In der *Women's Health Study* ($n = 10.066$; ≥ 45 Jahre) zeigte sich hingegen eine inverse altersadjustierte Beziehung zwischen der alimentären Vitamin-D-Zufuhr und der Hypertonieprävalenz (Liu et al. 2005). Der $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegel wurde in diesen Publikationen nicht betrachtet.

Vereinzelt wurde eine Blutdrucksenkung infolge einer Vitamin-D-Supplementation beschrieben: Beispielsweise führte eine achtwöchige Verabreichung von 20 µg Vitamin D₃ in Kombination mit 1,2 g Calcium pro Tag im Vergleich zu einer alleinigen Calciumintervention (1,2 g/d) zu einer 9,3 %igen Senkung der Systole und einer 5,4 %igen Senkung der Herzfrequenz bei 145 Frauen ≥ 70 Jahre, die zu Studienbeginn einen Vitamin-D-Status < 50 nmol/L besaßen (Pfeifer et al. 2001). In einer Studie mit 112 hypertensiven Patienten (61 ± 10 Jahre), deren mittlerer Vitamin-D-Status > 50 nmol/L lag, hatte eine tägliche Supplementation mit 75 µg Vitamin D₃ über einen Zeitraum von 20 Wochen keine Reduktion des 24-h Blutdrucks oder der Herzfrequenz zur Folge (Larsen et al. 2012). Allerdings verringerte sich der zentrale systolische Blutdruck um 5 mmHg. Zudem wurde bei Probanden, die zu Studienbeginn einen Vitamin-D-Status < 80 nmol/L zeigten (*n* = 92), eine Verringerung des 24-h Blutdrucks um 4/3 mmHg erzielt. Indessen resultierte in anderen Studien eine Vitamin-D₃-Supplementation von 10 bis 62,5 µg/d (Margolis et al. 2008, Gepner et al. 2012, Wood et al. 2012) bzw. eine viermalige Gabe von 2.500 µg über einen Zeitraum von einem Jahr (Witham et al. 2013) mit und ohne begleitende Calciumsupplementation in keiner Blutdrucksenkung. Den Ergebnissen einer Metaanalyse von acht RCTs zufolge, profitieren Personen, die zu Studienbeginn erhöhte Blutdruckwerte aufweisen, stärker von einer Supplementation als normotensive Personen (Witham et al. 2009). Zwei weitere Metaanalysen mit 14 (Elamin et al. 2011) bzw. 46 (Beveridge et al. 2015) RCTs konnten keinen Zusammenhang nachweisen. In der Metaanalyse von Beveridge et al. (2015) lag nach der selektiven Betrachtung von Personen mit erhöhtem Blutdruck oder einem Vitamin-D-Status < 50 nmol/L kein blutdrucksenkender Effekt infolge einer Vitamin-D-Supplementation vor.

Einfluss von Antihypertensiva auf die Beziehung zwischen Vitamin D und Blutdruck

Daten bezüglich des Einflusses von Antihypertensiva auf die Assoziation zwischen Vitamin D und Blutdruck bei älteren Menschen sind kaum vorhanden. Scragg et al. (2010) bestätigten eine inverse Assoziation zwischen 25(OH)D-Septilen und Systole bei 27.153 Probanden ≥ 20 Jahre des NHANES. Allerdings bestand die Assoziation nicht, wenn ausschließlich Personen, die Antihypertensiva einnahmen, analysiert wurden. Almirall et al. (2010) vermerkten in ihrer Studie mit 237 Probanden ≥ 64 Jahre, dass die inverse Assoziation zwischen 25(OH)D und Blutdruck bei Probanden ohne Antihypertensiva stärker ausgeprägt war als bei Probanden unter medikamentöser Therapie. In anderen Studien führte weder die Adjustierung um Antihypertensiva noch der Ausschluss von Probanden, die derartige Medikamente einnahmen, zu Veränderungen der Ergebnisse (Snijder et al. 2007).

In **Studie 5** bestand die Beziehung zwischen 25(OH)D₃ und Blutdruck primär bei Männern ohne Antihypertensiva. Die abweichenden Befunde von Personen mit und ohne Einnahme von Antihypertensiva lassen, abgesehen von einem Zufallsbefund, drei Interpretationen zu:

- Antihypertensiva wirken sich negativ auf den Vitamin-D-Metabolismus aus. In der LASA Studie waren bei Personen ≥ 55 Jahre negative Assoziationen zwischen der Einnahme von Antihypertensiva wie Calciumkanalblockern, Schleifendiuretika

bzw. ACE-Hemmern und dem 25(OH)D-Spiegel festzustellen (Sohl et al. 2012). Antihypertensiva fungieren als Liganden des PXR, welcher durch die Induktion der CYP24A1-Expression eine verstärkte Degradation von 25(OH)D einleitet (Gröber und Kisters 2012). Calciumkanalblocker gelten als Inhibitor von CYP3A4, welche an der Hydroxylierung von Cholecalciferol zu 25(OH)D beteiligt ist (Sohl et al. 2012). Schleifendiuretika verstärken die renale Calciumexkretion und begünstigen infolge einen sekundären Hyperparathyreoidismus (Sohl et al. 2012).

- Die durch niedrigere 25(OH)D-Spiegel hervorgerufene Reninausschüttung wird durch die Einnahme von Antihypertensiva nivelliert.
- Der protektive Effekt von Vitamin D wird durch die Antihypertensivaeinnahme überlagert. Vitamin D liefert unter diesen Umständen keinen zusätzlichen Nutzen.

Festzuhalten ist, dass die Einnahme von Antihypertensiva offenbar einen Confounder darstellt und als solcher in zukünftigen Analysen Berücksichtigung finden sollte.

Zusammenfassung

Entsprechend den Ergebnissen der **5. Studie** stellt die 25(OH)D₃-Konzentration eine Determinante des Blutdrucks bei älteren Männern ohne Vitamin-D-Mangel dar, wobei die Systole offenbar stärker beeinflusst wird als die Diastole. Die Daten verweisen auf einen geschlechtsspezifischen Effekt. Die Beziehung zwischen dem 25(OH)D₃-Spiegel und dem Blutdruck scheint durch das Vorliegen einer medikamentösen Blutdruckbehandlung modifiziert zu werden, aber nicht auf Personen mit Vitamin-D-Mangel oder Hypertonie begrenzt zu sein. Unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur einschließlich der vorliegenden Publikation kann keine Empfehlung für einen präventiven Einsatz von Vitamin-D-Supplementen in Bezug auf die arterielle Hypertonie ausgesprochen werden.

6.5 Assoziation zwischen Vitamin D und Serumlipiden

Fettstoffwechselstörungen sind charakterisiert durch niedrige HDL-C-Spiegel und/oder hohe Konzentrationen an TAG bzw. LDL-C (Kraus und Slentz 2009). Laut der DEGS leiden rund 65 % der deutschen Bevölkerung im Alter von 18–79 Jahren unter einer Dyslipidämie, definiert in der DEGS als TC \geq 190 mg/dL oder berichtete ärztliche Diagnose (Scheidt-Nave et al. 2013). In der Altersgruppe von 65–79 Jahren bestand bei 86 % der DEGS Probanden eine Dyslipidämie.

Die Dyslipidämie stellt neben der abdominalen Adipositas und der Hypertonie eine weitere Komponente des MetS dar und begünstigt die Entstehung von Arteriosklerose und anderen CVD (Lewington et al. 2007, Lozano et al. 2008, Gobal und Mehta 2010). Wie die Mehrheit aller chronischen Erkrankungen ist die Dyslipidämie multifaktoriell bedingt. Neben klassischen Risikofaktoren, wie der Adipositas (Liu et al. 2010, Oka et al. 2010, Klop et al. 2013) oder einer hohen Zufuhr von gesättigten Fettsäuren und Cholesterin (Micha und Mozaffarian 2010, Harland 2012), wird das Vorliegen eines Vitamin-D-Mangels mit einem gestörten Fettstoffwechsel in Verbindung gebracht.

Ob die vermutete Beziehung zwischen Vitamin D und Serumlipiden einen kausalen Charakter besitzt, ist fraglich. Sowohl die Körperzusammensetzung als auch Lebensstilfaktoren könnten diesbezüglich als Confounder agieren. Des Weiteren gilt es zu prüfen, ob 25(OH)D unabhängig von PTH mit den Serumlipiden assoziiert ist und ob 25(OH)D mit den einzelnen Serumlipidfraktionen (TAG, TC, LDL-C, HDL-C) gleichermaßen in Beziehung steht. Überdies könnten die Assoziationen zwischen 25(OH)D und Serumlipiden in Abhängigkeit des Geschlechts und/oder des Vitamin-D-Status divergieren.

In der **6. Studie** dieser Arbeit wurde geprüft, ob 25(OH)D₃ und PTH mit den TAG-, TC-, LDL-C- und HDL-C-Konzentrationen sowie den Quotienten von LDL-C/HDL-C und TC/HDL-C bei Senioren assoziiert sind. Nach der Adjustierung um PTH, Alter, % FM, Lebensstilfaktoren und die Einnahme von blutfettsenkenden Medikamenten war die 25(OH)D₃-Konzentration bei den Frauen positiv mit den HDL-C-Spiegeln und negativ mit den TAG-Spiegeln sowie den Quotienten von LDL-C/HDL-C und TC/HDL-C assoziiert. Bei den Männern zeigte sich eine negative Assoziation zwischen PTH und HDL-C.

Wie Tab. A12.5 (S. 188–193) verdeutlicht, besteht in der Literatur bezüglich der Beziehung zwischen Vitamin D und Serumlipiden ein heterogenes und bisweilen konträres Bild. Vielfach hielten die Assoziationen einer multiplen Adjustierung nicht stand; teilweise traten Assoziationen erst infolge der Adjustierung auf. Beispielsweise berichteten Chacko et al. (2011) von Assoziationen zwischen 25(OH)D-Tertilen und HDL-C bzw. LDL-C bei 292 postmenopausalen Frauen, die infolge der Adjustierung ihre Signifikanz verloren, während inverse Beziehungen zwischen 25(OH)D-Tertilen und TAG bzw. TAG/HDL-C-Quotienten erst anlässlich einer multiplen Adjustierung festgestellt wurden. Hervorzuheben ist, dass der 25(OH)D-Spiegel in 22 der 23 gelisteten Studien in Tab. A12.5 mit mindestens einer Serumlipidfraktion assoziiert war. Im Falle signifikanter Assoziationen zeigten sich vorrangig negative Assoziationen zwischen 25(OH)D und den ungünstigen Serumlipidfraktionen (TAG, TC, LDL-C) bzw. eine positive Assoziation zwischen 25(OH)D und HDL-C. Allerdings wurden vereinzelt auch positive Assoziationen zwischen 25(OH)D und TAG, TC bzw. LDL-C beschrieben. Die Verhältnisse der Lipidklassen zueinander wurden selten mit dem Vitamin-D-Status in Beziehung gesetzt, obwohl ihnen bisweilen ein höherer Informationswert hinsichtlich der Risikoabschätzung für das Eintreten kardiovaskulärer Ereignisse und Mortalität zugesprochen wird (Lewington et al. 2007). Die Studien, in denen die Lipidverhältnisse untersucht wurden, bestätigen wie **Studie 6** vornehmlich inverse Assoziationen mit 25(OH)D (Wang et al. 2008, Ding et al. 2010, Jorde et al. 2010b, Chacko et al. 2011).

Ungleiche Studiendesigns, Erhebungsmethoden und Probandencharakteristika sind wahrscheinlich primär für die kontroverse Studienlage verantwortlich. Zudem erschwert das Fehlen einheitlicher Referenzwerte bezüglich der Diagnostik der Vitamin-D-Insuffizienz und der Dyslipidämie den Vergleich von Studienergebnissen. Neben dem hohen Alter der Probanden hebt sich die vorliegende Untersuchung durch geschlechtsspezifische Analysen, die Betrachtung eines breiten Lipidspektrums, die Subgruppenanalyse und die

Berücksichtigung relevanter Confounder von den in Tab. A12.5 gelisteten Studien ab. Wenige Studien bereinigten um PTH. Einige Studien schlossen weder anthropometrische Parameter noch die Körperzusammensetzung als Confounder ein. Wie aus den **Studien 2** und **6** hervorgeht, stehen PTH und die % FM sowohl mit 25(OH)D₃ als auch mit den Serumlipiden in Verbindung und sollten somit als Confounder Berücksichtigung finden. Darüber hinaus erwies sich das Geschlecht als Einflussgröße auf die Assoziation zwischen 25(OH)D₃ und Serumlipiden, so dass geschlechtsspezifische Analysen anzustreben sind.

Worauf die Geschlechtsunterschiede in der vorliegenden Arbeit beruhen, ist fraglich. In einer Studie aus China mit 3.262 Probanden im Alter von 50–70 Jahren wurden Effektmodifikationen durch das Geschlecht in Bezug auf die Assoziationen zwischen 25(OH)D und TAG sowie HDL-C nachgewiesen (Lu et al. 2009). Im Gegensatz zur GISELA Studie waren die Assoziationen allein bei den Männern festzustellen. Aufgrund der abweichenden Probandencharakteristika sind die Studien nicht direkt vergleichbar. Einerseits könnten hormonelle Aspekte und Unterschiede in der Körperzusammensetzung und im Stichprobenumfang für die geschlechtsspezifischen Assoziationen in **Studie 6** verantwortlich sein. Andererseits ist auffallend, dass PTH allein bei den Männern und 25(OH)D₃ vorrangig bei den Frauen Assoziationen zeigte. Möglicherweise ist dies partiell auf den höheren HDL-C-Spiegel der Frauen zurückzuführen, denn primär stand HDL-C sowohl direkt als auch indirekt über die Lipidverhältnisse mit der 25(OH)D₃-Konzentration in einer Beziehung.

Der standardisierte Regressionskoeffizient wurde in zurückliegenden Studien selten berichtet. Entsprechend den Ergebnissen der **Studie 6** kann die Assoziationsstärke als gering bis moderat beschrieben werden, wobei die Assoziationen in den geschlechtsspezifischen Analysen etwas stärker ausgeprägt waren. Prinzipiell könnte die inkonsistente Studienlage und die geringe Assoziationsstärke durch die Existenz von nicht-linearen Beziehungen verursacht werden. Jorde und Grimnes (2011) gehen davon aus, dass die Assoziationen bei Personen mit erhöhten Serumlipiden bzw. defizitärem Vitamin-D-Status stärker ausgeprägt sind bzw. erst unter diesen Voraussetzungen evident werden. Diese Hypothese konnte in **Studie 6** nicht bestätigt werden: Zum einen befanden sich die Serumlipide und die 25(OH)D₃-Spiegel der Probanden trotz hohen Durchschnittsalters primär im Normbereich. Zum anderen zeigten sich entgegen den Erwartungen ausschließlich bei Frauen mit einem Vitamin-D-Status $\geq 62,3$ nmol/L Assoziationen zwischen 25(OH)D₃ und TC, HDL-C, LDL-C, LDL-C/HDL-C und TC/HDL-C. Auffällig ist, dass die Assoziationsstärke in der Subanalyse deutlich höher ausfiel und die inversen Assoziationen zwischen 25(OH)D₃ und TC bzw. LDL-C erst anlässlich der Stratifizierung des Kollektivs in Abhängigkeit des Vitamin-D-Status evident wurden. Auf der Basis dieser Ergebnisse können die Hypothesen formuliert werden, dass nicht-lineare Beziehungen bestehen und ein Vitamin-D-Status > 62 nmol/L erforderlich ist, damit Vitamin D seine positive Wirkung auf die Serumlipide von Frauen > 65 Jahre und damit assoziierte atherogene Prozesse entfaltet. Folglich sind die Assoziationen nicht auf Personen mit Dyslipidämie oder Vitamin-D-Mangel begrenzt.

Potenzielle zugrunde liegende Mechanismen

In der Literatur bestehen Hinweise auf eine Assoziation zwischen VDR-Polymorphismen und den HDL-C-Spiegeln (Schuch et al. 2013), was die Hypothese einer kausalen Beziehung stützt. Davon ausgehend ist die Frage nach dem zugrunde liegenden Mechanismus zu klären. Im Allgemeinen werden direkte und indirekte Effekte von Vitamin D diskutiert (Jorde und Grimnes 2011). Die wesentlichen Theorien sind in Abb. 6.4 zusammengefasst.

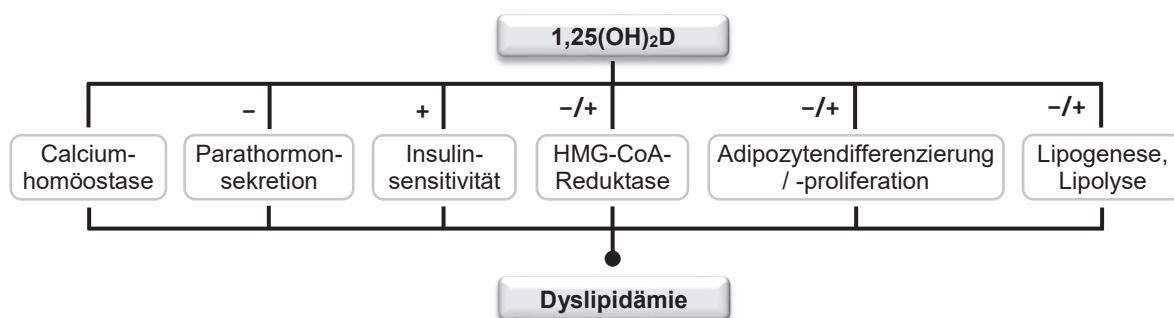


Abb. 6.4: Mögliche Mechanismen, wie 1,25(OH)₂D das Risiko der Dyslipidämie beeinflusst.

(eigene Darstellung; HMG-CoA = 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A)

Wie bereits in Kapitel 6.2.6 erläutert, beeinflusst aktives Vitamin D sowohl in-vitro als auch in-vivo die Differenzierung und den Metabolismus von Adipozyten. Beispielsweise wurde in kultivierten Prä-/Adipozyten ein Effekt von 1,25(OH)₂D₃ auf die Expression bzw. Aktivität der Lipoproteinlipase, Fettsäuresynthase, Triglyceridlipase und der hormonsensitiven Lipase nachgewiesen (Querfeld et al. 1999, Shi et al. 2001, Wong et al. 2011, Nimitphong et al. 2012). Des Weiteren deuten In-vitro-Studien darauf hin, dass 25(OH)D₃ als Inhibitor der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase – dem Schlüsselenzym der Cholesterinsynthese – fungiert, während 1,25(OH)₂D₃ je nach Zelltyp einen inhibitorischen oder induzierenden Charakter aufweist (Gupta et al. 1989). Anzumerken ist, dass in VDR-Knockout-Mäusen niedrigere TAG- und TC-Plasmaspiegel verglichen mit dem Wildtyp beobachtet wurden (Wong et al. 2009) und eine VDR-Überexpression in transgenen Mäusen höhere Cholesterinspiegel hervorrief (Wong et al. 2011). Folglich könnte 1,25(OH)₂D die Serumlipide sowohl in ihrer Konzentration als auch in ihrer Zusammensetzung modifizieren. Konkrete Beweise aus Humanstudien liegen derzeit nicht vor.

Einige Forscher gehen davon aus, dass die Assoziation zwischen Vitamin D und Serumlipiden durch die Calcium- und PTH-Konzentrationen vermittelt werden (Zittermann et al. 2009), während andere einen Calcium- bzw. PTH-unabhängigen Mechanismus postulieren (Fraser et al. 2010). Zwar wurde in In-vitro- (Querfeld et al. 1999), Tier- (Akmal et al. 1990) und Humanstudien (Ahlström et al. 2009) eine Beziehung zwischen PTH und Lipidstoffwechsel beschrieben, allerdings lassen die Ergebnisse der **Studie 6** PTH-unabhängige Assoziationen zwischen 25(OH)D₃ und Serumlipiden vermuten, was sich mit den Ergebnissen der wenigen Humanstudien deckt, die ebenfalls um PTH bereinigten (Fraser et al. 2010, Kayaniyil et al. 2011, Li et al. 2013). Gleichwohl scheint PTH selbst einen Einfluss auf die TC- und HDL-C-Konzentrationen bei Männern auszuüben (**Studie 6**), so dass 25(OH)D₃ und PTH eventuell unabhängig voneinander agieren.

Ein anderer Wirkmechanismus beruht auf der postulierten Beziehung zwischen Vitamin D und Insulin. Nachteilige Effekte einer Insulinresistenz auf das Serumlipidprofil und umgekehrt sind beschrieben (Review siehe Avramoglu et al. 2006, Kraus und Slentz 2009, von Eckardstein und Siblinger 2011). Einige epidemiologische Studien und RCTs deuten darauf hin, dass Vitamin D die Insulinsensitivität und die Funktion der β -Zellen des Pankreas beeinflusst (Chiu et al. 2004, Kayaniyil et al. 2010, Mitri et al. 2011, Pilz et al. 2013). Inverse Assoziationen zwischen 25(OH)D-Spiegeln und Nüchternblutglucose, Nüchterninsulin und dem homöostatischen Modellassessment für Insulinresistenz wurden berichtet (Chiu et al. 2004, Pittas et al. 2007, Liu et al. 2009, Park et al. 2012). Vitamin D scheint die Genexpression des Insulinrezeptors zu erhöhen (Maestro et al. 2000) und die Insulinsekretion (Mitri et al. 2011), die Umwandlung von Proinsulin zu Insulin (Beydoun et al. 2010), die Glucoseverwertung und die Translokation des Glucosetransporters 4 an die Zellmembran (Manna und Jain 2012) zu fördern. Einen Einblick über die Bedeutung von Vitamin D in der Pathogenese des Diabetes mellitus liefern Wolden-Kirk et al. (2011) und Pilz et al. (2013).

Aufgrund des Querschnittsdesigns dieser Arbeit ist eine gegensätzliche Kausalität nicht auszuschließen. Bereits Ding et al. (2010) postulierten, dass ein hoher HDL-C-Spiegel als Substratlieferant der Vitamin-D-Synthese fungiert. Die Hypothese einer umgekehrten Kausalität basiert auf der Tatsache, dass 7-Dehydrocholesterol die Ausgangsbasis der dermalen Vitamin-D₃-Synthese ist. Dies könnte die vereinzelt beschriebene positive Assoziation zwischen TC und 25(OH)D erklären. In einer Interventionsstudie ($n = 28$; 19–48 Jahre) war die TC-Ausgangskonzentration positiv mit dem Anstieg des 25(OH)D-Spiegels infolge einer viermaligen UVB-Exposition von Thorax und Rücken assoziiert (Bogh et al. 2010). Folglich könnten niedrige Cholesterinspiegel die Vitamin-D₃-Synthese limitieren (Bogh et al. 2010).

Einfluss der Vitamin-D-Zufuhr auf die Serumlipide

In **Studie 6** war die Vitamin-D-Zufuhr nicht mit den Serumlipiden assoziiert, vermutlich bedingt durch den relativ guten Vitamin-D-Status, die niedrige Zufuhrmenge bzw. den geringen Anteil von Supplementnutzern. Ferner muss die Möglichkeit einer nicht-kausalen Beziehung bzw. einer umgekehrten Kausalität in Erwägung gezogen werden.

Wenige Studien existieren, die untersuchten, ob die alimentäre Vitamin-D-Zufuhr mit dem Serumlipidprofil in Beziehung steht. In der *Women's Health Study* mit 10.066 Frauen (≥ 45 Jahre) wurden inverse altersadjustierte Assoziationen zwischen der alimentären Vitamin-D-Zufuhr und der Prävalenz niedriger HDL-C-Spiegel (< 50 mg/dL) bzw. hoher TAG-Spiegel (≥ 150 mg/dL) festgestellt (Liu et al. 2005). Fung et al. (2012) fanden zu Studienbeginn der CARDIA Studie bei den 4.727 Teilnehmern (18–30 Jahre) ohne MetS keine Assoziationen zwischen der totalen Vitamin-D-Zufuhr und den HDL-C- bzw. TAG-Spiegeln infolge der Adjustierung. Jedoch verwies die kumulative Prävalenz der Komponenten des MetS über eine 20-jährige Periode hinweg auf eine inverse Assoziation zwischen der totalen Vitamin-D-Zufuhr und der Prävalenz erniedrigter HDL-C-Spiegel (Männer < 40 mg/dL, Frauen < 50 mg/dL). In beiden Studien wurden die 25(OH)D-Spiegel nicht betrachtet.

In Interventionsstudien wurde bisher überwiegend keine Senkung der ungünstigen Lipidfraktionen bzw. keine Anhebung der HDL-C-Konzentrationen durch die Gabe von Vitamin-D-Supplementen erzielt (Jorde et al. 2010d, Rajpathak et al. 2010, Maki et al. 2011, Wood et al. 2012). Ferner stehen nachteilige Effekte einer Supplementation auf die LDL-C-Spiegel zur Diskussion. Eine Metaanalyse von zwölf RCTs mit insgesamt 1.346 Probanden im Alter von 18–80 Jahren fand keine signifikanten Effekte von Vitamin-D-Supplementen auf TAG, TC oder HDL-C, wohingegen die LDL-C-Spiegel im Zuge der Supplementation anstiegen (Wang et al. 2012). Zu bedenken ist, dass die eingesetzte Dosis in den Studien mit täglicher Verabreichung zwischen 7,5 und 83,3 µg schwankte und in zwei Studien eine Einzeldosis von ≥ 2.500 µg zum Einsatz kam. Das Follow-up variierte von sechs Wochen bis zu drei Jahren. In einer Subgruppenanalyse war der nachteilige Effekt der Supplemente auf die LDL-C-Spiegel ausschließlich bei adipösen Probanden evident.

Die auf den ersten Blick paradox erscheinende positive Korrelation zwischen 25(OH)D und LDL-C führen Zittermann et al. (2009) auf eine gesteigerte intestinale Calciumabsorption zurück. Die dadurch sinkende intestinale Calciumkonzentration setzt die Komplexbildung von Gallensäuren und Fettsäuren im Darmlumen herab und folglich deren fäkale Exkretion. Als Konsequenz erhöht sich die Absorption von Fettsäuren, darunter auch die der gesättigten Fettsäuren, was in einem Anstieg der TC- und LDL-C-Spiegel resultieren könnte. Eine hohe Calciumzufuhr wirkt diesem Effekt vermutlich entgegen, so Zittermann et al. (2009). Ferner erreicht die Calciumabsorptionsrate wahrscheinlich bereits bei einem Vitamin-D-Status zwischen 10 und 25 nmol/L ihr Maximum (Gallagher et al. 2012), so dass sich diese Assoziation vermutlich vorrangig bei vitamin-D-defizitären Personen äußert. Da die GISELA Probanden im Mittel einen BMI < 30 kg/m², 25(OH)D₃-Spiegel > 50 nmol/L sowie eine Calciumzufuhr von 1 g/d aufwiesen, blieb ein nachteiliger Effekt offenbar aus.

Insofern als die Mehrheit der verfügbaren Interventionsstudien keine Vorteile einer Vitamin-D-Supplementation hinsichtlich des Lipidprofils bestätigt und potenzielle negative Effekte auf die LDL-C-Konzentration im Raum stehen, ist von einer Langzeitsupplementation ohne Indikationsstellung abzuraten. Zumal die derzeitigen Interventionsstudien primär nicht originär für diese Fragestellung konzipiert worden sind (Jorde und Grimnes 2011).

Zusammenfassung

Die Ergebnisse der **6. Studie** zeigen, dass Senioren mit Dyslipidämie einen geringeren Vitamin-D-Status aufweisen als Senioren, deren Lipidkonzentrationen im Referenzbereich liegen. Unabhängige Assoziationen zwischen der 25(OH)D₃-Konzentration und den Serumlipiden stellen sich in der GISELA Studie vorrangig bei Frauen mit einem Vitamin-D-Status > 62 nmol/L ein und sind folglich nicht allein bei Personen mit manifestem Vitamin-D-Mangel evident. Während der Sommermonate scheint weder die alimentäre Vitamin-D-Zufuhr noch die Einnahme von Vitamin-D-Supplementen einen direkten Einfluss auf die Serumlipidkonzentrationen auszuüben. Angesichts des Forschungsstandes kann der Einsatz von Vitamin-D-Supplementen als Präventions-/Therapiemaßnahme der Dyslipidämie gegenwärtig nicht begründet werden.

7 Integrative Betrachtung der Studienergebnisse

Die Modellvorstellung über die Entstehung, Aufrechterhaltung und potenziellen Konsequenzen der Vitamin-D-Insuffizienz im Alter ist charakterisiert durch diverse Interaktionen (siehe Abb. 7.1). Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist das Modell auf ausgewählte Faktoren, die im Verlauf der Arbeit bzw. in den einzelnen Artikeln angesprochen wurden, begrenzt. Die Vitamin-D-Insuffizienz fußt auf einer multifaktoriellen Ätiologie. Unter den möglichen Risikofaktoren finden sich neben den prädisponierenden Größen, wie Genetik, ethnische Herkunft, weibliches Geschlecht und hohes Lebensalter, bedingt beeinflussbare Faktoren, wie eine geringe UVB-Exposition. Letztere stehen teilweise in einem engen Bezug zum Alter (z. B. chronische Erkrankungen, Multimedikation). Diese Faktoren wirken nicht isoliert auf den Vitamin-D-Metabolismus, sondern stehen zum Teil untereinander und mit den mutmaßlichen Konsequenzen der Vitamin-D-Insuffizienz in Beziehung.

Auf der rechten Seite der Abb. 7.1 finden sich neben der Osteomalazie und Osteoporose die Komponenten des MetS, welche mit der Präsenz eines insuffizienten Vitamin-D-Status assoziiert werden. Die Kausalität dieser Beziehungen ist nicht hinreichend belegt und lässt Raum für Spekulationen. Grundsätzlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch das Vorliegen eines MetS insuffiziente 25(OH)D-Spiegel verursacht oder aufrechterhalten werden. Insbesondere in Bezug auf die Adipositas scheint eine umgekehrte Kausalität oder eine gegenseitig verstärkende Wirkung plausibel. Ein modulierender Effekt seitens der PTH-Konzentration in Bezug auf die Assoziationen zwischen 25(OH)D₃ und calcanealen Knochenstatus, FM, Blutdruck bzw. Serumlipidprofil konnte in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden. Im Falle nicht defizitärer 25(OH)D₃-Spiegel scheint 1,25(OH)₂D primär auf para- und autokriner Ebene und somit losgelöst von PTH zu agieren. Ferner scheint PTH unabhängig von 25(OH)D₃ auf gesundheitsrelevante Parameter, wie z. B. den Blutdruck oder das Serumlipidprofil, Einfluss zu nehmen. Dies schließt jedoch eine Wechselbeziehung zwischen 25(OH)D₃ und PTH nicht aus.

An dieser Stelle sei darauf verwiesen, dass in dieser Arbeit der Knochenstatus, die Körperzusammensetzung, der Blutdruck und die Serumlipide separat betrachtet und als kontinuierliche Variablen mit der 25(OH)D₃-Konzentration in Beziehung gesetzt wurden. Die Assoziation zwischen dem 25(OH)D₃-Spiegel und dem Glucosestoffwechsel bzw. der Insulinresistenz konnte aufgrund fehlender prognostischer Parameter nicht untersucht werden. Folglich kann keine Aussage über die Beziehung zwischen Vitamin D und dem MetS getroffen werden. Gleichwohl ist die Verwendung kontinuierlicher Parameter von besonderem Wert, da die komplette Streubreite der Parameter analysiert wird und nicht allein „Kranke“ mit „Gesunden“ verglichen werden. Die Betrachtung einzelner Parameter ermöglicht zudem differenziertere Aussagen.

Festzuhalten ist, dass dieses komplexe Geflecht mit seinen zahlreichen Wechselbeziehungen etliche Ansatzpunkte für Interventionsmaßnahmen bietet, die von einer Primär- über eine Sekundär- bis hin zu einer Tertiärprävention reichen können. Diese gilt es im Rahmen zukünftiger Forschungsprojekte zu entwickeln und zu etablieren.

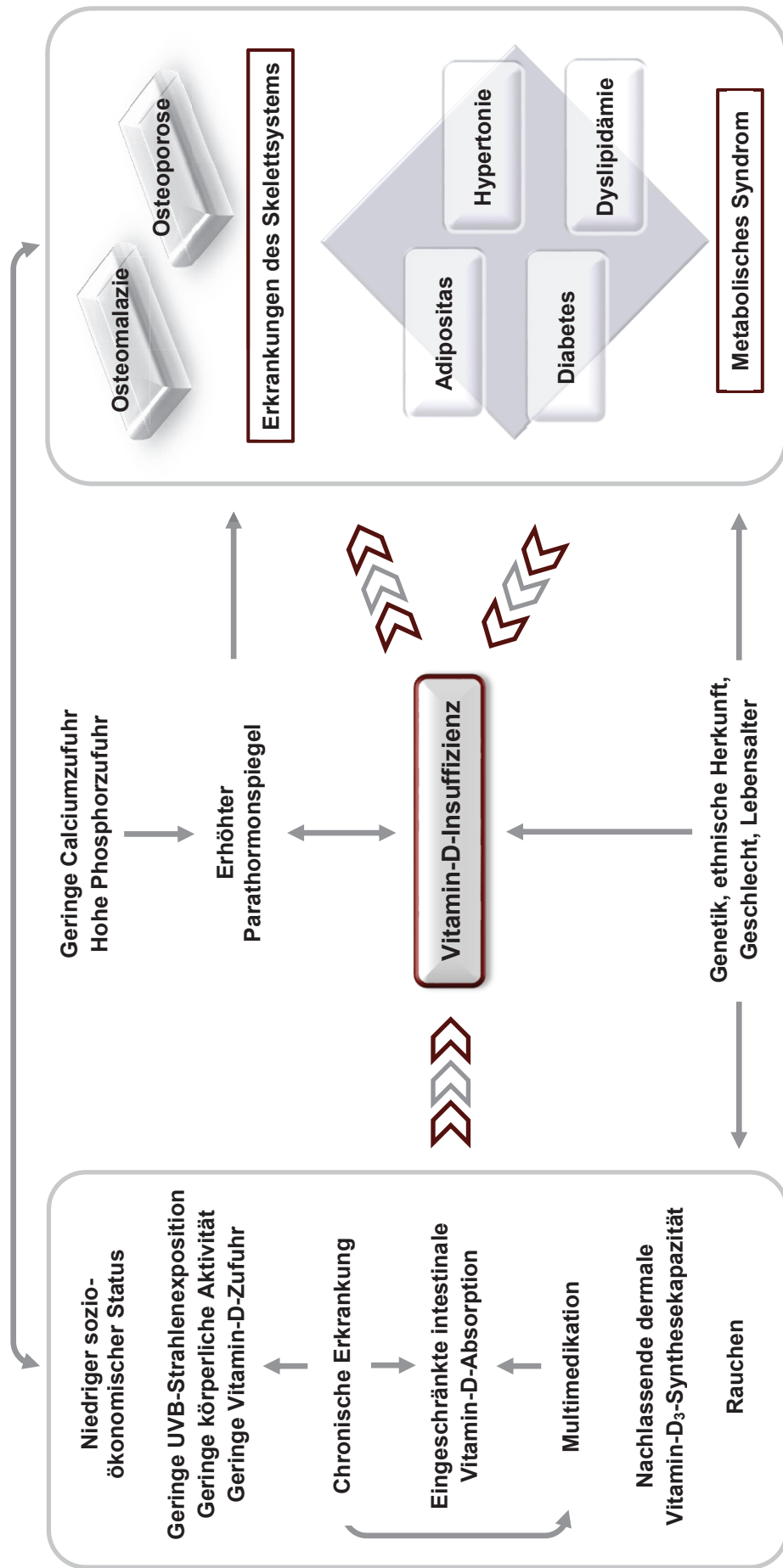


Abb. 7.1: Modell über die Entstehung, die Aufrechterhaltung und ausgewählte Konsequenzen der Vitamin-D-Insuffizienz im Alter.

(eigene Darstellung)

8 Schlussbetrachtung und Ausblick

Der Wissensstand über die Funktionen von Vitamin D wurde in den letzten Jahren sukzessive erweitert. Die derzeitige Studienlage ist jedoch nicht ausreichend, um evidenzbasierte Handlungsempfehlungen ableiten zu können. Die vorliegende Arbeit, die im Rahmen der GISELA Studie angefertigt wurde, leistet einen Beitrag zur Erweiterung des Kenntnisstandes in Bezug auf ein mögliches protektives Potenzial von Vitamin D auf ausgewählte gesundheitsrelevante Parameter bei älteren Menschen. Dabei handelt es sich aufgrund der Berücksichtigung zahlreicher Einflussfaktoren um eine der umfangreichsten Studien mit selbstständig lebenden Personen im Alter von 66 bis 96 Jahren, die die Determinanten des Vitamin-D-Status und dessen Assoziationen mit dem Knochenstatus, dem Blutdruck und den Serumlipiden untersucht. Trotz des hohen Durchschnittsalters präsentierten sich die GISELA Probanden in guter körperlicher und geistiger Verfassung. Im Gegensatz zu der Mehrheit der vorangegangenen Studien erfolgten in dieser Arbeit geschlechtsspezifische Analysen und eine Bereinigung der jeweiligen Assoziationen um PTH. Angesichts der aktuellen Diskussion über die Definition optimaler 25(OH)D-Spiegel wurden die am häufigsten diskutierten Grenzwerte (50 und 75 nmol/L) herangezogen. Im Hinblick auf die jeweilige Fragestellung wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Unterschiedliche Regressionsmodelle wurden verwendet, um Interaktionen und Kollinearitäten zwischen Parametern Rechnung zu tragen. Eine Übersicht zu den Stärken und Limitationen dieser Arbeit ist aus dem Anhang (Tab. A12.11 S. 219) zu entnehmen. Bei der Interpretation der Daten ist zu beachten, dass sich die Erhebungsphase der Blutproben von Juli bis September erstreckte und die GISELA Probanden nicht nach repräsentativen Kriterien rekrutiert wurden. Folglich sind die hier vorgestellten Befunde nicht auf die deutsche Allgemeinbevölkerung zu generalisieren. Gleichwohl kann spekuliert werden, dass Assoziationen, die bereits in einer relativ homogenen Kohorte wie dem GISELA Kollektiv nachweisbar sind, auch in der Gesamtbevölkerung bestehen.

Die gegenwärtige Literatur liefert kontroverse Ergebnisse sowohl was die Determinanten des Vitamin-D-Status (Tab. A12.6 S. 194–197) als auch dessen Beziehungen mit dem Knochenstatus (Tab. A12.2 S. 168–174), dem Blutdruck (Tab. A12.4 S. 183–187) und den Serumlipiden (Tab. A12.5 S. 188–193) anbelangt. Dieser Sachverhalt beruht vermutlich auf inkongruenten Studienstandorten, Kollektiven, Erhebungsmethoden, berücksichtigten Parametern und statistischen Verfahren. Zudem erschwert die Diversität in den Definitionen von Vitamin-D-Insuffizienz, Hypertonie und Dyslipidämie den Studienvergleich.

Prinzipiell wird der Vitamin-D-Status multifaktoriell beeinflusst, wobei die Geschlechter hinsichtlich der Prädiktoren offenbar divergieren (Tab. A12.6 S. 194–197). In der GISELA Studie wurden geschlechtsspezifische Determinanten identifiziert (**Studie 2**): Bei den Frauen waren die PTH-Konzentration und die % FM negativ mit den 25(OH)D₃-Spiegeln assoziiert, während eine Blutentnahme im September (verglichen mit Juli/August), die Aufenthaltsdauer im Freien und die Einnahme von Vitamin-D-Supplementen mit höheren

25(OH)D₃-Spiegeln assoziiert waren. Bei den Männern stellten PTH und ehemaliges/aktuelles Rauchen negative und die körperliche Aktivität und das Haushaltsnettoeinkommen positive Determinanten der 25(OH)D₃-Konzentration dar. Obgleich das Ausmaß der UVB-Strahlenexposition aufgrund indirekter Erfassung der Sonnenlichtexposition und der fehlenden Erhebung von Daten zur Hautpigmentierung, Tageszeit von Outdoor-Aktivitäten und Anwendung von UV-Schutzmaßnahmen (z. B. Kleidung, Sonnencreme und Aufsuchen von Schatten) nicht ermittelt werden konnte, verdeutlichen die Ergebnisse, dass die 25(OH)D₃-Konzentration nicht allein durch die UVB-Exposition und die Vitamin-D-Zufuhr determiniert wird. Über Modifikationen im Lebensstil, wie die Abstinenz vom Rauchen und die Reduktion des Körperfettgehalts z. B. über körperliche Aktivität, kann der Vitamin-D-Status auch im höheren Alter positiv beeinflusst werden (siehe Tab. 8.1). Allerdings verdeutlichen die Bestimmtheitsmaße und die Koeffizienten der Regressionsmodelle, dass die Erfassung der hier untersuchten Determinanten als Surrogatparameter der 25(OH)D₃-Konzentration nur bedingt geeignet ist und zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht die Messung der 25(OH)D₃-Serumkonzentration ersetzen kann (Millen et al. 2010). Dessen ungeachtet können anhand dieser Parameter Risikogruppen identifiziert werden, wie z. B. Raucher, morbid adipöse oder immobile Personen. Diese Personengruppen könnten gezielt über das Risiko eines defizitären Vitamin-D-Status und dessen mögliche Folgen aufgeklärt werden und ggf. einem Vitamin-D-Screening unterzogen werden.

Tab. 8.1: Mögliche Effekte ausgewählter Parameter auf die 25(OH)D₃-Spiegel von Senioren *
(Ergebnisse der multiplen Regressionsanalysen aus Studie 2).

Mögliche Maßnahmen bzw. Modifikationen im Lebensstil	Veränderung im 25(OH)D ₃ -Serumspiegel		
	Gesamtkollektiv	Frauen	Männer
Parathormonspiegel um 1 pmol/L senken	+1,3 nmol/L	+1,6 nmol/L	+1,0 nmol/L
Relative Fettmasse um 5 % senken	+2,0 nmol/L	+2,8 nmol/L	
Aufenthaltsdauer im Freien um 1 h/d erhöhen	+1,6 nmol/L	+2,5 nmol/L	
Physical activity level um 0,5 erhöhen	+8,7 nmol/L		+17,8 nmol/L
Stete Abstinenz vom Rauchen (nein vs. ja)	+4,3 nmol/L		+7,5 nmol/L
Vitamin-D-Supplementation (nein vs. ja)	+6,8 nmol/L	+7,5 nmol/L	
Haushaltsnettoeinkommen (< vs. ≥ 1.500 €/Monat)			+9,4 nmol/L

* unter der Annahme linearer Beziehungen und der deskriptiven Daten des hier untersuchten Studienkollektivs

Übereinstimmend mit der Literatur (siehe Tab. A12.6 S. 194–197) liegt der Anteil der erklärten Varianz im 25(OH)D₃-Spiegel der GISELA Probanden trotz Berücksichtigung eines breiten Spektrums an möglichen Determinanten auf einem relativ niedrigen Niveau. Annähernd 28 % der Varianz konnten aufgedeckt werden (**Studie 2**). Unter Verwendung geschlechtsspezifischer Analysen erhöhte sich der Anteil der erklärten Varianz auf 30 % (Frauen) bzw. 32 % (Männer). Grundsätzlich könnten Limitationen im methodischen Vorgehen (z. B. indirekte Erhebungsmethoden, nicht erfasste Parameter) für die Erklärungs-raten verantwortlich sein. In der Literatur schwankt der Anteil der erklärten Varianz primär zwischen 10 und 40 %. Ausnahmen bilden die Studien von Lucas et al. (2013) mit 494

Australiern (18–61 Jahre) und Karlsson et al. (2014) mit 86 adipösen/normalgewichtigen Frauen aus Schweden (22–45 Jahre), in denen 54 bzw. 58 % der Varianz aufgeklärt wurden. Gleichwohl blieben > 40 % ungeklärt, trotz Berücksichtigung genetischer Faktoren und/oder mehrerer Indikatoren zur Abschätzung der UVB-Exposition. Die Heritabilität der 25(OH)D-Spiegel wird auf 23–80 % geschätzt, wobei im Sommer offenbar Umweltfaktoren als Einflussgrößen dominieren (Karohl et al. 2010, Dastani et al. 2013).

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass selbstständig lebende Senioren nicht *per se* niedrige 25(OH)D₃-Spiegel besitzen und als Hochrisikogruppe einzustufen sind. Der Vitamin-D-Status der GISELA Senioren lag im nationalen und europäischen Vergleich im oberen Mittelfeld, obwohl die Vergleichsstudien teilweise deutlich jüngere Kollektive untersuchten. Entgegen den Erwartungen standen das Lebensalter und das Geschlecht in keiner signifikanten Beziehung zum Vitamin-D-Status (**Studie 2**). Dies deutet darauf hin, dass in einem verhältnismäßig homogenen Studienkollektiv mit geringer Altersspanne der Einfluss von Alter und Geschlecht auf den Vitamin-D-Status schwindet, während die Körperzusammensetzung und der Lebensstil als Einflussgrößen an Bedeutung gewinnen.

Das Spektrum der vitamin-D-liefernden LM ist gering, was sich in den nationalen und internationalen Zufuhrdaten widerspiegelt (Troesch et al. 2012). Auch die mediane Vitamin-D-Zufuhr der GISELA Probanden lag mit rund 3 µg/d deutlich unter dem Referenzwert von 20 µg/d, der im Falle einer fehlenden UVB-Strahlenexposition anzusetzen ist. Als Hauptquellen der alimentären Bereitstellung von Vitamin D haben sich Fisch, Eier, Fette/Öle, Brot/Backwaren und Milch/Milchprodukte hervorgetan (**Studie 1**). Die Vitamin-D-Zufuhr über die Nahrung zeigte weder einen Einfluss auf den Vitamin-D-Status noch auf den Knochenstatus, den Blutdruck oder die Serumlipide (**Studien 2–6**). Dies ist vermutlich durch die niedrige Zufuhrmenge und die von den Probanden berichtete Aufenthaltsdauer im Freien zu erklären, die auf eine hinreichende UVB-Strahlenexposition schließen lässt. Vorausgesetzt Vitamin D steht mit dem Knochen, dem Blutdruck und den Serumlipiden in einer kausalen Beziehung, so kommt der Effekt der alimentären Vitamin-D-Zufuhr eventuell erst unter einer insuffizienten UVB-Strahlenexposition zum Tragen.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit beträgt die Prävalenz insuffizienter 25(OH)D-Konzentrationen (< 50 nmol/L) in der Literatur teilweise über 50 % (siehe Tab. A12.1 S. 162–167), weshalb Maßnahmen zur Erhöhung der 25(OH)D-Spiegel diskutiert werden. Aufgrund der Bedenken bezüglich des Hautkrebsrisikos (Barysch et al. 2010) und der Tatsache, dass v. a. im Winter die subkutane Vitamin-D₃-Synthese aufgrund mangelnder UVB-Strahlungsintensität vielerorts zum Erliegen kommt (Zittermann 2010), werden primär Interventionsansätze verfolgt, die auf eine Erhöhung der Vitamin-D-Zufuhr abzielen. Diesbezüglich kommen angesichts der geringen Auswahl an vitamin-D-reichen LM eine verstärkte LM-Anreicherung und/oder der Einsatz von Supplementen in Betracht.

Der geringe Kostenaufwand, die einfache Handhabung und die vermeintliche Sicherheit lassen eine Supplementation als das Mittel der Wahl erscheinen. In der GISELA Studie

konnte eine positive Assoziation zwischen der Einnahme von Vitamin-D-Supplementen und der 25(OH)D₃-Konzentration trotz geringer Fallzahl und Erhebungsphase im Sommer bestätigt werden (**Studien 2, 3**). Grundsätzlich sollte dem Einsatz von Supplementen eine sorgfältige Auseinandersetzung mit potenziellen Risiken und therapeutischem Nutzen vorausgehen. Angesichts der im Alter zu konstatierenden veränderten Pharmakodynamik/-kinetik und Multimedikation (Turnheim 2003) ist die Einnahme von hochdosierten Supplementen ohne ärztliche Indikation nicht ratsam. Die anlässlich einer UVB-Exposition eingeleitete Photodegradation von Precholecalciferol und Cholecalciferol verhindert, dass infolge einer Sonnenlichtexposition eine Vitamin-D-Intoxikation auftritt (Holick et al. 1981, Webb et al. 1989). Dieser Mechanismus zur Kontrolle der Vitamin-D₃-Bildung greift nicht infolge einer exzessiven Vitamin-D₃-Zufuhr (Richart et al. 2007). Eine Vitamin-D-Intoxikation kann eine Hypercalcämie/-phosphatämie und infolge eine Calcifizierung der Arterien hervorrufen (Jones 2008). Das *tolerable upper intake level* für Erwachsene liegt derzeit bei 100 µg/d (4.000 IE) (IOM 2011 S. 441, *European Food Safety Authority* 2012).

Studien deuten darauf hin, dass Genetik, Dosis, Vitamin-D-Ausgangstatus und BMI das Ansprechen auf Supplemente beeinflussen (Didriksen et al. 2013, Waterhouse et al. 2014). Der Nutzen könnte Individuen vorbehalten sein, die einen defizitären/insuffizienten Vitamin-D-Status besitzen. Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass die FM eines Individuums sowohl die 25(OH)D₃-Spiegel (**Studie 2**) als auch das Ansprechen auf Vitamin-D-Supplemente beeinträchtigt (**Studie 3**). Ferner korreliert die % FM negativ mit der alimentären Vitamin-D-Zufuhr (**Studie 1**). Demnach sollte die Körperzusammensetzung bei der Festlegung von Zufuhrempfehlungen Berücksichtigung finden. Allerdings fehlen evidenzbasierte Daten, die belegen, dass eine erhöhte Vitamin-D-Zufuhr für Adipöse vorteilhaft ist (Rosen et al. 2012). Dessen ungeachtet sollte bei der Analyse des gesundheitlichen Nutzens von Vitamin D dem Einfluss der Körperzusammensetzung Rechnung getragen werden. Ein erhöhter Körperfettgehalt steht mit der Vitamin-D-Insuffizienz sowie diversen chronischen Erkrankungen in Beziehung. Will man den unabhängigen Effekt von Vitamin D beurteilen, ist eine Adjustierung um die FM obligat. Ähnlich verhält es sich für PTH, welches einerseits in einem engen Bezug zu 25(OH)D steht und andererseits Assoziationen mit kardiovaskulären Risikofaktoren unabhängig von 25(OH)D zeigt. Eine gegenseitige Adjustierung könnte dazu beitragen, zwischen den endokrinen und auto-/parakrinen Effekten von Vitamin D zu differenzieren und zu klären, inwieweit 25(OH)D und PTH voneinander unabhängige Effekte auf gesundheitsrelevante Parameter ausüben.

In dieser Arbeit waren für die Assoziationen zwischen 25(OH)D₃ und Knochenstatusparametern (**Studie 4**), Blutdruck (**Studie 5**) bzw. Serumlipiden (**Studie 6**) Geschlechtsunterschiede zu konstatieren: Während bei den Frauen Assoziationen zwischen 25(OH)D₃ und Knochenturnovermarkern bzw. Serumlipiden vorlagen, wurde bei den Männern eine Beziehung mit dem Blutdruck nachgewiesen. Womöglich sind die Geschlechtsunterschiede in der Stichprobengröße, der Körperzusammensetzung, dem Knochenstatus, den Serumlipiden und den Lebensstilen dafür verantwortlich. Ferner ist anzunehmen, dass sich die

Geschlechter in der Ätiologie der Osteoporose, Hypertonie und Dyslipidämie bzw. dem Wirkungsprofil von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ unterscheiden. Grundsätzlich weisen die vorliegenden Ergebnisse darauf hin, dass geschlechtsspezifische Analysen anzustreben sind. Zukünftige Studien sollten klären, inwiefern es sich um reelle Geschlechtsunterschiede handelt.

Entsprechend experimenteller Studien nimmt $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ Einfluss auf den Knochenstoffwechsel, die Reninexpression und die Lipogenese, wobei die Befunde heterogen und zum Teil widersprüchlich sind (siehe Kapitel 6.3–6.5). Bei der Ergebnisinterpretation ist zu berücksichtigen, dass in Zellkultur- und Tierstudien $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ i. d. R. exogen zugeführt und nicht intra-zellulär gebildet wird. Dadurch werden Regulationsmechanismen umgangen. Zudem werden häufig supraphysiologische Konzentrationen eingesetzt (Earthman et al. 2012, Song und Sergeev 2012). Unter physiologischen Gegebenheiten wird der $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Serumspiegel im Bereich von 100–125 pmol/L gehalten, selbst bei stark schwankenden $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegeln (Song und Sergeev 2012). In experimentellen Studien bewegen sich die eingesetzten Konzentrationen vorwiegend zwischen 10 und 100 nmol/L (Earthman et al. 2012, Song und Sergeev 2012). Diese führen zwar vielfach zu Effekten, die klinische Relevanz ist jedoch fraglich. Dessen ungeachtet liefern Zellkultur- und Tierstudien wichtige Erkenntnisse im Hinblick auf die zugrunde liegenden Mechanismen. Vermutlich forciert bzw. inhibiert $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ bedarfsabhängig und je nach Zellkultur bzw. Differenzierungsgrad der Zelle bestimmte Stoffwechselprozesse. Es ist anzunehmen, dass die akuten und chronischen, endokrinen und autokrinen, genomisch und nicht-genomisch vermittelten Effekte von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ divergieren, was die inkongruenten – bisweilen paradox anmutenden – Studienergebnisse erklären könnte.

In Humanstudien – die GISELA Studie eingeschlossen – besitzen die aufgezeigten Assoziationen zwischen den $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegeln und biochemischen bzw. klinischen Parametern primär eine schwache bis moderate Ausprägung. Abgesehen von der Möglichkeit nicht kausaler Beziehungen könnte diese Beobachtung der Komplexität der Zusammenhänge inklusive dem weitreichenden Wirkungsprofil von Vitamin D geschuldet sein sowie auf dem Vorliegen von nicht-linearen Beziehungen beruhen (Ross et al. 2011). Anzumerken ist, dass die extra-zellulären $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegel nicht zwingend die intra-zellulären Konzentrationen an $25(\text{OH})\text{D}$ oder $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ widerspiegeln, was die $25(\text{OH})\text{D}$ -Konzentration als Statusparameter limitiert (Carter und Phinney 2014).

In der vorliegenden Arbeit war die $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Konzentration weniger mit dem klassischen, primär calcämisch geprägten, Wirkungsbereich – dem Knochenstatus (**Studie 4**) – sondern vielmehr mit extra-skeletalen Parametern – dem Blutdruck (**Studie 5**) und den Serumlipiden (**Studie 6**) – assoziiert. Diese Beobachtung resultiert vermutlich aus der Analyse von Probanden mit nicht-defizitären $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Spiegeln und einer medianen Calciumzufuhr von 1 g/d. Des Weiteren ist anzunehmen, dass die QUS-Parameter primär langfristige Entwicklungen des Knochens reflektieren und geringeren intra-individuellen Schwankungen unterliegen als die Knochenturnovermarker, der Blutdruck oder die Serumlipide.

Der derzeitige Evidenzgrad zur Festlegung von Cut-off-Werten, die sich auf andere Endpunkte als den Skelett- und Bewegungsapparat beziehen, ist unzulänglich (Ross et al. 2011). Die in dieser Arbeit erfolgten Analysen des Knochenstatus, Blutdrucks und Serumlipidprofils in Abhängigkeit der diskutierten 25(OH)D₃-Grenzwerte zeigen, dass Senioren mit einem Vitamin-D-Status < 50 nmol/L niedrigere QUS-Parameter besitzen als Senioren mit einem Status ≥ 50 nmol/L (**Studie 4**). Unter Verwendung des Cut-off-Wertes von 75 nmol/L konnten eine höhere ALP-Aktivität (**Studie 4**) und höhere Quotienten von LDL-C/HDL-C und TC/HDL-C (**Studie 6**) bei Senioren mit einem 25(OH)D₃-Spiegel < 75 nmol/L nachgewiesen werden. Darüber hinaus waren die Assoziationen zwischen 25(OH)D₃ und Serumlipiden primär bei Senioren mit einem 25(OH)D₃-Spiegel > 62 nmol/L nachzuweisen (**Studie 6**), während sich Assoziationen zwischen 25(OH)D₃ und QUS-Parametern bzw. ALP bei niedrigeren Konzentrationen abzeichneten (**Studie 4**). Aufgrund der Stichprobengröße sind die Ergebnisse der kategorischen Analysen und Subanalysen mit Vorsicht zu interpretieren. Festzuhalten ist, dass in dieser Arbeit keine klare Tendenz für einen der aktuell diskutierten 25(OH)D-Grenzwerte besteht. Mit Blick auf den calcanealen Knochenstatus liefern 25(OH)D₃-Spiegel ≥ 63 nmol/L keinen Mehrwert, während Assoziationen zwischen 25(OH)D₃ und Serumlipiden vermutlich erst ab diesen Konzentrationen evident werden. Folglich scheint der Cut-off-Wert in Abhängigkeit des untersuchten Outcomes zu variieren, worauf auch andere Studien hindeuten (Sohl et al. 2015a). Weitere Studien sind erforderlich, die gezielt untersuchen, inwiefern nicht-lineare Beziehungen zwischen der 25(OH)D-Konzentration und gesundheitsrelevanten Parametern vorliegen, um darauf aufbauend ggf. outcome-spezifische Cut-off-Werte ableiten zu können.

Evidenzbasierte Referenzwerte sind, zusammen mit der Standardisierung und Harmonisierung von Messmethoden, grundlegende Voraussetzungen, um eine annähernde Vergleichbarkeit von Studienergebnissen zu gewährleisten und Empfehlungen für die alltägliche Praxis ableiten zu können. Die Zertifizierung der Labore nach dem DEQAS ist ein erster Schritt, um eine angemessene Validität der Messungen und die Vergleichbarkeit von Studien mit unterschiedlichen Vitamin-D-Assays zu ermöglichen (Prentice 2008).

Ungeachtet aller Spekulationen hinsichtlich negativer Konsequenzen eines suboptimalen Vitamin-D-Status zeigen chronische Erkrankungen eine multifaktorielle Ätiologie. Ein niedriger Vitamin-D-Status könnte einen Risikofaktor verkörpern, wird jedoch nicht die alleinige Ursache darstellen. Angesichts der kontroversen Studienlage ist nicht auszuschließen, dass der Vitamin-D-Status vielmehr als Surrogatparameter des allgemeinen Gesundheitszustandes fungiert und weniger eine zentrale Rolle in der Pathogenese chronischer Erkrankungen einnimmt (Ponda et al. 2012). Ein hoher 25(OH)D-Spiegel ist vermutlich die Konsequenz und nicht die Ursache einer guten Gesundheit (Jorde und Grimnes 2011/2012).

Die aktuelle Forschungslage und die Glorifizierung von Vitamin D als Allheilmittel zeigen Analogien mit anderen Nährstoffen wie Selen, Folsäure oder den anti-oxidativ wirksamen Vitaminen A, C und E. Auch diese Nährstoffe galten als vielversprechend in Bezug auf die Prävention und Therapie verschiedener Erkrankungen (Jorde und Grimnes 2011, Ross et

al. 2011). In Interventionsstudien waren allerdings mehrheitlich entweder keine oder nachteilige Effekte auf die Morbidität und Mortalität festzustellen (Bjelakovic et al. 2007, Ross et al. 2011). Entsprechend der aktuellen Datenlage scheint bei älteren Menschen sowohl ein niedriger als auch ein hoher Vitamin-D-Status in einem positiven Zusammenhang mit der Morbidität und Mortalität zu stehen (Michaëlsson et al. 2010).

Die derzeitige Evidenz basiert vorrangig auf epidemiologischen Studien, besitzt folglich primär einen assoziativen Charakter und verifiziert keine Kausalzusammenhänge (Mason et al. 2011). RCTs lieferten inkonsistente Resultate, obgleich bei Individuen ohne Vitamin-D-Defizit positive Effekte infolge einer Supplementation häufig ausblieben (Jorde et al. 2013). Mitunter vermittelt nicht exogen zugeführtes – sondern endogen gebildetes – Vitamin D die positiven Wirkungen. Alternativ könnten die Sonnenlichtexposition an sich oder Nährstoffe, die parallel mit Vitamin D in LM vorkommen, wie z. B. Calcium oder Omega-3-Fettsäuren, für die beobachteten Assoziationen verantwortlich sein. Zu berücksichtigen ist, dass die Mehrheit der verfügbaren Studien nicht primär für die Untersuchung des Zusammenhangs von Vitamin D mit der Pathogenese chronischer Erkrankungen konzipiert wurde und in RCTs vorwiegend Kombipräparate (Calcium & Vitamin D) zum Einsatz kamen, was die Differenzierung der Effekte erschwert (Pilz et al. 2011).

Klinische Langzeitstudien mit großen Teilnehmerzahlen, die originär für die Untersuchung protektiver Eigenschaften von Vitamin D konzipiert werden, sind erforderlich, um nachzuweisen, ob $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ oder ggf. dessen Analoga potente präventive und therapeutische Effekte z. B. auf kardiovaskuläre Risikofaktoren ausüben. Im Anschluss an die Verifizierung kausaler Zusammenhänge gilt es zu klären, welche $25(\text{OH})\text{D}$ -Konzentration als defizitär, insuffizient, optimal bzw. potenziell toxisch anzusehen ist und in welchem Ausmaß die $25(\text{OH})\text{D}$ -Konzentration durch Modifikationen im Lebensstil, LM-Anreicherungen bzw. die Gabe von Supplementen positiv beeinflusst werden kann.

Angesichts der zu erwartenden demografischen Entwicklung werden die durch chronische Erkrankungen verursachten Belastungen und Kosten für das Gesundheitswesen und die Gesellschaft zunehmen. Mit Blick auf die zum Teil hohe Prävalenz defizitärer bzw. insuffizienter $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegel ist die klinische Bedeutung der Vitamin-D-Insuffizienz auf Populationsebene nicht zu unterschätzen, selbst wenn Vitamin D lediglich geringe bis moderate Effekte auf gesundheitsrelevante Parameter besäße (Jorde et al. 2010a).

Insuffiziente $25(\text{OH})\text{D}$ -Konzentrationen treten allerdings weniger offensichtlich zutage. Die Etablierung eines selektiven Screenings für Hochrisikogruppen wie gebrechliche ältere oder morbid adipöse Personen erscheint sinnvoll (Holick et al. 2011). Ein obligatorisches Screening der Gesamtbevölkerung ist hingegen nicht indiziert (Holick et al. 2011, Rosen et al. 2012). Allerdings fehlen umfangreiche Studien zu den Kosten und Nutzen eines Vitamin-D-Screenings in bestimmten Bevölkerungsgruppen. Grundsätzlich ist eine umfassende Aufklärung und Sensibilisierung von Öffentlichkeit, politischen Entscheidungsträgern, Institutionen und medizinischem Personal über die Multifunktionalität dieses Wirkstoffes und dessen hormonellen Charakters unabdingbar (Prentice 2008).

Ein aktiver Lebensstil gekennzeichnet durch eine kontrollierte Sonnenlichtexposition gekoppelt mit regelmäßiger körperlicher Aktivität und dem Verzicht auf das Rauchen sowie eine ausgewogene Ernährung, die einen regelmäßigen Verzehr von fettem Fisch und calciumreichen LM vorsieht, trägt im Einklang mit der Aufrechterhaltung eines Körpergewichts im Referenzbereich dazu bei, auch im hohen Lebensalter einen 25(OH)D₃-Spiegel von > 50 nmol/L im Sommer aufzuweisen. Die damit möglicherweise verbundenen protektiven Effekte auf den Knochenstatus, den Blutdruck und das Serumlipidprofil könnten einen Beitrag zur Senkung des Risikos für Osteoporose und CVD im Alter leisten.

Die nachfolgende Tab. 8.2 fasst die Schlussfolgerungen zusammen, die auf der Basis der vorliegenden Arbeit gezogen werden können. Inwieweit diese auf andere Studienpopulationen als dem GISELA Kollektiv übertragbar sind, erfordert weitere Forschungsaktivität.

Tab. 8.2: Key-Messages basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.

Studie	Schlussfolgerungen / Hypothesen
1–6	Selbstständig lebende Senioren, die einem aktiven Lebensstil nachgehen, erreichen in den Sommermonaten im Mittel einen Vitamin-D-Status oberhalb von 50 nmol/L.
1	Die Vitamin-D-Zufuhr von Personen > 65 Jahre liegt mit ca. 3 µg/d deutlich unter dem Referenzwert, der im Falle einer fehlenden UVB-Exposition anzusetzen ist. Fisch/Fischerzeugnisse, Eier, Brot/Backwaren, Fette/Öle und Milch/Milchprodukte stellen wichtige Vitamin-D-Lieferanten für Personen > 65 Jahre dar. Ein regelmäßiger Fischverzehr und eine fettreiche Ernährung sind mit einer höheren Vitamin-D-Zufuhr verbunden, während der Körperfettgehalt und das Haushaltsnettoeinkommen in einer negativen Beziehung zur Vitamin-D-Zufuhr stehen.
2	Zu den unabhängigen Determinanten der 25(OH)D ₃ -Konzentration bei älteren Menschen zählen im Sommer: PTH-Konzentration, Körperfettgehalt, Sonnenlichtexposition, körperliche Aktivität, Rauchverhalten, Haushaltsnettoeinkommen und die Einnahme von Vitamin-D-Supplementen, wobei die Geschlechter hinsichtlich der Prädiktoren divergieren.
3	Die alimentäre Zufuhr von Vitamin D, Calcium und Phosphor zeigt bei Senioren mit relativ gutem Ernährungs- und Vitamin-D-Status keine Assoziation mit 25(OH)D ₃ . Der alimentäre Calcium/Phosphor-Quotient ist für den PTH-Spiegel von Relevanz. Der Effekt einer Vitamin-D- bzw. Calcium-Supplementation auf die 25(OH)D ₃ - bzw. PTH-Konzentration von Senioren wird vermutlich durch den Körperfettgehalt moduliert.
4	Die 25(OH)D ₃ - und PTH-Konzentrationen fungieren, unabhängig vom Geschlecht, bei älteren Menschen mit einem 25(OH)D ₃ -Spiegel zwischen 30–107 nmol/L nicht als Determinanten des calcanealen Knochenstatus. Inverse Assoziationen zwischen 25(OH)D ₃ und Markern der Knochenformation sind vorrangig bei Frauen bzw. Personen mit erhöhten PTH-Spiegeln zu beobachten.
5	Die 25(OH)D ₃ -Konzentration steht besonders bei älteren Männern ohne medikamentöse Hypertoniebehandlung in einer inversen Beziehung mit dem systolischen Blutdruck. Eine Assoziation zwischen PTH und diastolischem Blutdruck kann bei Männern ohne Einnahme von Antihypertensiva beobachtet werden.
6	Die Assoziationen zwischen 25(OH)D ₃ und Serumlipiden sind primär beim weiblichen Geschlecht evident und erfordern möglicherweise einen Vitamin-D-Status von > 62 nmol/L. Die PTH-Konzentration zeigt primär bei Männern eine negative Assoziation mit HDL-C.

UV = ultraviolett; 25(OH)D₃ = 25-Hydroxycholecalciferol; PTH = Parathormon; HDL-C = *high-density lipoprotein cholesterol*.

9 Zusammenfassung

Key words: *Vitamin D, Parathormon, Ernährung, Vitamin-D-Supplemente, Lebensstil, Körperzusammensetzung, Knochenstatus, Blutdruck, Serumlipide, Senioren, GISELA Studie*

In der vorliegenden kumulativen Dissertation wurden die Einflussfaktoren der 25(OH)D₃-Konzentration – als Biomarker des Vitamin-D-Status – von selbstständig lebenden Senioren im Alter von 66–96 Jahren und deren Assoziationen mit dem Knochenstatus, dem Blutdruck und dem Serumlipidprofil untersucht. Diese Arbeit basiert auf sechs Artikeln, die im Rahmen der GISELA Studie angefertigt wurden. Die GISELA Studie stellt eine prospektive Kohortenstudie dar, die seit 1994 den Ernährungs- und Gesundheitszustand von selbstständig lebenden Personen ≥ 60 Jahre aus dem Raum Giessen (Breitengrad: 50,6°N) untersucht. Das Erhebungsjahr 2008 lieferte die Datengrundlage für die statistische Auswertung. Die Messung der 25(OH)D₃- und PTH-Serumkonzentration erfolgte mittels ECLIA. Die Energie-, Nährstoff- und Alkoholzufuhr wurden anhand eines 3-Tage-Schätzprotokolls bestimmt. Fragebögen dienten zur Erhebung von Daten über sozio-ökonomische Faktoren, Lebensstil, Erkrankungen und Einnahme von Medikamenten und Supplementen. Die Bestimmung der Körperzusammensetzung erfolgte unter Verwendung der bioelektrischen Impedanzanalyse. Der calcaneale Knochenstatus wurde mittels QUS und die Knochenturnovermarker mittels ECLIA bzw. fotometrisch bestimmt. Der Blutdruck wurde über ein Sphygmomanometer und die Serumlipide über enzymatische Standardmethoden eruiert, mit Ausnahme der LDL-C-Konzentration, die über die Friedewald-Formel berechnet wurde. Inwiefern die jeweiligen Assoziationen unabhängig von den in dieser Arbeit berücksichtigten Confoundern sind, wurde anhand der multiplen linearen Regressionsanalyse untersucht.

Im Follow-up 2008, in dem die Erhebung der Blutproben von Ende Juli bis September erfolgte, lag der mediane Vitamin-D-Status der Probanden bei 63 nmol/L (Frauen) bzw. 66 nmol/L (Männer) (**Studie 1**). Kein Proband wies einen Vitamin-D-Mangel (25(OH)D₃ < 25 nmol/L) auf. Die Prävalenz insuffizienter 25(OH)D₃-Spiegel belief sich unter Bezugnahme des niedrigeren Cut-off-Wertes (< 50 nmol/L) auf 21 %. Unter Verwendung des höheren Cut-off-Wertes (< 75 nmol/L) konnte eine Prävalenz von 79 % festgestellt werden.

In **Studie 1** lag der Fokus auf der alimentären Vitamin-D-Zufuhr. Dabei wurde untersucht, welche LM-Gruppen den größten Beitrag zur Vitamin-D-Zufuhr von Senioren leisten und welche Faktoren die alimentäre Vitamin-D-Zufuhr beeinflussen. Die mediane alimentäre Vitamin-D-Zufuhr belief sich auf rund 3 $\mu\text{g}/\text{d}$ und wurde mit ca. 40 % primär durch den Konsum von Fisch und Fischerzeugnissen bestimmt. Ferner stellten Eier, Brot/Backwaren, Fette/Öle und Milch/Milchprodukte mit einem Anteil von jeweils 12–15 % wichtige Vitamin-D-Lieferanten dar. Prägnante Unterschiede in der Relevanz der LM-Gruppen in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, BMI oder Vitamin-D-Status konnten nicht aufgezeigt werden. Eine fettreiche Ernährung und ein regelmäßiger Fischverzehr waren mit einer höheren

Zufuhr verbunden, während die % FM und das Haushaltsnettoeinkommen in einer negativen Beziehung zur Vitamin-D-Zufuhr standen.

In **Studie 2** wurde untersucht, welche Faktoren im Sommer die 25(OH)D₃-Serumspiegel selbstständig lebender Senioren determinieren und ob Männer und Frauen hinsichtlich der Prädiktoren divergieren. Die Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsanalysen verweisen auf geschlechtsspezifische Determinanten des Vitamin-D-Status: So waren bei den Frauen der Monat der Blutentnahme, der PTH-Spiegel, die Einnahme von Vitamin-D-Supplementen, die Aufenthaltsdauer im Freien und die Körperzusammensetzung für den 25(OH)D₃-Spiegel von Belang. Bei den Männern fungierten der PTH-Spiegel, das Haushaltsnettoeinkommen, das Rauchverhalten und die körperliche Aktivität als Determinanten des 25(OH)D₃-Spiegels. Die finalen Regressionsmodelle erklärten ca. 30 % (Frauen) bzw. 32 % (Männer) der Varianz der 25(OH)D₃-Konzentration. Das Geschlecht, das Lebensalter, die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate als Marker der Nierenfunktion, die alimentäre Nährstoffzufuhr, der Alkoholkonsum, die Einnahme ausgewählter Medikamente und die Lebenszeitdiagnose ausgewählter Erkrankungen gingen in den Analysen nicht als unabhängige Determinanten der 25(OH)D₃-Konzentration hervor.

In **Studie 3** wurde die Relevanz der Nährstoffzufuhr für die 25(OH)D₃- und PTH-Spiegel unter Berücksichtigung potenzieller Unterschiede von Probanden mit einem BMI < vs. ≥ 25 kg/m² analysiert. Dabei zeigte sich, dass die alimentäre Zufuhr von Vitamin D, Calcium und Phosphor unabhängig von BMI und Energiezufuhr in keinem direkten Bezug zur 25(OH)D₃-Konzentration stand, wohl aber die Phosphorzufuhr bzw. der Calcium/Phosphor-Quotient in LM für den PTH-Spiegel von Belang war. Zudem deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die Effektivität einer Vitamin-D- bzw. Calcium-Supplementation im Hinblick auf die 25(OH)D₃- bzw. PTH-Konzentration durch den Körperfettgehalt beeinflusst wird.

In **Studie 4** wurde untersucht, inwiefern 25(OH)D₃ und PTH unabhängig voneinander mit dem calcanealen Knochenstatus und Markern der Knochenformation (P1NP und ALP) bei Senioren ohne Vitamin-D-Mangel assoziiert sind und ob sich die Assoziationen in Abhängigkeit des Geschlechts bzw. Vitamin-D- und PTH-Status unterscheiden. Nach der Berücksichtigung relevanter Cofaktoren determinierte weder 25(OH)D₃ noch PTH den calcanealen Knochenstatus. Demgegenüber wurde bei den Frauen eine inverse Beziehung zwischen 25(OH)D₃ und dem Knochenturnover festgestellt. Bei den Männern zeigten sich keine Beziehungen. Nach der Stratifizierung des Kollektivs anhand des medianen Vitamin-D- bzw. PTH-Status bestanden vorrangig keine signifikanten Assoziationen, mit Ausnahme der Assoziation zwischen 25(OH)D₃ und ALP, die bei Probanden mit PTH-Spiegeln > 4,59 pmol/L bzw. 25(OH)D₃-Spiegeln ≤ 62,8 nmol/L vorlag. Während die alimentäre Vitamin-D-Zufuhr nicht mit den Knochenstatusparametern korrelierte, zeigten Probanden, die Vitamin-D-/Calcium-Supplemente und/oder Osteoporosemedikamente einnahmen, niedrigere QUS-Parameter.

Studie 5 befasste sich mit der Beziehung zwischen dem 25(OH)D₃- bzw. PTH-Spiegel und dem Blutdruck bei Senioren. In diesem Kontext wurde geprüft, ob die Assoziation in Abhängigkeit des Geschlechts bzw. der Einnahme von Antihypertensiva divergiert. In den multiplen Regressionsanalysen erwies sich 25(OH)D₃, jedoch nicht PTH, als eine unabhängige negative Determinante des systolischen Blutdrucks. Diese Assoziation bestand nur bei Männern. In der Subanalyse konnten ausschließlich bei Männern, die keine Antihypertensiva einnahmen, Assoziationen zwischen 25(OH)D₃ und dem systolischen bzw. diastolischen Blutdruck sowie zwischen PTH und dem diastolischen Blutdruck beobachtet werden. Weder die alimentäre noch die supplementäre Vitamin-D-Zufuhr besaß einen Einfluss auf den Blutdruck.

Inwiefern die Konzentrationen von 25(OH)D₃ und PTH mit dem Serumlipidprofil älterer Menschen in einer unabhängigen Beziehung stehen, wurde in **Studie 6** untersucht. Dabei wurden Unterschiede in Abhängigkeit vom Geschlecht und Vitamin-D-Status analysiert. Nach der Bereinigung um Confounder war die 25(OH)D₃-Konzentration bei den Frauen positiv mit den HDL-C-Spiegeln und negativ mit den TAG-Spiegeln sowie den Quotienten von LDL-C/HDL-C und TC/HDL-C assoziiert. Bei den Männern zeigte sich eine negative Assoziation zwischen PTH und HDL-C. In der Subanalyse konnten Assoziationen zwischen 25(OH)D₃ und TC, HDL-C, LDL-C, LDL-C/HDL-C und TC/HDL-C bei Frauen mit einem 25(OH)D₃-Spiegel $\geq 62,3$ nmol/L beobachtet werden, während Frauen mit geringerem Status keine Assoziationen zeigten. Die Vitamin-D-Zufuhr stand in keiner Beziehung zum Serumlipidprofil.

Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lässt sich schließen, dass selbstständig lebende Senioren, die einen gesundheitsbewussten Lebensstil pflegen, von Juli bis September mehrheitlich einen Vitamin-D-Status > 50 nmol/L besitzen. Die Daten verweisen auf eine multifaktorielle Beeinflussung der 25(OH)D₃-Konzentration. Niedrige 25(OH)D₃-Spiegel sind mit einem erhöhten Körperfettgehalt, einem verstärkten Knochen turnover, einem erhöhten Blutdruck und einem ungünstigeren Serumlipidprofil assoziiert, wobei sich geschlechtsspezifische Assoziationen abzeichnen. Die alimentäre Vitamin-D-Zufuhr spielt im Sommer eine untergeordnete Rolle für den Vitamin-D-Status. Hinsichtlich der Frage nach Cut-off-Werten zur Diagnose einer Vitamin-D-Insuffizienz deuten die Daten darauf hin, dass je nach betrachtetem Outcome andere Cut-off-Werte anzusetzen sind. In Bezug auf den calcanealen Knochenstatus scheinen Konzentrationen von ≥ 63 nmol/L keinen Mehrwert zu liefern, während die extra-skelettalen Effekte von Vitamin D, wie bspw. die Modulation der Serumlipide, eventuell erst bei diesen Konzentrationen evident werden. Ein gesundheitsbewusster Lebensstil und die Aufrechterhaltung eines Körpergewichts im Referenzbereich könnten der Entwicklung und Manifestation defizitärer bzw. insuffizienter 25(OH)D₃-Spiegel im Alter und damit mutmaßlich assoziierten osteoporotischen und kardiovaskulären Risikofaktoren präventiv entgegenwirken.

10 Summary

Key words: *Vitamin D, Parathyroid hormone, Nutrition, Vitamin D supplements, Lifestyle, Body composition, Bone status, Blood pressure, Serum lipids, Elderly, GISELA study*

The present investigation based on data obtained from the follow up in 2008 of the GISELA study, which is a prospective cohort study on the nutritional and health status of senior citizens in Giessen, Germany (latitude: 50.6°N). In this cumulative dissertation, influencing factors of the vitamin D status and its associations with bone status parameters, blood pressure and serum lipid profile were examined in independently living elderly subjects aged 66 to 96 years. Serum concentrations of 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)D₃), as biomarker of the vitamin D status, and parathyroid hormone (PTH) were measured by electrochemiluminescence immunoassay. Dietary intake including alcohol consumption was assessed by using a three-day estimated dietary record. Information on socio-economic data, smoking behaviour, current daily time spent outdoors, physical activity, diseases, medications and supplement use were collected via self-administered questionnaires. Body composition was determined by bioelectrical impedance analysis. Calcaneal bone characteristics were assessed by quantitative ultrasound (QUS) and bone formation markers were determined by electrochemiluminescence immunoassay and photometric detection, respectively. A sphygmomanometer was used to evaluate blood pressure. Serum lipids were measured using commercial enzymatic methods, except for low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) concentrations, which were indirectly ascertained by the Friedewald equation. Multiple linear regression analyses were performed to examine, whether the respective associations were independent of confounding factors.

The median vitamin D status of the GISELA participants in 2008 was 63 nmol/L in women and 66 nmol/L in men (**study 1**). None of the subjects exhibited a severe vitamin D deficiency (25(OH)D₃ < 25 nmol/L). Insufficient 25(OH)D₃ concentrations were found in 21 % of the subjects by using the cut-off value of < 50 nmol/L, whereas the prevalence increased to 79 % when the higher cut-off value (< 75 nmol/L) was applied.

The objectives of **study 1** were to identify the main food sources contributing to vitamin D intake and to investigate the factors influencing dietary vitamin D intake in elderly subjects. Median dietary vitamin D intake of the GISELA subjects was 3 µg/d. The main vitamin D providing food group was fish/fish products (40 %) followed by eggs (15 %), fats/oils (13 %), bread/bakery products (12 %) and milk/dairy products (12 %). Considerable differences in contributing food groups by sex, age, vitamin D status and body mass index (BMI) were not noticed. Dietary vitamin D intake was positively predicted by fat intake and frequency of fish consumption, whereas monthly household net income and percentage total body fat (% TBF) functioned as negative determinants of vitamin D intake.

Study 2 aimed to identify the determinants of the 25(OH)D₃ concentration in elderly subjects during summertime and to elucidate whether the determinants differ according to sex. In women, PTH and % TBF were negative determinants of the 25(OH)D₃ concentration, while the amount of time spent outdoors, blood sampling in September vs. July/August and the use of vitamin D supplements were positive predictors of 25(OH)D₃. In men, smoking and PTH showed a negative association with 25(OH)D₃, whereas physical activity and monthly household net income positively predicted 25(OH)D₃ concentrations. Approximately 30 % (women) and 32 % (men) of the variance in 25(OH)D₃ concentrations were explained by these parameters, respectively. In contrast, sex, age, estimated glomerular filtration rate, dietary factors, alcohol consumption, use of selected drugs and lifetime diagnosis of selected chronic diseases were no independent determinants of 25(OH)D₃ following multiple adjustments.

In **study 3**, the associations of vitamin D, calcium and phosphorus intake with 25(OH)D₃ and PTH in elderly subjects were investigated by taking effect modifications by BMI into consideration. The results indicate that, independent of BMI and energy supply, dietary intake levels of vitamin D and calcium do not exert a substantial effect on 25(OH)D₃ and PTH concentrations in subjects without vitamin D deficiency, but vitamin D and calcium supplements may have an effect on 25(OH)D₃ and PTH, especially in those who are not overweight or obese (BMI < 25 kg/m²). Dietary intake of phosphorus and the dietary calcium to phosphorus ratio showed no effect on 25(OH)D₃, but were linked to PTH concentrations.

The purpose of **study 4** was to analyse whether concentrations of 25(OH)D₃ and PTH are independently associated with calcaneal QUS parameters and bone formation markers (N-terminal propeptide of type 1 collagen, P1NP and alkaline phosphatase, ALP) in elderly subjects without vitamin D deficiency by considering possible differences by sex, vitamin D and PTH status. After multiple adjustments, 25(OH)D₃ and PTH were not associated with calcaneal bone characteristics, whereas 25(OH)D₃ was negatively associated with bone turnover. The latter association was only present in female subjects when sex-specific analyses were carried out. In sub analyses stratified by median vitamin D or PTH status, primarily no associations of 25(OH)D₃ and PTH with bone status parameters were found, except for an inverse association between 25(OH)D₃ and ALP in subjects with PTH concentrations > 4.59 pmol/L and 25(OH)D₃ concentrations ≤ 62.8 nmol/L, respectively. Dietary vitamin D intake did not correlate with bone status parameters. In contrast, subjects who reported to use vitamin D/calcium supplements and/or anti-osteoporotic drugs showed lower QUS parameters.

Study 5 was performed to explore, whether 25(OH)D₃ and PTH are predictors of blood pressure in elderly subjects and whether the associations differ by sex or the use of antihypertensive drugs. Serum 25(OH)D₃ concentrations, but not PTH concentrations, negatively predicted systolic blood pressure in men, even after multiple adjustments.

Following to the stratification of the study cohort into antihypertensive medication users and non-users, 25(OH)D₃ was negatively associated with systolic and diastolic blood pressure in men without antihypertensive treatment. In addition, PTH was a negative predictor of diastolic blood pressure in men not receiving antihypertensive drugs. In women, no associations were found. Neither dietary vitamin D intake nor the use of vitamin D supplements revealed an effect on blood pressure.

Within the scope of **study 6**, the associations of 25(OH)D₃ and PTH concentrations with serum lipids were investigated by considering potential differences by sex and vitamin D status. In women, 25(OH)D₃ was positively associated with the high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) concentration and negatively associated with the concentrations of triacylglycerols and the ratios of LDL-C to HDL-C and total cholesterol (TC) to HDL-C after adjusting for confounding factors. In men, PTH negatively predicted HDL-C concentrations before and after multiple adjustments. When stratifying the female cohort into subjects with 25(OH)D₃ concentrations above or equal the median vitamin D status, which was 62.3 nmol/L, and subjects with lower concentrations, 25(OH)D₃ was associated with TC, HDL-C, LDL-C, LDL-C/HDL-C and TC/HDL-C only in women with 25(OH)D₃ concentrations \geq 62.3 nmol/L. Neither dietary vitamin D intake nor supplemental vitamin D revealed an effect on serum lipids.

In conclusion, independently living elderly subjects can generally obtain a vitamin D status $>$ 50 nmol/L in summertime provided they follow a health-conscious lifestyle. Determinants of 25(OH)D₃ concentrations as well as the associations of 25(OH)D₃ with bone status, blood pressure and serum lipids show a heterogeneity. In this context, differences in sex and vitamin D status may be of relevance. Low 25(OH)D₃ concentrations appear to be associated with an enlarged TBF, higher bone turnover, higher blood pressure and an unfavourable serum lipid profile. However, the causality of the here identified associations has to be proofed. The usual dietary intake levels of vitamin D do not exert a substantial effect on 25(OH)D₃ concentrations in summer and thus, do not correlate with bone status, blood pressure and serum lipids. With respect to the cut-off values currently under discussion, the present study indicates that depending on the investigated outcome different cut-off values have to be considered. For calcaneal bone status, 25(OH)D₃ concentrations \geq 63 nmol/L are not required, whereas extra-skeletal functions of vitamin D, such as the modification of the serum lipid profile, may become evident only at these concentrations. A health-conscious lifestyle and the maintenance of a body weight within the reference range may counteract the development and manifestation of deficient and possibly also insufficient 25(OH)D₃ concentrations in the elderly, which in turn could have beneficial effects on the risk of osteoporosis and cardiovascular diseases.

11 Literaturverzeichnis

1. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 471–478.
2. Agrawal NK, Sharma B. Prevalence of osteoporosis in otherwise healthy Indian males aged 50 years and above. *Arch Osteoporos* 2013; 8: 116.
3. Ahlström T, Hagström E, Larsson A, Rudberg C, Lind L, Hellman P. Correlation between plasma calcium, parathyroid hormone (PTH) and the metabolic syndrome (MetS) in a community-based cohort of men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 673–678.
4. Akmal M, Kasim SE, Soliman AR, Massry SG. Excess parathyroid hormone adversely affects lipid metabolism in chronic renal failure. *Kidney Int* 1990; 37: 854–858.
5. Alcaraz A, González-López R, Morote J, de la Piedra C, Meseguer C, Esteban E, Climent M, González-Gragera B, Alvarez-Ossorio JL, Chirivella I, et al. Biochemical markers of bone turnover and clinical outcome in patients with renal cell and bladder carcinoma with bone metastases following treatment with zoledronic acid: The TUGAMO study. *Br J Cancer* 2013; 109: 121–130.
6. Almirall J, Vaqueiro M, Bare ML, Anton E. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and high arterial blood pressure in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 503–509.
7. Aloia J, Bojadzievski T, Yusupov E, Shahzad G, Pollack S, Mikhail M, Yeh J. The relative influence of calcium intake and vitamin D status on serum parathyroid hormone and bone turnover biomarkers in a double-blind, placebo-controlled parallel group, longitudinal factorial design. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3216–3224.
8. Aloia JF, Dhaliwal R, Shieh A, Mikhail M, Islam S, Yeh JK. Calcium and vitamin D supplementation in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E1702–E1709.
9. Aloia JF, Patel M, Dimaano R, Li-Ng M, Talwar SA, Mikhail M, Pollack S, Yeh JK. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1952–1958.
10. Anagnostis P, Karras S, Goulis DG. Vitamin D in human reproduction: a narrative review. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 225–235.
11. Anderson PH, Lam NN, Turner AG, Davey RA, Kogawa M, Atkins GJ, Morris HA. The pleiotropic effects of vitamin D in bone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 136: 190–194.
12. Anderson PH, Lee AM, Anderson SM, Sawyer RK, O'Loughlin PD, Morris HA. The effect of dietary calcium on 1,25(OH)₂D₃ synthesis and sparing of serum 25(OH)D₃ levels. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121: 288–292.
13. Arabi A, Baddoura R, Awada H, Salamoun M, Ayoub G, El-Hajj Fuleihan G. Hypovitaminosis D osteopathy: is it mediated through PTH, lean mass, or is it a direct effect? *Bone* 2006; 39: 268–275.
14. Arabi A, Baddoura R, El-Rassi R, El-Hajj Fuleihan G. PTH level but not 25 (OH) vitamin D level predicts bone loss rates in the elderly. *Osteoporos Int* 2012; 23: 971–980.

15. Arabi A, Baddoura R, El-Rassi R, Fuleihan GEH. Age but not gender modulates the relationship between PTH and vitamin D. *Bone* 2010; 47: 408–412.
16. Ardawi MS, Sibiany AM, Bakhsh TM, Qari MH, Maimani AA. High prevalence of vitamin D deficiency among healthy Saudi Arabian men: relationship to bone mineral density, parathyroid hormone, bone turnover markers, and lifestyle factors. *Osteoporos Int* 2012; 23: 675–686.
17. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 157–161.
18. Atchison DK, Harding P, Beierwaltes WH. Vitamin D increases plasma renin activity independently of plasma Ca^{2+} via hypovolemia and β -adrenergic activity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305: F1109–F1117.
19. Atkins GJ, Anderson PH, Findlay DM, Welldon KJ, Vincent C, Zannettino AC, O'Loughlin PD, Morris HA. Metabolism of vitamin D_3 in human osteoblasts: evidence for autocrine and paracrine activities of $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D_3 . *Bone* 2007; 40: 1517–1528.
20. Atkins GJ, Kostakis P, Pan B, Farrugia A, Gronthos S, Evdokiou A, Harrison K, Findlay DM, Zannettino AC. RANKL expression is related to the differentiation state of human osteoblasts. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1088–1098.
21. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4: CD000227.
22. Avramoglu RK, Basciano H, Adeli K. Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. *Clin Chim Acta* 2006; 368: 1–19.
23. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10: 482–496.
24. Baraké R, Weiler H, Payette H, Gray-Donald K. Vitamin D supplement consumption is required to achieve a minimal target 25-hydroxyvitamin D concentration of ≥ 75 nmol/L in older people. *J Nutr* 2010; 140: 551–556.
25. Barysch MJ, Hofbauer GF, Dummer R. Vitamin D, ultraviolet exposure, and skin cancer in the elderly. *Gerontology* 2010; 56: 410–413.
26. Bas A, Lopez I, Perez J, Rodriguez M, Aguilera-Tejero E. Reversibility of calcitriol-induced medial artery calcification in rats with intact renal function. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 484–490.
27. Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest* 1985; 76: 370–373.
28. Bellia A, Garcovich C, D'Adamo M, Lombardo M, Tesauro M, Donadel G, Gentileschi P, Lauro D, Federici M, Lauro R, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with systemic inflammation in severe obese subjects. *Intern Emerg Med* 2013; 8: 33–40.
29. Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, Jorde R, Scragg R, Macdonald HM, Alvarez JA, Boxer RS, Dalbeni A, Gepner AD, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis Incorporating Individual Patient Data. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 745–754.

30. Beveridge LA, Witham MD. Vitamin D and the cardiovascular system. *Osteoporos Int* 2013; 24: 2167–2180.
31. Beydoun MA, Boueiz A, Shroff MR, Beydoun HA, Wang Y, Zonderman AB. Associations among 25-hydroxyvitamin D, diet quality, and metabolic disturbance differ by adiposity in adults in the United States. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3814–3827.
32. Bhattoa HP, Bettembuk P, Ganacharya S, Balogh A. Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in community dwelling postmenopausal Hungarian women. *Osteoporos Int* 2004; 15: 447–451.
33. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Lake E, Hansen KE, DeLuca HF, Drezner MK. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3152–3157.
34. Binkley N, Krueger DC, Morgan S, Wiebe D. Current status of clinical 25-hydroxyvitamin D measurement: an assessment of between-laboratory agreement. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 1976–1982.
35. Bischof MG, Heinze G, Vierhapper H. Vitamin D status and its relation to age and body mass index. *Horm Res* 2006; 66: 211–215.
36. Bischoff-Ferrari HA. Optimal serum 25-hydroxyvitamin D levels for multiple health outcomes. *Adv Exp Med Biol* 2008; 624: 55–71.
37. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 297: 842–857.
38. Björkman MP, Sorva AJ, Tilvis RS. Elevated serum parathyroid hormone predicts impaired survival prognosis in a general aged population. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 749–753.
39. Blanchet C, Giguère Y, Prud'homme D, Turcot-Lemay L, Dumont M, Leduc G, Côte S, Laflamme N, Rousseau F, Dodin S. Leisure physical activity is associated with quantitative ultrasound measurements independently of bone mineral density in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2003; 73: 339–349.
40. Blumberg JM, Tzameli I, Astapova I, Lam FS, Flier JS, Hollenberg AN. Complex role of the vitamin D receptor and its ligand in adipogenesis in 3T3-L1 cells. *J Biol Chem* 2006; 281: 11205–11213.
41. Bogh MKB, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC. Vitamin D production after UVB exposure depends on baseline vitamin D and total cholesterol but not on skin pigmentation. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 546–553.
42. Bolland MJ, Bacon CJ, Horne AM, Mason BH, Ames RW, Wang TK, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Vitamin D insufficiency and health outcomes over 5 y in older women. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 82–89.
43. Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, Horne AM, Gamble GD, Reid IR. Fat mass is an important predictor of parathyroid hormone levels in postmenopausal women. *Bone* 2006; 38: 317–321.

44. Bonjour JP, Kohrt W, Levasseur R, Warren M, Whiting S, Kraenzlin M. Biochemical markers for assessment of calcium economy and bone metabolism: application in clinical trials from pharmaceutical agents to nutritional products. *Nutr Res Rev* 2014; 27: 252–267.
45. Boon N, Hul GB, Sicard A, Kole E, van den Berg ER, Viguerie N, Langin D, Saris WH. The effects of increasing serum calcitriol on energy and fat metabolism and gene expression. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 1739–1746.
46. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29: 726–776.
47. Brannon PM, Yetley EA, Bailey RL, Picciano MF. Overview of the conference “Vitamin D and health in the 21st century: an update”. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 483S–490S.
48. Brewer LC, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 54–60.
49. Brock K, Huang W-Y, Fraser DR, Ke L, Tseng M, Stolzenberg-Solomon R, Peters U, Ahn J, Purdue M, Mason RS, et al. Low vitamin D status is associated with physical inactivity, obesity and low vitamin D intake in a large US sample of healthy middle-aged men and women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121: 462–466.
50. Brot C, Jorgensen NR, Sørensen OH. The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 920–926.
51. Brouwer-Brolsma EM, Bischoff-Ferrari HA, Bouillon R, Feskens EJ, Gallagher CJ, Hypponen E, Llewellyn DJ, Stoecklin E, Dierkes J, Kies AK, et al. Vitamin D: do we get enough? A discussion between vitamin D experts in order to make a step towards the harmonisation of dietary reference intakes for vitamin D across Europe. *Osteoporos Int* 2013; 24: 1567–1577.
52. Brouwer-Brolsma EM, Vaes AM, van der Zwaluw NL, van Wijngaarden JP, Swart KM, Ham AC, van Dijk SC, Enneman AW, Sohl E, van Schoor NM, et al. Relative importance of summer sun exposure, vitamin D intake, and genes to vitamin D status in Dutch older adults: the B-PROOF study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.08.008 [Epub ahead of print].
53. Brustad M, Alsaker E, Engelsen O, Aksnes L, Lund E. Vitamin D status of middle-aged women at 65–71 degrees N in relation to dietary intake and exposure to ultraviolet radiation. *Public Health Nutr* 2004; 7: 327–335.
54. Bruyère O, Slomian J, Beaudart C, Buckinx F, Cavalier E, Gillain S, Petermans J, Reginster JY. Prevalence of vitamin D inadequacy in European women aged over 80 years. *Arch Gerontol Geriatr* 2014; 59: 78–82.
55. Burgaz A, Akesson A, Michaëlsson K, Wolk A. 25-Hydroxyvitamin D accumulation during summer in elderly women at latitude 60 degrees N. *J Intern Med* 2009; 266: 476–483.
56. Burgaz A, Akesson A, Oster A, Michaëlsson K, Wolk A. Associations of diet, supplement use, and ultraviolet B radiation exposure with vitamin D status in Swedish women during winter. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1399–1404.

57. Burgaz A, Byberg L, Rautiainen S, Orsini N, Håkansson N, Arnlöv J, Sundström J, Lind L, Melhus H, Michaëlsson K, et al. Confirmed hypertension and plasma 25(OH)D concentrations amongst elderly men. *J Intern Med* 2011; 269: 211–218.
58. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D intake: a global perspective of current status. *J Nutr* 2005; 135: 310–316.
59. Calvo MS, Whiting SJ. Survey of current vitamin D food fortification practices in the United States and Canada. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 136: 211–213.
60. Canalejo A, Canalejo R, Rodriguez ME, Martinez-Moreno JM, Felsenfeld AJ, Rodríguez M, Almaden Y. Development of parathyroid gland hyperplasia without uremia: role of dietary calcium and phosphate. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1087–1097.
61. Cardus A, Panizo S, Encinas M, Dolcet X, Gallego C, Aldea M, Fernandez E, Valdivielso JM. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ regulates VEGF production through a vitamin D response element in the VEGF promoter. *Atherosclerosis* 2009; 204: 85–89.
62. Carter GD, Phinney KW. Assessing vitamin D status: time for a rethink? *Clin Chem* 2014; 60: 809–811.
63. Cashman KD, Muldowney S, McNulty B, Nugent A, FitzGerald AP, Kiely M, Walton J, Gibney MJ, Flynn A. Vitamin D status of Irish adults: findings from the National Adult Nutrition Survey. *Br J Nutr* 2013; 109: 1248–1256.
64. Cashman KD, Seamans KM, Lucey AJ, Stöcklin E, Weber P, Kiely M, Hill TR. Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D₃ and vitamin D₃ in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 1350–1356.
65. Cashman KD, Wallace JM, Horigan G, Hill TR, Barnes MS, Lucey AJ, Bonham MP, Taylor N, Duffy EM, Seamans K, et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in free-living adults ≥ 64 y of age. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1366–1374.
66. Cashman KD. The role of vitamins and dietary-based metabolites of vitamin D in prevention of vitamin D deficiency. *Food Nutr Res* 2012; 56: 5383.
67. Cawthon PM. Gender differences in osteoporosis and fractures. *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469: 1900–1905.
68. Ceglia L, Harris SS. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Calcif Tissue Int* 2013; 92: 151–162.
69. Chacko SA, Song Y, Manson JE, van Horn L, Eaton C, Martin LW, McTiernan A, Curb JD, Wylie-Rosett J, Phillips LS, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 209–217.
70. Chan R, Chan D, Woo J, Ohlsson C, Mellström D, Kwok T, Leung P. Serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure in a cross-sectional study in older Chinese men. *J Hum Hypertens* 2012; 26: 20–27.
71. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1129–1133.

72. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, Kohn N, Martinello S, Berkowitz R, Holick MF. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2007; 460: 213–217.
73. Cheng S, Massaro JM, Fox CS, Larson MG, Keyes MJ, McCabe EL, Robins SJ, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Jacques PF, et al. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. *Diabetes* 2010; 59: 242–248.
74. Cheng TY, Millen AE, Wactawski-Wende J, Beresford SA, LaCroix AZ, Zheng Y, Goodman GE, Thornquist MD, Neuhaus ML. Vitamin D intake determines vitamin D status of postmenopausal women, particularly those with limited sun exposure. *J Nutr* 2014; 144: 681–689.
75. Chin KY, Ima-Nirwana S, Ibrahim S, Mohamed IN, Wan Ngah WZ. Vitamin D status in Malaysian men and its associated factors. *Nutrients* 2014; 6: 5419–5433.
76. Ching S, Kashinkunti S, Niehaus MD, Zinser GM. Mammary adipocytes bioactivate 25-hydroxyvitamin D₃ and signal via vitamin D₃ receptor, modulating mammary epithelial cell growth. *J Cell Biochem* 2011; 112: 3393–3405.
77. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820–825.
78. Chobanian AV. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Institutes of Health Publication No. 04-5230, 2004. Internet: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf> (abgerufen Juli 2012).
79. Compher CW, Badellino KO, Boullata JI. Vitamin D and the bariatric surgical patient: a review. *Obes Surg* 2008; 18: 220–224.
80. Cutillas-Marco E, Fuertes-Prosper A, Grant WB, Morales-Suárez-Varela M. Vitamin D deficiency in South Europe: effect of smoking and aging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2012; 28: 159–161.
81. Dachverband Osteologie e. V. (DVO, Hrsg.). 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: Kurzfassung und Langfassung. 2014. Internet: <http://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202014/DVO-Leitlinie%20Osteoporose%202014%20Kurzfassung%20und%20Langfassung%20Version%201a%2012%2001%202016.pdf> (abgerufen Februar 2016).
82. Dalgård C, Petersen MS, Schmedes AV, Brandslund I, Weihe P, Grandjean P. High latitude and marine diet: vitamin D status in elderly Faroese. *Br J Nutr* 2010; 104: 914–918.
83. Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Sikaris KA, Zimmet PZ, Ebeling PR, Shaw JE. Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 26–35.
84. Dardenne O, Prud'homme J, Arabian A, Glorieux FH, St-Arnaud R. Targeted inactivation of the 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase gene (CYP27B1) creates an animal model of pseudovitamin D-deficiency rickets. *Endocrinology* 2001; 142: 3135–3141.

85. Dastani Z, Li R, Richards B. Genetic regulation of vitamin D levels. *Calcif Tissue Int* 2013; 92: 106–117.
86. Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE. Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 67–71.
87. de Boer IH, Levin G, Robinson-Cohen C, Biggs ML, Hoofnagle AN, Siscovick DS, Kestenbaum B. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and risk for major clinical disease events in a community-based population of older adults: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156: 627–634.
88. De Rui M, Toffanello ED, Veronese N, Zambon S, Bolzetta F, Sartori L, Musacchio E, Corti MC, Baggio G, Crepaldi G, et al. Vitamin D deficiency and leisure time activities in the elderly: are all pastimes the same? *PLoS One* 2014; 9: e94805.
89. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1689S–1696S.
90. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (Hrsg.). Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage, 5. korrigierter Nachdruck, Neuer Umschau Buchverlag, Neustadt an der Weinstraße, 2013.
91. Didriksen A, Grimnes G, Hutchinson MS, Kjærgaard M, Svartberg J, Joakimsen RM, Jorde R. The serum 25-hydroxyvitamin D response to vitamin D supplementation is related to genetic factors, BMI, and baseline levels. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 559–567.
92. Ding C, Gao D, Wilding J, Trayhurn P, Bing C. Vitamin D signalling in adipose tissue. *Br J Nutr* 2012; 108: 1915–1923.
93. Ding C, Parameswaran V, Blizzard L, Burgess J, Jones G. Not a simple fat-soluble vitamin: changes in serum 25-(OH)D levels are predicted by adiposity and adipocytokines in older adults. *J Intern Med* 2010; 268: 501–510.
94. Ding C, Wilding JP, Bing C. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ protects against macrophage-induced activation of NFκB and MAPK signalling and chemokine release in human adipocytes. *PLoS One* 2013; 8: e61707.
95. Domke A, Großklaus R, Niemann B, Przyrembel H, Richter K, Schmidt E, Weißenborn A, Wörner B, Ziegenhagen R. Verwendung von Vitaminen in Lebensmitteln – Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte. BfR-Wissenschaft, Berlin, 2004. Internet: http://www.bfr.bund.de/cm/350/verwendung_von_vitaminen_in_lebensmitteln.pdf (abgerufen Mai 2013).
96. Dong J, Wong SL, Lau CW, Lee HK, Ng CF, Zhang L, Yao X, Chen ZY, Vanhoutte PM, Huang Y. Calcitriol protects renovascular function in hypertension by down-regulating angiotensin II type 1 receptors and reducing oxidative stress. *Eur Heart J* 2012; 33: 2980–2990.
97. Doorenbos CR, van den Born J, Navis G, de Borst MH. Possible renoprotection by vitamin D in chronic renal disease: beyond mineral metabolism. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 691–700.

98. Dorjgochoo T, Ou Shu X, Xiang YB, Yang G, Cai Q, Li H, Ji BT, Cai H, Gao YT, Zheng W. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels in relation to blood pressure parameters and hypertension in the Shanghai Women's and Men's Health Studies. *Br J Nutr* 2012; 108: 449–458.
99. Drincic AT, Armas LA, van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 1444–1448.
100. Dusso A, González EA, Martin KJ. Vitamin D in chronic kidney disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 647–655.
101. Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36: 387–396.
102. Eckardt R, Steinhagen-Thiessen E, Kämpfe S, Buchmann N. Polypharmazie und Arzneimitteltherapiesicherheit im Alter. Strategien zur Verbesserung. *Z Gerontol Geriatr* 2014; 47: 293–301.
103. Eckstein F, Matsuura M, Kuhn V, Priemel M, Müller R, Link TM, Lochmüller EM. Sex differences of human trabecular bone microstructure in aging are site-dependent. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 817–824.
104. Edelmann-Schäfer B, Berthold LD, Stracke H, Lührmann PM, Neuhäuser-Berthold M. Identifying elderly women with osteoporosis by spinal dual X-ray absorptiometry, calcaneal quantitative ultrasound and spinal quantitative computed tomography: a comparative study. *Ultrasound Med Biol* 2011; 37: 29–36.
105. Edelmann-Schäfer B. Vergleich verschiedener osteodensitometrischer Methoden bei Seniorinnen. Eine Untersuchung im Rahmen der Gießener Senioren Langzeitstudie (Dissertation). VVB Laufersweiler Verlag, Gießen, 2009.
106. El Maghraoui A, Ouzzif Z, Mounach A, Rezqi A, Achemlal L, Bezza A, Tellal S, Dehhaoui M, Ghozlan I. Hypovitaminosis D and prevalent asymptomatic vertebral fractures in Moroccan postmenopausal women. *BMC Womens Health* 2012; 12: 11.
107. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Fatourehchi MM, Alkatib AA, Almandoz JP, Liu H, Lane MA, Mullan RJ, Hazem A, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1931–1942.
108. European Food Safety Authority (EFSA, Hrsg.). Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA Journal* 2012; 10: 2813. Internet: <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/2813.pdf> (abgerufen März 2013).
109. Fabian E, Elmadfa I. Nutritional situation of the elderly in the European Union: data of the European Nutrition and Health Report (2004). *Ann Nutr Metab* 2008; 52: 57–61.
110. Farrell CJ, Martin S, McWhinney B, Straub I, Williams P, Herrmann M. State-of-the-art vitamin D assays: a comparison of automated immunoassays with liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods. *Clin Chem* 2012; 58: 531–542.
111. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, Curhan GC. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1063–1069.

112. Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension* 2010; 55: 1283–1288.
113. Forrest KYZ, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011; 31: 48–54.
114. Forsythe LK, Livingstone MB, Barnes MS, Horigan G, McSorley EM, Bonham MP, Magee PJ, Hill TR, Lucey AJ, Cashman KD, et al. Effect of adiposity on vitamin D status and the 25-hydroxycholecalciferol response to supplementation in healthy young and older Irish adults. *Br J Nutr* 2012; 107: 126–134.
115. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116: 39–48.
116. Fraser A, Williams D, Lawlor DA. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone and calcium with cardiovascular risk factors: analysis of 3 NHANES cycles (2001–2006). *PLoS ONE* 2010; 5: e13882.
117. Freedman DM, Cahoon EK, Rajaraman P, Major JM, Doody MM, Alexander BH, Hoffbeck RW, Kimlin MG, Graubard BI, Linet MS. Sunlight and other determinants of circulating 25-hydroxyvitamin D levels in black and white participants in a nationwide U.S. study. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 180–192.
118. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499–502.
119. Fung GJ, Steffen LM, Zhou X, Harnack L, Tang W, Lutsey PL, Loria CM, Reis JP, van Horn LV. Vitamin D intake is inversely related to risk of developing metabolic syndrome in African American and white men and women over 20 y: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 24–29.
120. Gallagher JC, Yalamanchili V, Smith LM. The effect of vitamin D on calcium absorption in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3550–3556.
121. Gallagher JC, Yalamanchili V, Smith LM. The effect of vitamin D supplementation on serum 25(OH)D in thin and obese women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 136: 195–200.
122. Garnero P, Munoz F, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Associations of vitamin D status with bone mineral density, bone turnover, bone loss and fracture risk in healthy postmenopausal women. The OFELY study. *Bone* 2007; 40: 716–722.
123. Geer EB, Shen W. Gender differences in insulin resistance, body composition and energy balance. *Gend Med* 2009; 6: 60–75.
124. Gepner AD, Ramamurthy R, Krueger DC, Korcarz CE, Binkley N, Stein JH. A prospective randomized controlled trial of the effects of vitamin D supplementation on cardiovascular disease risk. *PLoS One* 2012; 7: e36617.
125. Gobal FA, Mehta JL. Management of dyslipidemia in the elderly population. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2010; 4: 375–383.
126. Goltzman D. Inferences from genetically modified mouse models on the skeletal actions of vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; 148: 219–224.

127. González-Molero I, Morcillo S, Valdés S, Pérez-Valero V, Botas P, Delgado E, Hernández D, Olveira G, Rojo G, Gutierrez-Repiso C, et al. Vitamin D deficiency in Spain: a population-based cohort study. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 321–328.
128. González-Rodríguez LG, Estaire P, Peñas-Ruiz C, Ortega RM. Vitamin D intake and dietary sources in a representative sample of Spanish adults. *J Hum Nutr Diet* 2013; 26: 64–72.
129. Greene-Finestone LS, Berger C, de Groh M, Hanley DA, Hidiroglou N, Sarafin K, Poliquin S, Krieger J, Richards JB, Goltzman D. 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates. *Osteoporos Int* 2011; 22: 1389–1399.
130. Gröber U, Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol* 2012; 4: 158–166.
131. Grundberg E, Brändström H, Ribom EL, Ljunggren Ö, Mallmin H, Kindmark A. Genetic variation in the human vitamin D receptor is associated with muscle strength, fat mass and body weight in Swedish women. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 323–328.
132. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2595–2600.
133. Gupta AK, Sexton RC, Rudney H. Effect of vitamin D₃ derivatives on cholesterol synthesis and HMG-CoA reductase activity in cultured cells. *J Lipid Res* 1989; 30: 379–386.
134. Gupta GK, Agrawal T, Del Core MG, Hunter WJ 3rd, Agrawal DK. Decreased expression of vitamin D receptors in neointimal lesions following coronary artery angioplasty in atherosclerotic swine. *PLoS One* 2012; 7: e42789.
135. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1092: 385–396.
136. Hagenau T, Vest R, Gissel TN, Poulsen CS, Erlandsen M, Mosekilde L, Vestergaard P. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int* 2009; 20: 133–140.
137. Han SS, Kim M, Lee SM, Lee JP, Kim S, Joo KW, Lim CS, Kim YS, Kim DK. Association between body fat and vitamin D status in Korean adults. *Asia Pac J Clin Nutr* 2014; 23: 65–75.
138. Hannan MT, Litman HJ, Araujo AB, McLennan CE, McLean RR, McKinlay JB, Chen TC, Holick MF. Serum 25-hydroxyvitamin D and bone mineral density in a racially and ethnically diverse group of men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 40–46.
139. Hansen S, Shanbhogue V, Folkestad L, Nielsen MM, Brixen K. Bone microarchitecture and estimated strength in 499 adult Danish women and men: a cross-sectional, population-based high-resolution peripheral quantitative computed tomographic study on peak bone structure. *Calcif Tissue Int* 2014; 94: 269–281.
140. Harland JI. Food combinations for cholesterol lowering. *Nutr Res Rev* 2012; 25: 249–266.
141. Harris SS, Dawson-Hughes B. Reduced sun exposure does not explain the inverse association of 25-hydroxyvitamin D with percent body fat in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3155–3157.
142. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 6–18.

143. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh JC, Jurutka PW. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int* 2013; 92: 77–98.
144. Hayes DP. Vitamin D and ageing. *Biogerontology* 2010; 11: 1–16.
145. He JL, Scragg RK. Vitamin D, parathyroid hormone, and blood pressure in the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Am J Hypertens* 2011; 24: 911–917.
146. Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, Armas LAG. Vitamin D₃ distribution and status in the body. *J Am Coll Nutr* 2009; 28: 252–256.
147. Heaney RP. Assessing vitamin D status. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011a; 14: 440–444.
148. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1535–1541.
149. Heaney RP. Vitamin D: role in the calcium and phosphorus economies. In: *Vitamin D* edited by Feldman D, Pike JW, Adams JS. Volume 1, third edition, Academic Press, USA, 2011b; S. 607–624.
150. Heijboer AC, Blankenstein MA, Kema IP, Buijs MM. Accuracy of 6 routine 25-hydroxyvitamin D assays: influence of vitamin D binding protein concentration. *Clin Chem* 2012; 58: 543–548.
151. Henderson L, Irving K, Gregory J, Bates CJ, Prentice A, Perks J, Swan G, Farron M. The National Diet and Nutrition Survey: adults aged 19 to 64 years. Volume 3: vitamin and mineral intake and urinary analytes. The Stationery Office, London, 2003.
152. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013; 8: 136.
153. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76: 315–325.
154. Hill KM, Jonnalagadda SS, Albertson AM, Joshi NA, Weaver CM. Top food sources contributing to vitamin D intake and the association of ready-to-eat cereal and breakfast consumption habits to vitamin D intake in Canadians and United States Americans. *J Food Sci* 2012; 77: H170–H175.
155. Hill TR, O'Brien MM, Lamberg-Allardt C, Jakobsen J, Kiely M, Flynn A, Cashman KD. Vitamin D status of 51–75-year-old Irish women: its determinants and impact on biochemical indices of bone turnover. *Public Health Nutr* 2006; 9: 225–233.
156. Hintzpeter B, Mensink GB, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave C. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 1079–1089.
157. Hirani V, Cumming RG, Blyth FM, Naganathan V, Le Couteur DG, Handelsman DJ, Waite LM, Seibel MJ. Vitamin D status among older community dwelling men living in a sunny country and associations with lifestyle factors: the Concord Health and Ageing in Men Project, Sydney, Australia. *J Nutr Health Aging* 2013; 17: 587–593.
158. Hirani V, Mosdøl A, Mishra G. Predictors of 25-hydroxyvitamin D status among adults in two British national surveys. *Br J Nutr* 2009; 101: 760–764.

159. Hirani V, Tull K, Ali A, Mindell J. Urgent action needed to improve vitamin D status among older people in England. *Age Aging* 2010; 39: 62–68.
160. Hjeltnes J, Hofsø D, Aasheim ET, Jenssen T, Moan J, Hager H, Røislien J, Bollerslev J. Parathyroid hormone, but not vitamin D, is associated with the metabolic syndrome in morbidly obese women and men: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2009; 8: 7.
161. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911–1930.
162. Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D₃ photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science* 1981; 211: 590–593.
163. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 638S–645S.
164. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1678S–1688S.
165. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 73–78.
166. Holick MF. Vitamin D: a D-lightful health perspective. *Nutr Rev* 2008; 66: S182–S194.
167. Houston DK, Cesari M, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio D, Bartali B, Johnson MA, Schwartz GG, Kritchevsky SB. Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 440–446.
168. Husemoen LL, Skaaby T, Martinussen T, Jørgensen T, Thuesen BH, Kistorp C, Jeppesen J, Thyssen JP, Meldgaard M, Szecsi PB, et al. Investigating the causal effect of vitamin D on serum adiponectin using a mendelian randomization approach. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68: 189–195.
169. Ilich JZ, Brownbill RA, Tamborini L. Bone and nutrition in elderly women: protein, energy, and calcium as main determinants of bone mineral density. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 554–565.
170. Institute of Medicine (IOM, Hrsg.). *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. The National Academies Press. Washington, DC, 2011. Internet: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/pdf/Bookshelf_NBK56070.pdf (abgerufen Februar 2016).
171. Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int* 2003; 14: 577–582.
172. Jääskeläinen T, Knekt P, Marniemi J, Sares-Jäske L, Männistö S, Heliövaara M, Järvinen R. Vitamin D status is associated with sociodemographic factors, lifestyle and metabolic health. *Eur J Nutr* 2013; 52: 513–525.
173. Jacques PF, Felson DT, Tucker KL, Mahnken B, Wilson PWF, Rosenberg IH, Rush D. Plasma 25-hydroxyvitamin D and its determinants in an elderly population sample. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 929–936.

174. Janssen HC, Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, van der Schouw YT. Determinants of vitamin D status in healthy men and women aged 40–80 years. *Maturitas* 2013; 74: 79–83.
175. Jayaratne N, Hughes MC, Ibiebele TI, van den Akker S, van der Pols JC. Vitamin D intake in Australian adults and the modeled effects of milk and breakfast cereal fortification. *Nutrition* 2013; 29: 1048–1053.
176. Jesudason D, Need AG, Horowitz M, O'Loughlin PD, Morris HA, Nordin BE. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and bone resorption markers in vitamin D insufficiency. *Bone* 2002; 31: 626–630.
177. Jia F, Sun RF, Li QH, Wang DX, Zhao F, Li JM, Pu Q, Zhang ZZ, Jin Y, Liu BL, et al. Vitamin D receptor Bsm1 polymorphism and osteoporosis risk: a meta-analysis from 26 studies. *Genet Test Mol Biomarkers* 2013; 17: 30–34.
178. Jia J, Shen C, Mao L, Yang K, Men C, Zhan Y. Vitamin D receptor genetic polymorphism is significantly associated with decreased risk of hypertension in a Chinese Han population. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 16: 634–639.
179. Jones G, Prosser DE. The activating enzymes of vitamin D metabolism (25- and 1 α -hydroxylases). In: *Vitamin D* edited by Feldman D, Pike JW, Adams JS. Volume 1, third edition, Academic Press, USA, 2011; S. 23–42.
180. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 582S–586S.
181. Jones G. Vitamin D. In: *Modern nutrition in health and disease* edited by Ross C, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR. Eleventh edition, Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2014; S. 278–292.
182. Jones KS, Assar S, Vanderschueren D, Bouillon R, Prentice A, Schoenmakers I. Predictors of 25(OH)D half-life and plasma 25(OH)D concentration in the Gambia and the UK. *Osteoporos Int* 2015; 26: 1137–1146.
183. Joo NS, Dawson-Hughes B, Kim YS, Oh K, Yeum KJ. Impact of calcium and vitamin D insufficiencies on serum parathyroid hormone and bone mineral density: analysis of the fourth and fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV-3, 2009 and KNHANES V-1, 2010). *J Bone Miner Res* 2013; 28: 764–770.
184. Jorde R, Bønaa KH. Calcium from dairy products, vitamin D intake, and blood pressure: the Tromsø Study. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1530–1535.
185. Jorde R, Figenschau Y, Emaus N, Hutchinson M, Grimnes G. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are strongly related to systolic blood pressure but do not predict future hypertension. *Hypertension* 2010a; 55: 792–798.
186. Jorde R, Figenschau Y, Hutchinson M, Emaus N, Grimnes G. High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favorable serum lipid profile. *Eur J Clin Nutr* 2010b; 64: 1457–1464.
187. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and lipids: do we really need more studies? *Circulation* 2012; 126: 252–254.
188. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res* 2011; 50: 303–312.

189. Jorde R, Sneve M, Emaus N, Figenschau Y, Grimnes G. Cross-sectional and longitudinal relation between serum 25-hydroxyvitamin D and body mass index: the Tromsø study. *Eur J Nutr* 2010c; 49: 401–407.
190. Jorde R, Sneve M, Torjesen P, Figenschau Y. No improvement in cardiovascular risk factors in overweight and obese subjects after supplementation with vitamin D₃ for 1 year. *J Intern Med* 2010d; 267: 462–472.
191. Jorde R, Strand Hutchinson M, Kjærgaard M, Sneve M, Grimnes G. Supplementation with high doses of vitamin D to subjects without vitamin D deficiency may have negative effects: pooled data from four intervention trials in Tromsø. *ISRN Endocrinol* 2013; 2013: 348705.
192. Judd SE, Nanes MS, Ziegler TR, Wilson PW, Tangpricha V. Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 136–141.
193. Jungert A, Neuhäuser-Berthold M. Dietary vitamin D intake is not associated with 25-hydroxyvitamin D₃ or parathyroid hormone in elderly subjects, whereas the calcium-to-phosphate ratio affects parathyroid hormone. *Nutr Res* 2013; 33: 661–667.
194. Jungert A, Neuhäuser-Berthold M. Sex-specific determinants of serum 25-hydroxyvitamin D₃ concentrations in an elderly German cohort: a cross-sectional study. *Nutr Metab (Lond)* 2015; 12: 2.
195. Jungert A, Roth HJ, Neuhäuser-Berthold M. Associations of serum 25-hydroxycholecalciferol and parathyroid hormone with serum lipids differ by sex and vitamin D status. *Public Health Nutr* 2015; 18: 1684–1691.
196. Jungert A, Roth HJ, Neuhäuser-Berthold M. Serum 25-hydroxyvitamin D₃ and body composition in an elderly cohort from Germany: a cross-sectional study. *Nutr Metab (Lond)* 2012a; 9: 42.
197. Jungert A, Roth HJ, Neuhäuser-Berthold M. Serum 25-hydroxyvitamin D₃, parathyroid hormone and blood pressure in an elderly cohort from Germany: a cross-sectional study. *Nutr Metab (Lond)* 2012b; 9: 20.
198. Jungert A, Spinneker A, Nagel A, Neuhäuser-Berthold M. Dietary intake and main food sources of vitamin D as a function of age, sex, vitamin D status, body composition, and income in an elderly German cohort. *Food Nutr Res* 2014; 58: 23632.
199. Jungert A. Beziehungen zwischen Vitamin D, Parathormon und Parametern der Anthropometrie und Körperzusammensetzung unter Berücksichtigung ausgewählter Lebensstilfaktoren (Masterthesis, unveröffentlicht). 2011.
200. Kamycheva E, Joakimsen RM, Jorde R. Intakes of calcium and vitamin D predict body mass index in the population of northern Norway. *J Nutr* 2002; 132: 102–106.
201. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index. The 5th Tromsø study. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 167–172.
202. Kane L, Moore K, Lütjohann D, Bikle D, Schwartz JB. Vitamin D₃ effects on lipids differ in statin and non-statin-treated humans: superiority of free 25-OH D levels in detecting relationships. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4400–4409.

203. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359: 1929–1936.
204. Karhapää P, Pihlajamäki J, Pörsti I, Kastarinen M, Mustonen J, Niemelä O, Kuusisto J. Diverse associations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D with dyslipidaemias. *J Intern Med* 2010; 268: 604–610.
205. Karlsson T, Osmancevic A, Jansson N, Hulthén L, Holmäng A, Larsson I. Increased vitamin D-binding protein and decreased free 25(OH)D in obese women of reproductive age. *Eur J Nutr* 2014; 53: 259–267.
206. Karohl C, Su S, Kumari M, Tangpricha V, Veledar E, Vaccarino V, Raggi P. Heritability and seasonal variability of vitamin D concentrations in male twins. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1393–1398.
207. Kauppi M, Impivaara O, Mäki J, Heliövaara M, Marniemi J, Montonen J, Jula A. Vitamin D status and common risk factors for bone fragility as determinants of quantitative ultrasound variables in a nationally representative population sample. *Bone* 2009; 45: 119–124.
208. Kayaniyl S, Vieth R, Harris SB, Retnakaran R, Knight JA, Gerstein HC, Perkins BA, Zinman B, Hanley AJ. Association of 25(OH)D and PTH with metabolic syndrome and its traditional and nontraditional components. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 168–175.
209. Kayaniyl S, Vieth R, Retnakaran R, Knight JA, Qi Y, Gerstein HC, Perkins BA, Harris SB, Zinman B, Hanley AJ. Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 1379–1381.
210. Kemi VE, Kärkkäinen MU, Rita HJ, Laaksonen MM, Outila TA, Lamberg-Allardt CJ. Low calcium:phosphorus ratio in habitual diets affects serum parathyroid hormone concentration and calcium metabolism in healthy women with adequate calcium intake. *Br J Nutr* 2010; 103: 561–568.
211. Kemi VE, Rita HJ, Kärkkäinen MU, Viljakainen HT, Laaksonen MM, Outila TA, Lamberg-Allardt CJ. Habitual high phosphorus intakes and foods with phosphate additives negatively affect serum parathyroid hormone concentration: a cross-sectional study on healthy premenopausal women. *Public Health Nutr* 2009; 12: 1885–1892.
212. Kim H, Chung YE, Jung SC, Im H, Yang SY, Kim do Y, Jeong E, Kim B, Park SK. Independent associations of circulating 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations with blood pressure among Koreans: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES), 2009–2010. *Calcif Tissue Int* 2013; 93: 549–555.
213. Kinyamu HK, Gallagher JC, Rafferty KA, Balhorn KE. Dietary calcium and vitamin D intake in elderly women: effect on serum parathyroid hormone and vitamin D metabolites. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 342–348.
214. Klenk J, Rapp K, Denkinger MD, Nagel G, Nikolaus T, Peter R, Koenig W, Böhm BO, Rothenbacher D. Seasonality of vitamin D status in older people in Southern Germany: implications for assessment. *Age Ageing* 2013; 42: 404–408.

215. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients* 2013; 5: 1218–1240.
216. Köhler W, Schachtel G, Voleske P. *Biostatistik*. Springer, Berlin, Heidelberg, 4., aktualisierte und erweiterte Auflage, 2007.
217. Kong J, Chen Y, Zhu G, Zhao Q, Li YC. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ upregulates leptin expression in mouse adipose tissue. *J Endocrinol* 2013; 216: 265–271.
218. Kong J, Li YC. Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: E916–E924.
219. Kong J, Qiao G, Zhang Z, Liu SQ, Li YC. Targeted vitamin D receptor expression in juxtaglomerular cells suppresses renin expression independent of parathyroid hormone and calcium. *Kidney Int* 2008; 74: 1577–1581.
220. Konradsen S, Ag H, Lindberg F, Hexeberg S, Jorde R. Serum 1,25-dihydroxyvitamin D is inversely associated with body mass index. *Eur J Nutr* 2008; 47: 87–91.
221. Kotchen TA. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens* 2010; 23: 1170–1178.
222. Kraus WE, Slentz CA. Exercise training, lipid regulation, and insulin action: a tangled web of cause and effect. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: S21–S26.
223. Kream BE, Lichtler AC. Vitamin D regulation of type I collagen expression in bone. In: *Vitamin D* edited by Feldman D, Pike JW, Adams JS. Volume 1, third edition, Academic Press, USA, 2011; S. 403–409.
224. Krems C, Lührmann PM, Neuhäuser-Berthold M. Physical activity in young and elderly subjects. *J Sports Med Phys Fitness* 2004; 44: 71–76.
225. Krieg MA, Cornuz J, Jacquet AF, Thiébaud D, Burckhardt P. Influence of anthropometric parameters and biochemical markers of bone metabolism on quantitative ultrasound of bone in the institutionalized elderly. *Osteoporos Int* 1998; 8: 115–120.
226. Kuchuk NO, Pluijm SM, van Schoor NM, Looman CW, Smit JH, Lips P. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1244–1250.
227. Kudo K, Hasegawa S, Suzuki Y, Hirano R, Wakiguchi H, Kittaka S, Ichiyama T. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits vascular cellular adhesion molecule-1 expression and interleukin-8 production in human coronary arterial endothelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012; 132: 290–294.
228. Kühn T, Kaaks R, Teucher B, Hirche F, Dierkes J, Weikert C, Katzke V, Boeing H, Stangl GI, Buijsse B. Dietary, lifestyle, and genetic determinants of vitamin D status: a cross-sectional analysis from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Germany study. *Eur J Nutr* 2014; 53: 731–741.
229. Kull M, Kallikorm R, Lember M. Body mass index determines sunbathing habits: implications on vitamin D levels. *Intern Med J* 2009; 39: 256–258.
230. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, Lilienthal Heitmann B, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr* 2004; 23: 1430–1453.

231. Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg F, Hexeberg S, Moan J. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer Res* 2009; 29: 3713–3720.
232. Lagunova Z, Porojnicu AC, Vieth R, Lindberg FA, Hexeberg S, Moan J. Serum 25-hydroxyvitamin D is a predictor of serum 1,25-dihydroxyvitamin D in overweight and obese patients. *J Nutr* 2011; 141: 112–117.
233. Lampert T. Armut und Gesundheit. In: Schott T, Hornberg C (Hrsg.). *Die Gesellschaft und ihre Gesundheit*. VS Verlag für Sozialwissenschaften, Wiesbaden, 2011; S. 575–597.
234. Langton CM. The 25th anniversary of BUA for the assessment of osteoporosis: time for a new paradigm? *Proc Inst Mech Eng H* 2011; 225: 113–125.
235. Lappe JM, Davies KM, Travers-Gustafson D, Heaney RP. Vitamin D status in a rural postmenopausal female population. *J Am Coll Nutr* 2006; 25: 395–402.
236. Larsen T, Mose FH, Bech JN, Hansen AB, Pedersen EB. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Hypertens* 2012; 25: 1215–1222.
237. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease. Risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1925–1932.
238. Lee DM, Rutter MK, O'Neill TW, Boonen S, Vanderschueren D, Bouillon R, Bartfai G, Casanueva FF, Finn JD, Forti G, et al. Vitamin D, parathyroid hormone and the metabolic syndrome in middle-aged and older European men. *Eur J Endocrinol* 2009a; 161: 947–954.
239. Lee K. Sex-specific relationships between alcohol consumption and vitamin D levels: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2009. *Nutr Res Pract* 2012; 6: 86–90.
240. Lee P, Greenfield JR, Seibel MJ, Eisman JA, Center JR. Adequacy of vitamin D replacement in severe deficiency is dependent on body mass index. *Am J Med* 2009b; 122: 1056–1060.
241. Leino A, Turpeinen U, Koskinen P. Automated measurement of 25-OH vitamin D₃ on the Roche modular E170 analyzer. *Clin Chem* 2008; 54: 2059–2062.
242. Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck G. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 155A0828.
243. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–1913.
244. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829–1839.
245. Li L, Yin X, Yao C, Zhu X, Wu X. Vitamin D, parathyroid hormone and their associations with hypertension in a Chinese population. *PLoS ONE* 2012; 7: e43344.
246. Li LH, Yin XY, Yao CY, Zhu XC, Wu XH. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and their association with metabolic syndrome in Chinese. *Endocrine* 2013; 44: 465–472.

247. Li YC, Amling M, Pirro AE, Priemel M, Meuse J, Baron R, Delling G, Demay MB. Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets, and osteomalacia, but not alopecia in vitamin D receptor-ablated mice. *Endocrinology* 1998; 139: 4391–4396.
248. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229–238.
249. Li YC. Vitamin D and the renin-angiotensin system. In: *Vitamin D* edited by Feldman D, Pike JW, Adams JS. Volume 1, third edition, Academic Press, USA, 2011; S. 707–723.
250. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003; 88: 327–331.
251. Linseisen J, Bechthold A, Bischoff-Ferrari HA, Hintzpeter B, Leschik-Bonnet E, Reichrath J, Stehle P, Volkert D, Wolfram G, Zittermann A; Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (Hrsg.). *Stellungnahme – Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten*. Bonn, 2011. Internet: <http://www.dge.de/pdf/ws/DGE-Stellungnahme-VitD-111220.pdf> (abgerufen Oktober 2013).
252. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001; 22: 477–501.
253. Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121: 297–300.
254. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, McKeown NM, Economos CD, Booth SL, Jacques PF. Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr* 2009; 139: 329–334.
255. Liu J, Fox CS, Hickson DA, May WD, Hairston KG, Carr JJ, Taylor HA. Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5419–5426.
256. Liu S, Song Y, Ford ES, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care* 2005; 28: 2926–2932.
257. Lozano JV, Pallarés V, Cea-Calvo L, Llisterri JL, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Aznar J, Gil-Guillén V, Redón J. Serum lipid profiles and their relationship to cardiovascular disease in the elderly: the PREV-ICTUS study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 659–670.
258. Lu L, Yu Z, Pan A, Hu FB, Franco OH, Li H, Li X, Yang X, Chen Y, Lin X. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals. *Diabetes Care* 2009; 32: 1278–1283.
259. Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K, Valery PC, Taylor B, van der Mei I, McMichael AJ, Pender MP, Chapman C, Coulthard A, et al. Vitamin D status: multifactorial contribution of environment, genes and other factors in healthy Australian adults across a latitude gradient. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 136: 300–308.

260. Lührmann PM. Untersuchung zu den bestimmenden Faktoren des Ruheumsatzes älterer Menschen. Eine Auswertung der Querschnittsdaten der Gießener Senioren Langzeitstudie (Dissertation). Fachverlag Köhler, Gießen, 1999.
261. Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA. Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/l. *Br J Nutr* 2012; 108: 1557–1561.
262. Macdonald HM, Mavroei A, Barr RJ, Black AJ, Fraser WD, Reid DM. Vitamin D status in postmenopausal women living at higher latitudes in the UK in relation to bone health, overweight, sunlight exposure and dietary vitamin D. *Bone* 2008; 42: 996–1003.
263. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *J Clin Invest* 1985; 76: 1536–1538.
264. Maestro B, Campión J, Dávila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J* 2000; 47: 383–391.
265. Maggio D, Cherubini A, Lauretani F, Russo RC, Bartali B, Pierandrei M, Ruggiero C, Macchiarulo MC, Giorgino R, Minisola S, et al. 25(OH)D Serum levels decline with age earlier in women than in men and less efficiently prevent compensatory hyperparathyroidism in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 1414–1419.
266. Maki KC, Rubin MR, Wong LG, McManus JF, Jensen CD, Lawless A. Effects of vitamin D supplementation on 25-hydroxyvitamin D, high-density lipoprotein cholesterol, and other cardiovascular disease risk markers in subjects with elevated waist circumference. *Int J Food Sci Nutr* 2011; 62: 318–327.
267. Malavolta N, Pratelli L, Frigato M, Mulè R, Mascia ML, Gnudi S. The relationship of vitamin D status to bone mineral density in an Italian population of postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1691–1697.
268. Manna P, Jain SK. Vitamin D up-regulates glucose transporter 4 (GLUT4) translocation and glucose utilization mediated by cystathionine-γ-lyase (CSE) activation and H₂S formation in 3T3L1 adipocytes. *J Biol Chem* 2012; 287: 42324–42332.
269. Marcotorchino J, Gouranton E, Romier B, Tourniaire F, Astier J, Malezet C, Amiot MJ, Landrier JF. Vitamin D reduces the inflammatory response and restores glucose uptake in adipocytes. *Mol Nutr Food Res* 2012; 56: 1771–1782.
270. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, Meinow B, Fratiglioni L. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev* 2011; 10: 430–439.
271. Margolis KL, Ray RM, van Horn L, Manson JE, Allison MA, Black HR, Beresford SA, Connelly SA, Curb JD, Grimm RH Jr, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Hypertension* 2008; 52: 847–855.
272. Martínez J, Olmos JM, Hernández JL, Pinedo G, Llorca J, Obregón E, Valero C, González-Macías J. Bone turnover markers in Spanish postmenopausal women: the Camargo cohort study. *Clin Chim Acta* 2009; 409: 70–74.

273. Martini LA, Verly E Jr, Marchioni DM, Fisberg RM. Prevalence and correlates of calcium and vitamin D status adequacy in adolescents, adults, and elderly from the Health Survey – São Paulo. *Nutrition* 2013; 29: 845–850.
274. Martini LA, Wood RJ. Vitamin D and blood pressure connection: update on epidemiologic, clinical, and mechanistic evidence. *Nutr Rev* 2008; 66: 291–297.
275. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, Felsenfeld A, Levine B, Mehrotra R, Norris K. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1159–1165.
276. Marwaha RK, Tandon N, Garg MK, Kanwar R, Narang A, Sastry A, Saberwal A, Bhadra K, Mithal A. Bone health in healthy Indian population aged 50 years and above. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2829–2836.
277. Mason RS, Sequeira VB, Gordon-Thomson C. Vitamin D: the light side of sunshine. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 986–993.
278. Mathus-Vliegen EMH. Obesity and the elderly. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 533–544.
279. Matsunawa M, Amano Y, Endo K, Uno S, Sakaki T, Yamada S, Makishima M. The aryl hydrocarbon receptor activator benzo[a]pyrene enhances vitamin D₃ catabolism in macrophages. *Toxicol Sci* 2009; 109: 50–58.
280. Max Rubner-Institut (MRI, Hrsg.). Nationale Verzehrsstudie II. Ergebnisbericht, Teil 2. Die bundesweite Befragung zur Ernährung von Jugendlichen und Erwachsenen. Karlsruhe, 2008. Internet: http://www.was-esse-ich.de/uploads/media/NVSII_Abschlussbericht_Teil_2.pdf (abgerufen Januar 2014).
281. McCarty CA. Sunlight exposure assessment: can we accurately assess vitamin D exposure from sunlight questionnaires? *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1097S–1101S.
282. McCullough ML, Weinstein SJ, Freedman DM, Helzlsouer K, Flanders WD, Koenig K, Kolonel L, Laden F, Marchand LL, Purdue M, et al. Correlates of circulating 25-hydroxyvitamin D. Cohort consortium vitamin D pooling project of rarer cancers. *Am J Epidemiol* 2010; 172: 21–35.
283. McGill A-T, Stewart JM, Lithander FE, Strik CM, Poppitt SD. Relationships of low serum vitamin D₃ with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J* 2008; 7: 4.
284. Meeker S, Seamons A, Maggio-Price L, Paik J. Protective links between vitamin D, inflammatory bowel disease and colon cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 933–948.
285. Melhus H, Snellman G, Gedeberg R, Byberg L, Berglund L, Mallmin H, Hellman P, Blomhoff R, Hagström E, Arnlöv J, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and fracture risk in a community-based cohort of elderly men in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2637–2645.
286. Mezquita-Raya P, Muñoz-Torres M, Luna JD, Luna V, Lopez-Rodriguez F, Torres-Vela E, Escobar-Jiménez F. Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1408–1415.

287. Micha R, Mozaffarian D. Saturated fat and cardiometabolic risk factors, coronary heart disease, stroke, and diabetes: a fresh look at the evidence. *Lipids* 2010; 45: 893–905.
288. Michaëlsson K, Baron JA, Snellman G, Gedeberg R, Byberg L, Sundström J, Berglund L, Arnlöv J, Hellman P, Blomhoff R, et al. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 841–848.
289. Michaëlsson K, Wolk A, Jacobsson A, Kindmark A, Grundberg E, Stiger F, Mallmin H, Ljunghall S, Melhus H. The positive effect of dietary vitamin D intake on bone mineral density in men is modulated by the polyadenosine repeat polymorphism of the vitamin D receptor. *Bone* 2006; 39: 1343–1351.
290. Michelsen J, Wallaschofski H, Friedrich N, Spielhagen C, Rettig R, Ittermann T, Nauck M, Hannemann A. Reference intervals for serum concentrations of three bone turnover markers for men and women. *Bone* 2013; 57: 399–404.
291. Miettinen ME, Kinnunen L, Leiviskä J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Korpi-Hyövälti E, Niskanen L, Oksa H, Saaristo T, Tuomilehto J, Vanhala M, et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with lifestyle factors and metabolic and cardiovascular disease markers: population-based cross-sectional study (FIN-D2D). *PLoS One* 2014; 9: e100235.
292. Millen AE, Wactawski-Wende J, Pettinger M, Melamed ML, Tylavsky FA, Liu S, Robbins J, LaCroix AZ, LeBoff MS, Jackson RD. Predictors of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations among postmenopausal women: the Women's Health Initiative Calcium plus Vitamin D clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1324–1335.
293. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, El-Hajj Fuleihan G, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1807–1820.
294. Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 486–494.
295. Molinari C, Uberti F, Grossini E, Vacca G, Carda S, Invernizzi M, Cisari C. $1\alpha,25$ -Dihydroxycholecalciferol induces nitric oxide production in cultured endothelial cells. *Cell Physiol Biochem* 2011; 27: 661–668.
296. Moon HW, Cho JH, Hur M, Song J, Oh GY, Park CM, Yun YM, Kim JQ. Comparison of four current 25-hydroxyvitamin D assays. *Clin Biochem* 2012; 45: 326–330.
297. Moran JM, Lopez-Arza LG, Lavado-Garcia JM, Pedrera-Canal M, Rey-Sanchez P, Rodriguez-Velasco FJ, Fernandez P, Pedrera-Zamorano JD. Hormonal relationships to bone mass in elderly Spanish men as influenced by dietary calcium and vitamin D. *Nutrients* 2013; 5: 4924–4937.
298. Moreno-Reyes R, Carpentier YA, Boelaert M, El Moumni K, Dufourny G, Bazelmans C, Levêque A, Gervy C, Goldman S. Vitamin D deficiency and hyperparathyroidism in relation to ethnicity: a cross-sectional survey in healthy adults. *Eur J Nutr* 2009; 48: 31–37.

299. Moschonis G, Tanagra S, Koutsikas K, Nikolaidou A, Androutsos O, Manios Y. Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and body composition in postmenopausal women: the Postmenopausal Health Study. *Menopause* 2009; 16: 701–707.
300. Muraki S, Yamamoto S, Ishibashi H, Horiuchi T, Hosoi T, Orimo H, Nakamura K. Impact of degenerative spinal diseases on bone mineral density of the lumbar spine in elderly women. *Osteoporos Int* 2004; 15: 724–728.
301. Napoli N, Strollo R, Sprini D, Maddaloni E, Rini GB, Carmina E. Serum 25-OH vitamin D in relation to bone mineral density and bone turnover. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 487463.
302. Navarro M del C, Saavedra P, Jódar E, Gómez de Tejada MJ, Mirallave A, Sosa M. Osteoporosis and metabolic syndrome according to socio-economic status, contribution of PTH, vitamin D and body weight: the Canarian Osteoporosis Poverty Study (COPS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78: 681–686.
303. Need AG, Morris HA, Horowitz M, Nordin C. Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 882–885.
304. Need AG. Bone resorption markers in vitamin D insufficiency. *Chim Acta* 2006; 368: 48–52.
305. Neuhauser H, Thamm M, Ellert U. Blood pressure in Germany 2008–2011: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56: 795–801.
306. Neupane SP, Lien L, Hilberg T, Bramness JG. Vitamin D deficiency in alcohol-use disorders and its relationship to comorbid major depression: a cross-sectional study of inpatients in Nepal. *Drug Alcohol Depend* 2013; 133: 480–485.
307. Niafar M, Bahrami A, Aliasgharzadeh A, Aghamohammadzadeh N, Najafipour F, Mobasser M. Vitamin D status in healthy postmenopausal Iranian women. *J Res Med Sci* 2009; 14: 171–177.
308. Nimitphong H, Holick MF, Fried SK, Lee MJ. 25-Hydroxyvitamin D₃ and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ promote the differentiation of human subcutaneous preadipocytes. *PLoS One* 2012; 7: e52171.
309. Njeh CF, Blake GM. Calcaneal quantitative ultrasound devices: water coupled. In: *Quantitative ultrasound: assessment of osteoporosis and bone status* edited by Njeh CF, Hans D, Fuerst T, Glüer CC, Genant HK. Martin Dunitz, London, 1999; S. 109–124.
310. Norman AW, Henry HL. Vitamin D. In: *Present knowledge in nutrition* edited by Erdman JW Jr, Macdonald IA, Zeisel SH. International Life Sciences Institute. Tenth edition, John Wiley & Sons, Inc, USA, 2012; S. 199–213.
311. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 491S–499S.
312. Ochs-Balcom HM, Chennamaneni R, Millen AE, Shields PG, Marian C, Trevisan M, Freudenheim JL. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with adiposity phenotypes. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 5–10.

313. Oh J, Weng S, Felton SK, Bhandare S, Riek A, Butler B, Proctor BM, Petty M, Chen Z, Schechtman KB, et al. 1,25(OH)₂ Vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2009; 120: 687–698.
314. Oka R, Miura K, Sakurai M, Nakamura K, Yagi K, Miyamoto S, Moriuchi T, Mabuchi H, Koizumi J, Nomura H, et al. Impacts of visceral adipose tissue and subcutaneous adipose tissue on metabolic risk factors in middle-aged Japanese. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 153–160.
315. Olmos JM, Hernández JL, García-Velasco P, Martínez J, Llorca J, González-Macías J. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake, and bone mineral density in Spanish adults. *Osteoporos Int* 2016; 27: 105–113.
316. Olmos JM, Hernández JL, Martínez J, Pariente E, Llorca J, González-Macías J. Bone turnover markers in Spanish adult men the Camargo Cohort Study. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 1511–1515.
317. Oosterwerff MM, Eekhoff EM, Heymans MW, Lips P, van Schoor NM. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the metabolic syndrome in older persons: a population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 608–613.
318. Orwoll E, Nielson CM, Marshall LM, Lambert L, Holton KF, Hoffman AR, Barrett-Connor E, Shikany JM, Dam T, Cauley JA. Vitamin D deficiency in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1214–1222.
319. O'Shaughnessy PJ, Monteiro A, Bhattacharya S, Fowler PA. Maternal smoking and fetal sex significantly affect metabolic enzyme expression in the human fetal liver. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2851–2860.
320. Oudshoorn C, van der Cammen TJM, McMurdo MET, van Leeuwen JPTM, Colin EM. Ageing and vitamin D deficiency: effects on calcium homeostasis and considerations for vitamin D supplementation. *Br J Nutr* 2009; 101: 1597–1606.
321. Ovesen L, Brot C, Jakobsen J. Food contents and biological activity of 25-hydroxyvitamin D: a vitamin D metabolite to be reckoned with? *Ann Nutr Metab* 2003; 47: 107–113.
322. Owen TA, Aronow MS, Barone LM, Bettencourt B, Stein GS, Lian JB. Pleiotropic effects of vitamin D on osteoblast gene expression are related to the proliferative and differentiated state of the bone cell phenotype: dependency upon basal levels of gene expression, duration of exposure, and bone matrix competency in normal rat osteoblast cultures. *Endocrinology* 1991; 128: 1496–1504.
323. Papapetrou PD, Triantaphyllopoulou M, Karga H, Zagarelos P, Aloumanis K, Kostakioti E, Vaiopoulos G. Vitamin D deficiency in the elderly in Athens, Greece. *J Bone Miner Metab* 2007; 25: 198–203.
324. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J, Yanovski JA. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1196–1199.
325. Park HY, Lim YH, Kim JH, Bae S, Oh SY, Hong YC. Association of serum 25-hydroxyvitamin D levels with markers for metabolic syndrome in the elderly: a repeated measure analysis. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 653–660.

326. Park S, Lee BK. Vitamin D deficiency is an independent risk factor for cardiovascular disease in Koreans aged ≥ 50 years: results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutr Res Pract* 2012; 6: 162–168.
327. Pasco JA, Henry MJ, Nicholson GC, Brennan SL, Kotowicz MA. Behavioural and physical characteristics associated with vitamin D status in women. *Bone* 2009; 44: 1085–1091.
328. Pasco JA, Nicholson GC, Brennan SL, Kotowicz MA. Prevalence of obesity and the relationship between the body mass index and body fat: cross-sectional, population-based data. *PLoS One* 2012; 7: e29580.
329. Pathak K, Soares MJ, Calton EK, Zhao Y, Hallett J. Vitamin D supplementation and body weight status: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2014; 15: 528–537.
330. Perna L, Haug U, Schöttker B, Müller H, Raum E, Jansen EH, Brenner H. Public health implications of standardized 25-hydroxyvitamin D levels: a decrease in the prevalence of vitamin D deficiency among older women in Germany. *Prev Med* 2012; 55: 228–232.
331. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D₃ and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1633–1637.
332. Pilz S, Kienreich K, Rutters F, de Jongh R, van Ballegooijen AJ, Grübler M, Tomaschitz A, Dekker JM. Role of vitamin D in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2013; 13: 261–270.
333. Pilz S, Tomaschitz A, März W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, Cavalier E, Pieber TR, Lappe JM, Grant WB, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 575–584.
334. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2017–2029.
335. Ponda MP, Huang X, Odeh MA, Breslow JL, Kaufman HW. Vitamin D may not improve lipid levels: a serial clinical laboratory data study. *Circulation* 2012; 126: 270–277.
336. Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 500S–506S.
337. Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev* 2008; 66: S153–S164.
338. Querfeld U, Hoffmann MM, Klaus G, Eifinger F, Ackerschott M, Michalk D, Kern PA. Antagonistic effects of vitamin D and parathyroid hormone on lipoprotein lipase in cultured adipocytes. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2158–2164.
339. Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Rieckmann N, Hintzpeter B, Mensink GB. Vitamin D status among adults in Germany – results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *BMC Public Health* 2015; 15: 641.
340. Rahnavard Z, Eybpoosh S, Homami MR, Meybodi HA, Azemati B, Heshmat R, Larijani B. Vitamin D deficiency in healthy male population: results of the Iranian multi-center osteoporosis study. *Iran J Public Health* 2010; 39: 45–52.

341. Rajpathak SN, Xue X, Wassertheil-Smoller S, van Horn L, Robinson JG, Liu S, Allison M, Martin LW, Ho GY, Rohan TE. Effect of 5 y of calcium plus vitamin D supplementation on change in circulating lipids: results from the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 894–899.
342. Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, Maugeri NJ, Lincoln MR, Burrell A, Handunnetthi L, Handel AE, Disanto G, Orton SM, et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. *Genome Res* 2010; 20: 1352–1360.
343. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Weickert MO. Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol* 2006; 95: 136–147.
344. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; 383: 146–155.
345. Reis JP, von Mühlen D, Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes Care* 2007; 30: 1549–1555.
346. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER 3rd. Relation of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels with metabolic syndrome among US adults. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 41–48.
347. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Effects of long-term treatment with loop diuretics on bone mineral density, calcitropic hormones and bone turnover. *J Intern Med* 2005; 257: 176–184.
348. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Mosekilde L. Determinants of plasma PTH and their implication for defining a reference interval. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74: 37–43.
349. Richart T, Li Y, Staessen JA. Renal versus extrarenal activation of vitamin D in relation to atherosclerosis, arterial stiffening, and hypertension. *Am J Hypertens* 2007; 20: 1007–1015.
350. Richter M. Veränderungen der Serumlipide bei Senioren im Verlauf des Alterns unter Berücksichtigung ausgewählter Einflussfaktoren. Eine Untersuchung im Rahmen der Gießener Senioren Langzeitstudie (Dissertation). VVB Laufersweiler Verlag, Gießen, 2014.
351. Riek AE, Oh J, Bernal-Mizrachi C. 1,25(OH)₂ Vitamin D suppresses macrophage migration and reverses atherogenic cholesterol metabolism in type 2 diabetic patients. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 136: 309–312.
352. Riggs BL, Melton Iii LJ 3rd, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, Peterson JM, Rouleau PA, McCollough CH, Bouxsein ML, Khosla S. Population-based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry, and structure at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1945–1954.
353. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, Kaufman JM, Ringe JD, Weryha G, Reginster JY. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 305–313.

354. Robert Koch-Institut (RKI, Hrsg.). Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin, 2014. Internet: https://www.gbe-bund.de/pdf/GEDA_2012_Gesamtausgabe.pdf (abgerufen Juli 2015).
355. Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hamilton-Reeves JM. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. *Nutr Clin Pract* 2013; 28: 194–208.
356. Roche Diagnostics GmbH (Hrsg.). Elecsys 1010/2010/Modular analytics E170. PTH, Mannheim, 2003.
357. Roche Diagnostics GmbH (Hrsg.). Elecsys and cobas analyzer. Vitamin D₃ (25-OH), Mannheim, 2007.
358. Rock CL, Emond JA, Flatt SW, Heath DD, Karanja N, Pakiz B, Sherwood NE, Thomson CA. Weight loss is associated with increased serum 25-hydroxyvitamin D in overweight or obese women. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 2296–2301.
359. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1146–1152.
360. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 53–58.
361. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997; 30: 150–156.
362. Roubenoff R, Baumgartner RN, Harris TB, Dallal GE, Hannan MT, Economos CD, Stauber PM, Wilson PWF, Kiel DP. Application of bioelectrical impedance analysis to elderly populations. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997; 52: M129–M136.
363. Ryan JW, Anderson PH, Turner AG, Morris HA. Vitamin D activities and metabolic bone disease. *Clin Chim Acta* 2013; 425: 148–152.
364. Sabanayagam C, Shankar A, Somasundaram S. Serum vitamin D level and prehypertension among subjects free of hypertension. *Kidney Blood Press Res* 2012; 35: 106–113.
365. Safar ME, Lange C, Blacher J, Eschwège E, Tichet J, Balkau B. Mean and yearly changes in blood pressure with age in the metabolic syndrome: the DESIR study. *Hypertens Res* 2011; 34: 91–97.
366. Sahota O, Munday MK, San P, Godber IM, Lawson N, Hosking DJ. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. *Bone* 2004; 35: 312–319.
367. Sai AJ, Walters RW, Fang X, Gallagher JC. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E436–E446.
368. Sakamoto R, Jaceldo-Siegl K, Haddad E, Oda K, Fraser GE, Tonstad S. Relationship of vitamin D levels to blood pressure in a biethnic population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: 776–784.

369. Saliba W, Barnett O, Rennert HS, Lavi I, Rennert G. The relationship between serum 25(OH)D and parathyroid hormone levels. *Am J Med* 2011; 124: 1165–1170.
370. Saliba W, Barnett-Griness O, Rennert G. The relationship between obesity and the increase in serum 25(OH)D levels in response to vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2013; 24: 1447–1454.
371. Saliba W, Rennert HS, Kershenbaum A, Rennert G. Serum 25(OH)D concentrations in sunny Israel. *Osteoporos Int* 2012; 23: 687–694.
372. Sanders KM, Scott D, Ebeling PR. Vitamin D deficiency and its role in muscle-bone interactions in the elderly. *Curr Osteoporos Rep* 2014; 12: 74–81.
373. Saneei P, Salehi-Abargouei A, Esmailzadeh A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in relation to body mass index: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013; 14: 393–404.
374. Santos PP, Rafacho BP, Gonçalves Ade F, Jaldin RG, Nascimento TB, Silva MA, Cau SB, Roscani MG, Azevedo PS, Minicucci MF, et al. Vitamin D induces increased systolic arterial pressure via vascular reactivity and mechanical properties. *PLoS One* 2014; 9: e98895.
375. Saquib N, von Mühlen D, Garland CF, Barrett-Connor E. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and bone mineral density in men: the Rancho Bernardo study. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1734–1741.
376. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LM, Vieira JG, Kunii I, Hayashi LF, Corrêa MP, Lazaretti-Castro M. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25-hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23 degrees 34'S), Brazil. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1649–1654.
377. Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H, Schienkiewitz A, Ziese T, Nowossadeck E, Gößwald A, Busch MA. Prevalence of dyslipidemia among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS 1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56: 661–667.
378. Schmid A, Walther B. Natural vitamin D content in animal products. *Adv Nutr* 2013; 4: 453–462.
379. Schmitz KJ, Skinner HG, Bautista LE, Fingerlin TE, Langefeld CD, Hicks PJ, Haffner SM, Bryer-Ash M, Wagenknecht LE, Bowden DW, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D with blood pressure in predominantly 25-hydroxyvitamin D deficient Hispanic and African Americans. *Am J Hypertens* 2009; 22: 867–870.
380. Schuch NJ, Garcia VC, Vívoló SR, Martini LA. Relationship between vitamin D receptor gene polymorphisms and the components of metabolic syndrome. *Nutr J* 2013; 12: 96.
381. Scott D, Blizzard L, Fell J, Ding C, Winzenberg T, Jones G. A prospective study of the associations between 25-hydroxyvitamin D, sarcopenia progression and physical activity in older adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 581–587.
382. Scragg R, Camargo CA Jr. Frequency of leisure-time physical activity and serum 25-hydroxyvitamin D levels in the US population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 577–586.

383. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens* 2007; 20: 713–719.
384. Scragg RK, Camargo CA Jr, Simpson RU. Relation of serum 25-hydroxyvitamin D to heart rate and cardiac work (from the National Health and Nutrition Examination Surveys). *Am J Cardiol* 2010; 105: 122–128.
385. Seamans KM, Cashman KD. Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: S1997–S2008.
386. Seamans KM, Hill TR, Wallace JM, Horigan G, Lucey AJ, Barnes MS, Taylor N, Bonham MP, Muldowney S, Duffy EM, et al. Cholecalciferol supplementation throughout winter does not affect markers of bone turnover in healthy young and elderly adults. *J Nutr* 2010; 140: 454–460.
387. Seo JA, Cho H, Eun CR, Yoo HJ, Kim SG, Choi KM, Baik SH, Choi DS, Park MH, Han C, et al. Association between visceral obesity and sarcopenia and vitamin D deficiency in older Koreans: the Ansan Geriatric Study. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 700–706.
388. Sergeev IN. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ induces Ca²⁺-mediated apoptosis in adipocytes via activation of calpain and caspase-12. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 384: 18–21.
389. Sette S, Le Donne C, Piccinelli R, Arcella D, Turrini A, Leclercq C. The third Italian National Food Consumption Survey, INRAN-SCAI 2005-06-part 1: nutrient intakes in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21: 922–932.
390. Shankar K, Liu X, Singhal R, Chen JR, Nagarajan S, Badger TM, Ronis MJ. Chronic ethanol consumption leads to disruption of vitamin D₃ homeostasis associated with induction of renal 1,25-dihydroxyvitamin D₃-24-hydroxylase (CYP24A1). *Endocrinology* 2008; 149: 1748–1756.
391. Shea MK, Houston DK, Tooze JA, Davis CC, Johnson MA, Hausman DB, Cauley JA, Bauer DC, Tyllavsky F, Harris TB, et al. Correlates and prevalence of insufficient 25-hydroxyvitamin D status in black and white older adults: the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 1165–1174.
392. Shi H, Norman AW, Okamura WH, Sen A, Zemel MB. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action. *FASEB J* 2001; 15: 2751–2753.
393. Shirazi L, Almquist M, Malm J, Wirfält E, Manjer J. Determinants of serum levels of vitamin D: a study of life-style, menopausal status, dietary intake, serum calcium, and PTH. *BMC Womens Health* 2013; 13: 33.
394. Shoben AB, Kestenbaum B, Levin G, Hoofnagle AN, Psaty BM, Siscovick DS, de Boer IH. Seasonal variation in 25-hydroxyvitamin D concentrations in the cardiovascular health study. *Am J Epidemiol* 2011; 174: 1363–1372.
395. Snellman G, Byberg L, Lemming EW, Melhus H, Gedeberg R, Mallmin H, Wolk A, Michaëlsson K. Long-term dietary vitamin D intake and risk of fracture and osteoporosis: a longitudinal cohort study of Swedish middle-aged and elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 781–790.

396. Sneve M, Figenschau Y, Jorde R. Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 675–684.
397. Snijder MB, Lips P, Seidell JC, Visser M, Deeg DJH, Dekker JM, van Dam RM. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women. *J Intern Med* 2007; 261: 558–565.
398. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Deeg DJH, Dekker JM, Bouter LM, Seidell JC, Lips P. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4119–4123.
399. Sohl E, de Jongh RT, Heymans MW, van Schoor NM, Lips P. Thresholds for serum 25(OH)D concentrations with respect to different outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2015a; 100: 2480–2488.
400. Sohl E, de Jongh RT, Swart KM, Enneman AW, van Wijngaarden JP, van Dijk SC, Ham AC, van der Zwaluw NL, Brouwer-Brolsma EM, van der Velde N, et al. The association between vitamin D status and parameters for bone density and quality is modified by body mass index. *Calcif Tissue Int* 2015b; 96: 113–122.
401. Sohl E, van Schoor NM, de Jongh RT, de Vries OJ, Lips P. The impact of medication on vitamin D status in older individuals. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 477–485.
402. Somjen D, Weisman Y, Kohen F, Gayer B, Limor R, Sharon O, Jaccard N, Knoll E, Stern N. 25-Hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation* 2005; 111: 1666–1671.
403. Song Q, Sergeev IN. Calcium and vitamin D in obesity. *Nutr Res Rev* 2012; 25: 130–141.
404. St-Arnaud R. Cyp24A1: structure, function, and physiological role. In: *Vitamin D* edited by Feldman D, Pike JW, Adams JS. Volume 1, third edition, Academic Press, USA, 2011; S. 43–56.
405. Statistisches Bundesamt (Hrsg.). Bevölkerung Deutschlands bis 2060. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Wiesbaden, 2015. Internet: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204159004.pdf?__blob=publicationFile (abgerufen September 2015).
406. Statistisches Bundesamt (Hrsg.). Krankheitskosten – Fachserie 12, Reihe 7.2, 2002–2008. Wiesbaden, 2010. Internet: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankheitskosten/Krankheitskosten2120720089004.pdf?__blob=publicationFile (abgerufen Oktober 2015).
407. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005; 294: 2336–2341.
408. Stewart JW, Alekel DL, Ritland LM, Van Loan M, Gertz E, Genschel U. Serum 25-hydroxyvitamin D is related to indicators of overall physical fitness in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16: 1093–1101.

409. Sulistyoningrum DC, Gasevic D, Green TJ, Lear SA, Devlin AM. Adiposity and the relationship between vitamin D and blood pressure. *Metabolism* 2013; 62: 1795–1802.
410. Sun X, Zemel MB. Role of uncoupling protein 2 (UCP2) expression and $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ in modulating adipocyte apoptosis. *FASEB J* 2004; 18: 1430–1432.
411. Suzuki T, Kwon J, Kim H, Shimada H, Yoshida Y, Iwasa H, Yoshida H. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels associated with falls among Japanese community-dwelling elderly. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1309–1317.
412. Talmor Y, Golan E, Benchetrit S, Bernheim J, Klein O, Green J, Rashid G. Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation end products on endothelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: F1059–F1064.
413. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 657–666.
414. Taylor CL, Patterson KY, Roseland JM, Wise SA, Merkel JM, Pehrsson PR, Yetley EA. Including food 25-hydroxyvitamin D in intake estimates may reduce the discrepancy between dietary and serum measures of vitamin D status. *J Nutr* 2014; 144: 654–659.
415. Tetens I, Biloft-Jensen A, Spagner C, Christensen T, Gille MB, Bügel S, Banke Rasmussen L. Intake of micronutrients among Danish adult users and non-users of dietary supplements. *Food Nutr Res* 2011; 55: 7153.
416. Thuesen B, Husemoen L, Fenger M, Jakobsen J, Schwarz P, Toft U, Ovesen L, Jørgensen T, Linneberg A. Determinants of vitamin D status in a general population of Danish adults. *Bone* 2012; 50: 605–610.
417. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Grammer T, Drechsler C, Boehm BO, März W. Independent association between $1,25$ -dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 1354–1360.
418. Touvier M, Deschasaux M, Montourcy M, Sutton A, Charnaux N, Kesse-Guyot E, Assmann KE, Fezeu L, Latino-Martel P, Druesne-Pecollo N, et al. Determinants of vitamin D status in Caucasian adults: influence of sun exposure, dietary intake, sociodemographic, lifestyle, anthropometric, and genetic factors. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 378–388.
419. Tran B, Armstrong BK, McGeechan K, Ebeling PR, English DR, Kimlin MG, Lucas R, van der Pols JC, Venn A, GebSKI V, et al. Predicting vitamin D deficiency in older Australian adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79: 631–640.
420. Trautvetter U, Neef N, Leiterer M, Kiehnopf M, Kratzsch J, Jahreis G. Effect of calcium phosphate and vitamin D₃ supplementation on bone remodelling and metabolism of calcium, phosphorus, magnesium and iron. *Nutr J* 2014; 13: 6.
421. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, Chope G, Hyppönen E, Berry J, Vieth R, et al. Comparison of vitamin D₂ and vitamin D₃ supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 1357–1364.

422. Troesch B, Hoefft B, McBurney M, Eggersdorfer M, Weber P. Dietary surveys indicate vitamin intakes below recommendations are common in representative Western countries. *Br J Nutr* 2012; 13: 1–7.
423. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* 2003; 38: 843–853.
424. Tzotzas T, Papadopoulou FG, Tziomalos K, Karras S, Gastaris K, Perros P, Krassas GE. Rising serum 25-hydroxyvitamin D levels after weight loss in obese women correlate with improvement in insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4251–4257.
425. Vaidya A, Williams JS, Forman JP. The independent association between 25-hydroxyvitamin D and adiponectin and its relation with BMI in two large cohorts: the NHS and the HPFS. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 186–191.
426. Valcour A, Blocki F, Hawkins DM, Rao SD. Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3989–3995.
427. van Ballegooijen AJ, Robinson-Cohen C, Katz R, Criqui M, Budoff M, Li D, Siscovick D, Hoofnagle A, Shea SJ, Burke G, et al. Vitamin D metabolites and bone mineral density: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Bone* 2015; 78: 186–193.
428. van Dam RM, Snijder MB, Dekker JM, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ, Lips P. Potentially modifiable determinants of vitamin D status in an older population in the Netherlands: the Hoorn Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 755–761.
429. van den Heuvel EG, van Schoor N, de Jongh RT, Visser M, Lips P. Cross-sectional study on different characteristics of physical activity as determinants of vitamin D status; inadequate in half of the population. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67: 360–365.
430. van der Wielen RP, Löwik MR, van den Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O, van Staveren WA. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207–210.
431. van Driel M, Koedam M, Buurman CJ, Hewison M, Chiba H, Uitterlinden AG, Pols HA, van Leeuwen JP. Evidence for auto/paracrine actions of vitamin D in bone: 1 α -hydroxylase expression and activity in human bone cells. *FASEB J* 2006; 20: 2417–2419.
432. van Orten-Luiten AC, Janse A, Dhonukshe-Rutten RA, Witkamp RF. The association between drugs frequently used by the elderly and vitamin D blood levels: a review of observational and experimental studies. *Drugs Aging* 2014; 31: 111–123.
433. Vanderschueren D, Pye SR, O'Neill TW, Lee DM, Jans I, Billen J, Gielen E, Laurent M, Claessens F, Adams JE, et al. Active vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D) and bone health in middle-aged and elderly men: the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 995–1005.
434. Vasikaran SD, Chubb SP, Ebeling PR, Jenkins N, Jones GR, Kotowicz MA, Morris HA, Schneider HG, Seibel MJ, Ward G. Harmonised Australian reference intervals for serum PINP and CTX in adults. *Clin Biochem Rev* 2014; 35: 237–242.
435. Vatanparast H, Calvo MS, Green TJ, Whiting SJ. Despite mandatory fortification of staple foods, vitamin D intakes of Canadian children and adults are inadequate. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121: 301–303.

436. Verbraecken J, van de Heyning P, de Backer W, van Gaal L. Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. A comparison study. *Metabolism* 2006; 55: 515–524.
437. Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney Int* 2010; 78: 140–145.
438. Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 185–191.
439. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 26–32.
440. Viljakainen HT, Palssa A, Kärkkäinen M, Jakobsen J, Lamberg-Allardt C. How much vitamin D₃ do the elderly need? *J Am Coll Nutr* 2006; 25: 429–435.
441. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, Cooper JD, Dastani Z, Li R, Houston DK, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med* 2013; 10: e1001383.
442. Vimalaswaran KS, Cavadino A, Berry DJ, Jorde R, Dieffenbach AK, Lu C, Alves AC, Heerspink HJ, Tikkanen E, Eriksson J, et al. Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 719–729.
443. Volkert D, Kreuel K, Heseker H, Stehle P. Energy and nutrient intake of young-old, old-old and very-old elderly in Germany. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 1190–1200.
444. von Eckardstein A, Sibling RA. Possible contributions of lipoproteins and cholesterol to the pathogenesis of diabetes mellitus type 2. *Curr Opin Lipidol* 2011; 22: 26–32.
445. von Mühlen DG, Greendale GA, Garland CF, Wan L, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels and bone mineral density in community-dwelling older women: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1721–1726.
446. Wacker M, Holick MF. Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013; 5: 111–148.
447. Wamberg L, Pedersen SB, Richelsen B, Rejnmark L. The effect of high-dose vitamin D supplementation on calciotropic hormones and bone mineral density in obese subjects with low levels of circulating 25-hydroxyvitamin D: results from a randomized controlled study. *Calcif Tissue Int* 2013; 93: 69–77.
448. Wang H, Xia N, Yang Y, Peng DQ. Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis* 2012; 11: 42.
449. Wang L, Ma J, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM, Sesso HD. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of hypertension in men. *Eur J Nutr* 2013; 52: 1771–1779.
450. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503–511.

451. Waterhouse M, Tran B, Armstrong BK, Baxter C, Ebeling PR, English DR, GebSKI V, Hill C, Kimlin MG, Lucas RM, et al. Environmental, personal, and genetic determinants of response to vitamin D supplementation in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E1332–E1340.
452. Webb AR, DeCosta BR, Holick MF. Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D₃ by causing its photodegradation. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 882–887.
453. Weir JB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol* 1949; 109: 1–9.
454. Wendt C. Veränderungen verschiedener anthropometrischer Parameter sowie der Körperzusammensetzung im Verlauf des Seniorenalters unter Berücksichtigung der körperlichen Aktivität: eine Untersuchung im Rahmen der Gießener Senioren Langzeitstudie (Dissertation). VVB Laufersweiler Verlag, Gießen, 2012.
455. Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, Visser M, Deeg DJ, Smit J, Knol DL, Lips P. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2058–2065.
456. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009; 27: 1948–1954.
457. Witham MD, Price RJ, Struthers AD, Donnan PT, Messow CM, Ford I, McMurdo ME. Cholecalciferol treatment to reduce blood pressure in older patients with isolated systolic hypertension: the VitDISH randomized controlled trial. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 1672–1679.
458. Woitge HW, Seibel MJ, Ziegler R. Comparison of total and bone-specific alkaline phosphatase in patients with nonskeletal disorder or metabolic bone diseases. *Clin Chem* 1996; 42: 1796–1804.
459. Wolden-Kirk H, Overbergh L, Christesen HT, Brusgaard K, Mathieu C. Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 347: 106–120.
460. Wong KE, Kong J, Zhang W, Szeto FL, Ye H, Deb DK, Brady MJ, Li YC. Targeted expression of human vitamin D receptor in adipocytes decreases energy expenditure and induces obesity in mice. *J Biol Chem* 2011; 286: 33804–33810.
461. Wong KE, Szeto FL, Zhang W, Ye H, Kong J, Zhang Z, Sun XJ, Li YC. Involvement of the vitamin D receptor in energy metabolism: regulation of uncoupling proteins. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296: E820–E828.
462. Wood AD, Secombes KR, Thies F, Aucott L, Black AJ, Mavroei A, Simpson WG, Fraser WD, Reid DM, Macdonald HM. Vitamin D₃ supplementation has no effect on conventional cardiovascular risk factors: a parallel-group, double-blind, placebo-controlled RCT. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3557–3568.
463. Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M. Seasonal variation of blood pressure and its relationship to ambient temperature in an elderly population. *J Hypertens* 1993; 11: 1267–1274.
464. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690–693.

465. Wu FY, Liu CS, Liao LN, Li CI, Lin CH, Yang CW, Meng NH, Lin WY, Chang CK, Hsiao JH, et al. Vitamin D receptor variability and physical activity are jointly associated with low handgrip strength and osteoporosis in community-dwelling elderly people in Taiwan: the Taichung Community Health Study for Elders (TCHS-E). *Osteoporos Int* 2014; 25: 1917–1929.
466. Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J, Ruan X, Kroeger PE. Effects of vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2006; 186: 20–28.
467. Yamauchi M, Kaji H, Nawata K, Takaoka S, Yamaguchi T, Sugimoto T. Role of parathyroid hormone in bone fragility of postmenopausal women with vitamin D insufficiency. *Calcif Tissue Int* 2011; 88: 362–369.
468. Zhao G, Ford ES, Li C, Kris-Etherton PM, Etherton TD, Balluz LS. Independent associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with blood pressure among US adults. *J Hypertens* 2010; 28: 1821–1828.
469. Zhen D, Liu L, Guan C, Zhao N, Tang X. High prevalence of vitamin D deficiency among middle-aged and elderly individuals in northwestern China: Its relationship to osteoporosis and lifestyle factors. *Bone* 2015; 71: 1–6.
470. Zhong W, Gu B, Gu Y, Groome LJ, Sun J, Wang Y. Activation of vitamin D receptor promotes VEGF and CuZn-SOD expression in endothelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 140: 56–62.
471. Zhou C, Lu F, Cao K, Xu D, Goltzman D, Miao D. Calcium-independent and 1,25(OH)₂D₃-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1 α -hydroxylase knockout mice. *Kidney Int* 2008; 74: 170–179.
472. Zhou J, Zhao LJ, Watson P, Zhang Q, Lappe JM. The effect of calcium and vitamin D supplementation on obesity in postmenopausal women: secondary analysis for a large-scale, placebo controlled, double-blind, 4-year longitudinal clinical trial. *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7: 62.
473. Zierold C, Mings JA, DeLuca HF. Regulation of 25-hydroxyvitamin D₃-24-hydroxylase mRNA by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and parathyroid hormone. *J Cell Biochem* 2003; 88: 234–237.
474. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, Götting C, Kuhn J, Kleesiek K, Stehle P, Koertke H, Koerfer R. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1321–1327.
475. Zittermann A, Gummert JF, Börgermann J. The role of vitamin D in dyslipidemia and cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* 2011; 17: 933–942.
476. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr* 2005; 94: 483–492.
477. Zittermann A. The estimated benefits of vitamin D for Germany. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 1–8.
478. Zochling J, Sitoh YY, Lau TC, Cameron ID, Cumming RG, Lord SR, Schwarz J, Trube A, March LM, Sambrook PN. Quantitative ultrasound of the calcaneus and falls risk in the institutionalized elderly: sex differences and relationship to vitamin D status. *Osteoporos Int* 2002; 13: 882–887.

12 Anhang

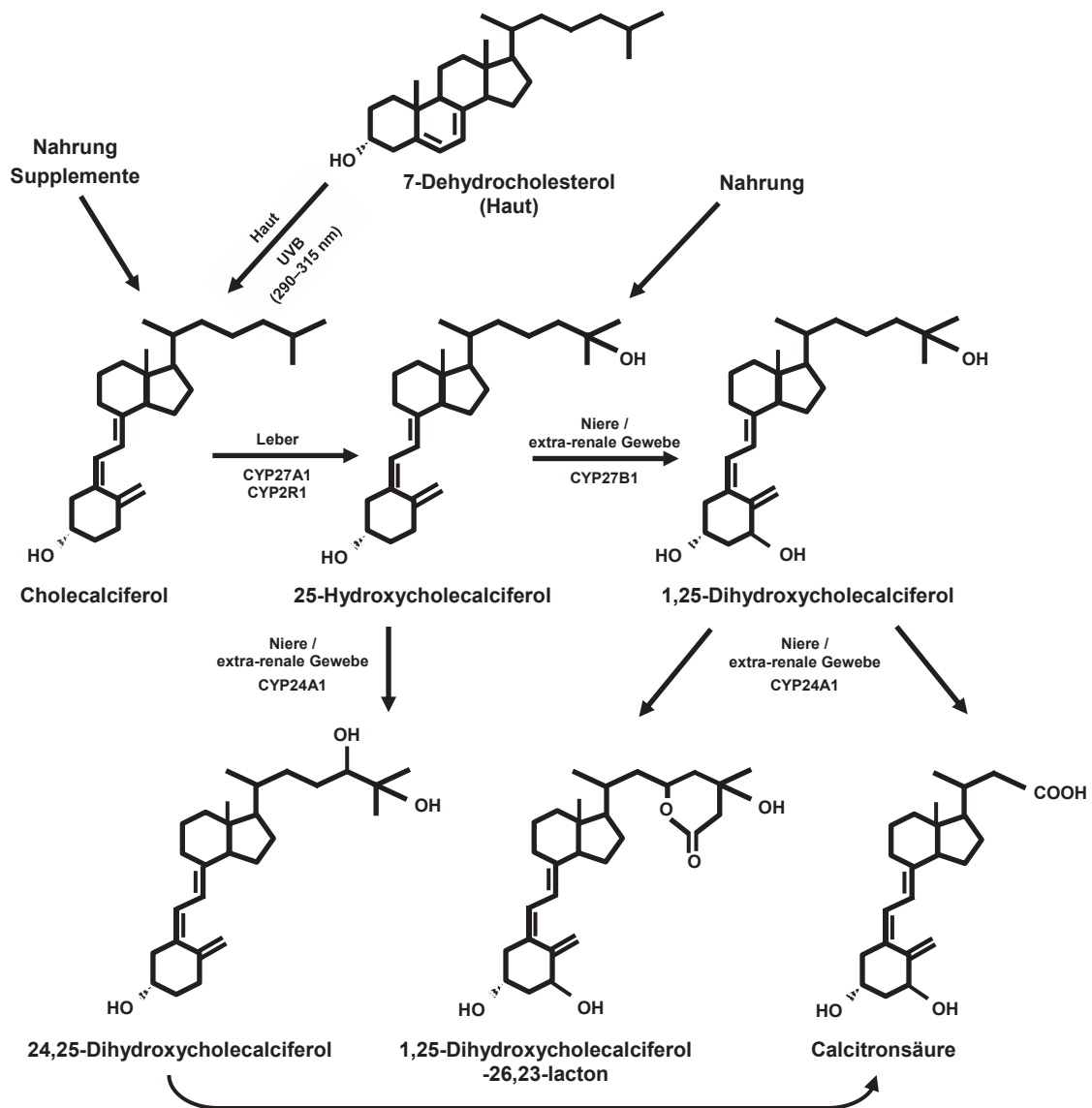


Abb. A12.1: Synthese und Abbau von 25-Hydroxycholecalciferol und 1,25-Dihydroxycholecalciferol.

(eigene Darstellung in Anlehnung an DeLuca 2004, Jones 2008, Jones und Prosser 2011 S. 24, Jones 2014 S. 282, St-Arnaud 2011 S. 43ff, Norman und Henry 2012 S. 201f)

Cholecalciferol kann über mehrere Schritte aus 7-Dehydrocholesterol infolge des Auftreffens von UVB-Strahlung auf die Haut gebildet oder über Nahrung/Supplemente aufgenommen werden. Im Anschluss an die hepatische Hydroxylierung von Cholecalciferol zu 25-Hydroxycholecalciferol mittels der mitochondrialen CYP27A1 bzw. mikrosomalen CYP2R1 erfolgt in der Niere bzw. extra-renalen Geweben über eine weitere Hydroxylierung mittels der CYP27B1 die Bildung von 1,25-Dihydroxycholecalciferol. Während die Hydroxylierung in der Leber keiner strengen Kontrolle unterworfen ist und somit die Umsetzung von Cholecalciferol zu 25-Hydroxycholecalciferol nahezu quantitativ erfolgt, unterliegt die Hydroxylierung in der Niere einem strikten Regulationsmechanismus. Der Abbau sowohl von 25-Hydroxycholecalciferol als auch von 1,25-Dihydroxycholecalciferol wird durch die CYP24A1 bewerkstelligt. Das Hauptabbauprodukt ist die Calcitronsäure, deren Exkretion über die Gallenflüssigkeit erfolgt.

Tab. A12.1: Vitamin-D-Status von Populationen im Überblick.

Referenz	Land Breitengrad	Jahreszeit Assay	Probanden (Anzahl, Alter)	25(OH)D (nmol/L) ^a	Cut-off (nmol/L)	Prävalenz Vitamin-D- Defizit / Insuf- fizienz (%)
Studie 1 *	Deutschland 50°N	Jul.–Sep. ECLIA †	M 67; F 168 66–96 Jahre	M 66 (39–91) F 63 (39–92)	25	M 0 F 0
					50	M 16 F 23
Hintzpeter et al. (2008)	Deutschland k. A.	ganzjährig CLIA	M 1.763 F 2.267 18–79 Jahre	M 45 (31–69) ^b F 45 (31–72) ^b	25	M 16 F 17
					50	M 57 F 58
Klenk et al. (2013)	Deutschland 48°N	ganzjährig ECLIA	M 821; F 597 65–91 Jahre	50 ± 19	50	79 (Mrz.) ^c 16 (Aug.) ^c
Perna et al. (2012)	Deutschland k. A.	ganzjährig CLIA mit/ohne Standardisie- rung gegen LC-MS/MS	F 5.386 50–74 Jahre	Median: 31 (CLIA) Median: 42 (standardisiert)	30	48
					50	80
Rabenberg et al. (2015)	Deutschland 47–54°N	ganzjährig CLIA	M 3.360 F 3.635 18–79 Jahre	M 45 (MW) F 46 (MW)	30	30
					50	62
Studien aus weiteren europäischen Ländern						
Moreno-Reyes et al. (2009)	Belgien k. A.	ganzjährig RIA	M 200; F 200 40–60 Jahre	35 ± 20 33 (20–48) ^b	12,5	5
					25	34
					50	77
Dalgård et al. (2010)	Dänemark 62°N	ganzjährig LC-MS/MS †	M 342; F 327 70–74 Jahre	48 (30–65) ^b M 45 (29–59) ^b F 51 (31–71) ^b	25	19
					50	54
Hirani et al. (2010)	England k. A.	ganzjährig k. A.	M 950 F 1.120 ≥ 65 Jahre	M 53 ± 1 ^d F 48 ± 1 ^d	25	M 8 F 14
					50	M 49 F 58
Kauppi et al. (2009)	Finnland 60–70°N	Aug.–Mrz. RIA	M 2.736 F 3.299 30–97 Jahre	M 45 ± 1 ^d F 45 ± 1 ^d	37,5	(H) M 28 (H) F 31 (W) M 47 (W) F 43
Miettinen et al. (2014)	Finnland k. A.	Okt.–Dez. CLIA	M 1.348 F 1.474 45–74 Jahre	M 58 ± 17 F 57 ± 17	25	M 1 F 1
					50	M 31 F 36

Anhang

Referenz	Land Breitengrad	Jahreszeit Assay	Probanden (Anzahl, Alter)	25(OH)D (nmol/L) ^a	Cut-off (nmol/L)	Prävalenz Vitamin-D- Defizit / Insuf- fizienz (%)
Chapuy et al. (1996)	Frankreich 43–49°N	Winter RIA	F 440 75–90 Jahre	43 ± 25	30	39
Touvier et al. (2015)	Frankreich k. A.	Okt.–Mai ECLIA	M 833; F 995 ≤ 65 Jahre	50 ± 26	25 50	15 58
Papapetrou et al. (2007)	Griechenland 38°N	Winter RIA	M 48; F 231 60–89 Jahre	M 49 ± 23 F 42 ± 19	20 25	11 20
Cashman et al. (2013)	Irland 51–55°N	ganzjährig ELISA	M/F 1.132 18–84 Jahre	57 (29–102) S 66 (MW) W 53 (MW)	30 50	S 3 W 11 S 29 W 55
Hill et al. (2006)	Irland 52°N	Winter ELISA / HPLC	F 95 51–75 Jahre	57 ± 27 Median: 52	25 50	7 48
Steingrims- dottir et al. (2005)	Island 64°N	ganzjährig RIA	M/F 341 50–65 Jahre M/F 245 70–85 Jahre	46 ± 20 52 ± 18	k. A.	k. A.
De Rui et al. (2014)	Italien 45°N	ganzjährig RIA	M 960 F 1.389 ≥ 65 Jahre	M 95 (62–134) ^b F 59 (38–88) ^b	25 50	M 5 F 13 M 11 F 34
Houston et al. (2007)	Italien 43°N	ganzjährig RIA	M 435; F 541 65–102 Jahre	M 58 ± 35 F 43 ± 35	25 50	M 14 F 29 M 51 F 75
Isaia et al. (2003)	Italien k. A.	Winter RIA	F 700 60–80 Jahre	27 ± 25	12,5 30	27 76
Janssen et al. (2013)	Niederlande 52°N	ganzjährig k. A.	M 400; F 402 40–80 Jahre	M 62 ± 25 F 51 ± 19	20 50	M 1 F 2 M 36 F 51
Oosterwerff et al. (2011)	Niederlande k. A.	ganzjährig CPB	M 629; F 657 65–88 Jahre	54 ± 24	25 50	11 48
van Dam et al. (2007)	Niederlande 52°N	ganzjährig CPB	M 271; F 267 60–87 Jahre	S 61 ± 20 W 51 ± 18	25 50	S 2 W 7 S 34 W 51

Anhang

Referenz	Land Breitengrad	Jahreszeit Assay	Probanden (Anzahl, Alter)	25(OH)D (nmol/L) ^a	Cut-off (nmol/L)	Prävalenz Vitamin-D- Defizit / Insuf- fizienz (%)
van den Heuvel et al. (2013)	Niederlande k. A.	ganzjährig CPB	M 610; F 645 ≥ 65 Jahre	M 59 ± 25 F 49 ± 23	50	48
Jorde et al. (2010c)	Norwegen 69°N	ganzjährig ECLIA †	M 4.843 F 5.386 58 ± 13 Jahre	55 ± 18 S 61 ± 18 W 50 ± 17	k. A.	k. A.
Bischof et al. (2006)	Österreich k. A.	ganzjährig RIA	M 97; F 386 15–86 Jahre	53 ± 27	22	13
Macdonald et al. (2008)	Schottland 57°N	ganzjährig HPLC	F 3.113 55 ± 2 Jahre	S 57 ± 21 W 54 ± 23	40 70	S 25 W 34 S 73 W 75
Burgaz et al. (2009)	Schweden 60°N	Jan.–Mrz. Aug.–Sep. EIA	F 100 61–83 Jahre	S 99 ± 29 W 72 ± 23	50	S 2 W 18
Melhus et al. (2010)	Schweden 60°N	ganzjährig HPLC	M 1.194 71 ± 1 Jahre	69 ± 19	25	1
Shirazi et al. (2013)	Schweden k. A.	ganzjährig HPLC †	F 727 41–73 Jahre	S 99 W 86	k. A.	k. A.
Almirall et al. (2010)	Spanien k. A.	Winter RIA	M/F 237 64–93 Jahre	43 ± 19	62	86
Cutillas-Marco et al. (2012)	Spanien 39°N	Sommer CLIA	M 45; F 132 18–84 Jahre	M 61 ± 19 F 59 ± 22	20	5
González-Molero et al. (2011)	Spanien k. A.	ganzjährig ECLIA	M/F 1.262 20–83 Jahre	56 (34–87)	50	S 27 W 37
Bhattoa et al. (2004)	Ungarn 47°N	ganzjährig RIA	F 319 41–91 Jahre	S 50 (13–103) ^e W 49 (13–103) ^e	50	S 46 W 57
Bruyère et al. (2014) ^l	Europa k. A.	k. A. RIA	F 1.984 > 80 Jahre	53 ± 27	50	45
Lee et al. (2009a)	Europa 43–58°N	ganzjährig RIA	M 3.069 40–79 Jahre	62 ± 31 S 85 ± 33 W 50 ± 26	k. A.	k. A.
van der Wielen et al. (1995)	Europa 35–61°N	Winter CPB	M 414; F 410 70–76 Jahre	M 25–59 ^f F 21–48 ^f	30	M 36 F 47
Studien aus nicht-europäischen Ländern						
El Maghraoui et al. (2012)	Afrika 34°N	Jun.–Sep. ECLIA	F 178 50–79 Jahre	39 ± 29	25 50	52 66

Anhang

Referenz	Land Breitengrad	Jahreszeit Assay	Probanden (Anzahl, Alter)	25(OH)D (nmol/L) ^a	Cut-off (nmol/L)	Prävalenz Vitamin-D- Defizit / Insuf- fizienz (%)
Daly et al. (2012)	Australien 12–43°S	Feb.–Dez. CLIA	M 5.040 F 6.178 25–95 Jahre	63 ± 25 Median: 60	25	M 3 F 6
					50	M 22 F 39
Hirani et al. (2013)	Australien 34°S	ganzjährig RIA	M 1.659 70–97 Jahre	S 58 ± 20 W 50 ± 21	30	S 5 W 16
					50	S 37 W 55
Tran et al. (2013)	Australien k. A.	Okt.–Mrz. CLIA	M 342; F 301 60–84 Jahre	M 43 ± 14 F 40 ± 13	25	10
					50	75
Saraiva et al. (2005)	Brasilien 23°S	ganzjährig RIA	M/F 214 ≥ 65 Jahre	50 ± 28 S 52 ± 28 W 46 ± 29	25	S 13 W 18
					50	S 33 W 66
Li et al. (2013)	China 25°N	Mrz.–Mai RIA	M 831; F 559 20–83 Jahre	M 59 ± 21 F 53 ± 20	50	M 35 F 48
Lu et al. (2009)	China 31°N + 40°N	Apr.–Jun. RIA	M 1.443 F 1.819 50–70 Jahre	40 ^g	50	69
Zhen et al. (2015)	China 35–38°N	Mai–Sep. EIA	M 2.902 F 7.136 40–75 Jahre	M 45 ± 16 F 39 ± 18	50	M 64 F 80
Agrawal und Sharma (2013)	Indien k. A.	ganzjährig RIA	M 200 50–84 Jahre	47 ± 26	25	25
					50	58
Niafar et al. (2009)	Iran 38°N	Jan.–Apr. CLIA	F 300 53–80 Jahre	35 (17–93) ^b	25	38
					50	61
Rahnavard et al. (2010)	Iran k. A.	Winter ELISA / EIA	M 2.061 19–83 Jahre	k. A.	31	4
					62	43
Saliba et al. (2012)	Israel 31°N	ganzjährig CLIA	M 58.494 F 140.340 ≥ 0 Jahre	M 55 ± 24 F 51 ± 25	25	M 10 F 16
					50	M 45 F 52
Suzuki et al. (2008)	Japan k. A.	Okt.–Nov. k. A.	M 950 F 2.007 65–92 Jahre	M 71 ± 12 F 60 ± 12	50	M 5 F 18

Anhang

Referenz	Land Breitengrad	Jahreszeit Assay	Probanden (Anzahl, Alter)	25(OH)D (nmol/L) ^a	Cut-off (nmol/L)	Prävalenz Vitamin-D- Defizit / Insuf- fizienz (%)
Baraké et al. (2010)	Kanada 46°N	Jan.–Mrz. Jun.–Sep. RIA	M 207; F 197 69–83 Jahre	74 ± 30	37,5	7
Greene- Finestone et al. (2011)	Kanada k. A.	ganzjährig CLIA	M 577 F 1.335 ≥ 35 Jahre	M 70 ± 1 ^d F 71 ± 1 ^d	50	(S) M 6 (S) F 9 (W) M 31 (W) F 26
Bolland et al. (2010)	Neuseeland k. A.	ganzjährig RIA	F 1.471 74 ± 4 Jahre	51 ± 18 ^h	25 50	5 ^h 50 ^h
Luxwolda et al. (2012)	Ostafrika (indigene Völker) 2–4°S	k. A. LC-MS/MS	M/F 60 16–65 Jahre	115 (58–171) ^e	50	0
Ardawi et al. (2012)	Saudi- Arabien 22°N	ganzjährig CLIA	M 834 20–74 Jahre	29 ± 16	25 50	49 88
Han et al. (2014)	Südkorea k. A.	ganzjährig RIA	M 743; F 954 ≥ 20 Jahre	M 53 ± 1 ⁱ F 45 ± 1 ⁱ	50	M 49 F 67
Park et al. (2012) ^{ll}	Südkorea k. A.	ganzjährig CLIA	M 68; F 233 60–84 Jahre	M 51 ± 18 F 39 ± 19	50	77
de Boer et al. (2012)	USA k. A.	ganzjährig HPLC	M 491 F 1.130 ≥ 65 Jahre	66 ± 26 S 74 ± 25 W 56 ± 24	k. A.	k. A.
Jacques et al. (1997)	USA k. A.	ganzjährig CPB	M 290; F 469 67–95 Jahre	M 82 ± 29 F 71 ± 29	25 37,5	M 2 F 4 M 6 F 15
Lappe et al. (2006)	USA 41°N	ganzjährig RIA	F 1.179 ≥ 55 Jahre	71 ± 20 ^h	37,5 50	4 ^h 14 ^h
Orwoll et al. (2009)	USA 32–45°N	ganzjährig LC-MS/MS	M 1.606 65–99 Jahre	63 ± 20	25 50	3 26
Hagenau et al. (2009)	„global“ Metaanalyse	heterogen	M 105 Studien F 277 Studien	M 50 ± 3 ^d F 56 ± 2 ^d	k. A.	k. A.

25(OH)D = 25-Hydroxyvitamin D; °N = nördlicher Breitengrad; ECLIA = *electrochemiluminescence immunoassay*; M = Männer; F = Frauen; k. A. = keine Angaben; CLIA = *chemiluminescence immunoassay*; LC-MS/MS = *liquid chromatography-tandem mass spectrometry*; MW = Mittelwert; RIA = *radioimmunoassay*; H = Herbst; W = Winter; ELISA = *enzyme-linked immunosorbent assay*; S = Sommer; HPLC = *high-performance liquid chromatography*; CPB = *competitive protein-binding assay*; EIA = *enzyme-immunoassay*; °S = südlicher Breitengrad.

- * Die Ergebnisse bezüglich des medianen Vitamin-D-Status basieren auf Studie 1 dieser Arbeit (Jungert et al. 2014). Die Angaben zur geschlechtsspezifischen Prävalenz insuffizienter 25(OH)D₃-Spiegel wurden ergänzt, da diese in Artikel 1 nicht dargelegt sind.
- † Allein die 25(OH)D₃-Konzentration wurde erfasst.
- ‡ Ausschließlich Probandinnen mit Osteopenie bzw. Osteoporose wurden in der Studie von Bruyère et al. (2014) betrachtet.
- ‡ 301 Probanden, die im Zeitraum von 2008 bis 2010 an zwei oder drei Messungen der 25(OH)D-Konzentration teilnahmen, wurden in der Studie von Park et al. (2012) berücksichtigt.
- ^a 25(OH)D-Konzentrationen in ng/mL bzw. µg/L wurden in nmol/L umgerechnet (multipliziert mit dem Faktor 2,496), um den Studienvergleich zu erleichtern; Werte repräsentieren den Median (5.–95. Perzentile) bzw. Mittelwert ± Standardabweichung, sofern keine anderweitige Kennzeichnung erfolgt.
- ^b Median (Interquartil-range).
- ^c Die Angaben zur Vitamin-D-Insuffizienz in der Studie von Klenk et al. (2013) wurden um Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index adjustiert.
- ^d Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes.
- ^e Mittelwert (range).
- ^f Angegeben sind die Mittelwerte der Länder mit dem niedrigsten und höchsten Vitamin-D-Status.
- ^g Geometrisches Mittel.
- ^h Saisonbereinigt.
- ⁱ Gewichteter Mittelwert ± Standardfehler.

Die Sortierung der Tabelle basiert auf dem folgenden Vorgehen: Zunächst werden neben den Ergebnissen der Studie 1 Untersuchungen aus Deutschland vorgestellt, gefolgt von Studien aus Europa und nicht-europäischen Ländern. Die jeweiligen Abschnitte sind alphabetisch nach Ländern sortiert.

Die Autorin dieser Arbeit gibt zu bedenken, dass die in den Studien angegebenen Jahreszeiten in Bezug auf die Kalendermonate nicht einheitlich definiert sind und dass die Messungen der 25(OH)D-Konzentration häufig in unterschiedlichen Jahren erfolgten.

Tab. A12.2: Querschnittsassoziationen zwischen dem 25(OH)D-Spiegel und verschiedenen Knochenstatusparametern.

Referenz Studien-lokalisierung	Probanden (Anzahl, Alter, 25(OH)D ^a) Knochenmessgerät	Berücksichtigte Cofaktoren ggf. Bemerkungen	Knochenstatusparameter ^b						
			BUA	SOS	SI	P1NP	ALP	BMD (g/cm ²) oder BMC (g)	
Studie 4* Deutschland	M 54; F 134 66–96 Jahre M 66 nmol/L F 62 nmol/L QUS Lunar	Monat der Blutentnahme, Alter, fettfreie Masse, Einnahme von Vitamin-D-/Calcium-Supplementen und/oder Osteoporosemedikamenten, PTH	M	M	M	M	M	M	
Arabi et al. (2006) Libanon	M 157; F 286 65–85 Jahre M 28 nmol/L F 24 nmol/L DXA Hologic	Alter, Körpergröße, Magermasse, PTH Bemerkung: Probanden ohne Erkrankung / Medikation, die mit dem Knochenmetabolismus interferiert							Hüfte, LWS, Femurhals, Radius, tb BMC Trochanter M ↑ F —
Ardawi et al. (2012) Saudi-Arabien	M 834 20–74 Jahre 29 ± 16 nmol/L DXA Lunar	ohne Adjustierung Bemerkung: Probanden ohne Erkrankung / Medikation, die mit dem Knochenmetabolismus interferiert; Korrelationsanalyse				↑			LWS r = 0,14 Femurhals r = 0,16 ↑
Bolland et al. (2006) Neuseeland	F 116 46–89 Jahre 54 ± 22 nmol/L DXA Lunar	ohne Adjustierung Bemerkung: postmenopausale Frauen ohne Erkrankung / Medikation, die mit dem Calciummetabolismus interferiert, inklusive Calciumsupplementation > 500 mg/d; Korrelationsanalyse							Femurhals, tb BMD, tb BMC — LWS r = 0,19 ↑

Anhang

Referenz Studien-lokalisierung	Probanden (Anzahl, Alter, 25(OH)D ^a) Knochenmessgerät	Berücksichtigte Cofaktoren ggf. Bemerkungen	Knochenstatusparameter ^b					
			BUA	SOS	SI	P1NP	ALP	BMD (g/cm ²) oder BMC (g)
Chin et al. (2014) Malaysia	M 383 ≥ 20 Jahre 25(OH)D: k. A. QUS Furuno Electric	Alter, Ethnie, BMI Bemerkung: Probanden ohne Erkrankung / Medikation, die mit dem Knochenmetabolismus interferiert, inklusive Vitamin-D- und Calcium-Supplementation	—	—	—	—	—	—
Garnero et al. (2007) Frankreich	F 669 50–80 Jahre 25(OH)D: k. A. DXA Hologic	Alter Bemerkung: postmenopausale Frauen	—	—	—	—	—	Hüfte, Femurhals, Trochanter, Radius
Hannan et al. (2008) USA	M 421 ^d 30–79 Jahre 93 ± 35 nmol/L DXA Hologic	Alter, Körpermasse, Körpergröße Bemerkung: partiale Korrelationsanalyse	—	—	—	—	—	LWS $r = 0,12$ Hüfte $r = 0,11$ Trochanter $r = 0,13$ Femurhals $r = 0,12$ ultradistaler Radius $r = 0,14$ ↑ distaler Radius
Ilich et al. (2003) USA	F 136 57–89 Jahre 53 ± 13 nmol/L DXA Lunar	ohne Adjustierung Bemerkung: postmenopausale Frauen ohne Erkrankung / Medikation, die mit dem Knochenmetabolismus interferiert; Korrelationsanalyse	—	—	—	—	—	LWS, Femur, Unterarm, Hand
Jesudason et al. (2002) Australien	F 486 35–84 Jahre 63 ± 25 nmol/L	Alter Bemerkung: postmenopausale Frauen ohne Erkrankung / Medikation, die mit dem Knochenmetabolismus interferiert, inklusive Vitamin-D-Supplementation	—	—	—	—	—	↓ $\beta = -0,16$

Anhang

Referenz Studien-lokalisierung	Probanden (Anzahl, Alter, 25(OH)D ^a) Knochenmessgerät	Berücksichtigte Cofaktoren ggf. Bemerkungen	Knochenstatusparameter ^b						
			BUA	SOS	SI	P1NP	ALP	BMD (g/cm ²) oder BMC (g)	
Joo et al. (2013) Südkorea	M 2.095; F 2.567 ≥ 50 Jahre 48 nmol/L (MW) DXA Hologic	Alter, Geschlecht, BMI, eGFR, Rauchen, Outdoor-Beruf, körperliche Aktivität, Jahreszeit, Calciumzufuhr Bemerkung: Probanden ohne Krebsdiagnose, PTH-Spiegel > 300 pg/mL, Einnahme von Vitamin-/Mineralsupplementen und Osteoporose-medikamenten; 25(OH)D als kategorische Variable betrachtet							LWS — Femurhals ↑
Kauppi et al. (2009) Finnland	M 2.736; F 3.299 30–97 Jahre 45 ± 1 nmol/L ^e QUS Hologic	Alter, Körpermasse, Körpergröße, Alkoholkonsum, Rauchen, körperliche Aktivität, Status der Menopause Bemerkung: Kollektiv setzte sich aus institutionalisierten und nicht-institutionalisierten Probanden zusammen	M ↑	M ↑					
Krieg et al. (1998) Schweiz	M 103; F 246 M 60–96 Jahre F 64–98 Jahre M 27 ± 21 nmol/L F 23 ± 19 nmol/L QUS Lunar	ohne Adjustierung Bemerkung: institutionalisierte Probanden ohne primären Hyperparathyreoidismus bzw. Medikation, die mit dem Knochenmetabolismus interferiert, inklusive Vitamin-D- und Calcium-Supplementation; Spearman-Korrelationsanalyse	M ↑	M —					M — F ↑ $r_s = 0,29$
Kuchuk et al. (2009) Niederlande	M 643; F 676 65–88 Jahre 53 ± 24 nmol/L QUS McCue Ultrasonics; DXA Hologic	Alter, Geschlecht, Jahreszeit, Bildungsgrad, Wohnort, BMI, Anzahl chronischer Erkrankungen, Serumkreatinin, Rauchen Bemerkung: 25(OH)D als kategorische Variable betrachtet	—	—					tb BMC, LWS, Hüfte, Trochanter ↑ _r Femurhals — (n = 490)
Macdonald et al. (2008) Schottland	F 3.113 55 ± 2 Jahre 54 ± 22 nmol/L DXA Norland	Alter, Körpermasse, Körpergröße, Rauchen, körperliche Aktivität, Status der Menopause/HRT, sozioökonomischer Status Bemerkung: Frauen im frühen postmenopausalen Stadium							↓ (n = 2.430) LWS, Femurhals ↑ (n = 2.562)

Anhang

Referenz Studien-lokalisierung	Probanden (Anzahl, Alter, 25(OH)D ^a) Knochenmessgerät	Berücksichtigte Cofaktoren ggf. Bemerkungen	Knochenstatusparameter ^b						
			BUA	SOS	SI	P1NP	ALP	BMD (g/cm ²) oder BMC (g)	
Malavolta et al. (2005) Italien	F 156 63 ± 8 Jahre 25(OH)D: k. A. DXA Norland	ohne Adjustierung Bemerkung: postmenopausale Frauen ohne Erkrankung / Medikation, die mit dem Knochenmetabolismus interferiert, inklusive Vitamin-D- und Calcium-Supplementation; Korrelationsanalyse						LWS r = 0,33 Femurhals r = 0,33 ↑	
Martinez et al. (2009) Spanien	F 1.080 44–93 Jahre 57 ± 23 nmol/L	Körpermasse Bemerkung: postmenopausale Frauen ohne Erkrankung / Medikation, die mit dem Knochenmetabolismus interferiert; 25(OH)D als dichotome Variable betrachtet (≤ vs. > 75 nmol/L)				—			
Manwaha et al. (2011) Indien	M 792; F 808 > 50 Jahre 25(OH)D: k. A. DXA Lunar; pDXA Osteosys Corp	ohne Adjustierung Bemerkung: Probanden ohne Einnahme von Medikamenten, die mit dem Knochenmetabolismus interferieren						Unterarm, LWS, Femur, Calcaneus —	
Mezquita-Raya et al. (2001) Spanien	F 161 61 ± 7 Jahre 47 ± 21 nmol/L DXA Hologic	BMI, postmenopausale Jahre, Calciumzufuhr, PTH Bemerkung: postmenopausale Frauen ohne Erkrankung / Medikation, die mit dem Knochenmetabolismus interferiert, inklusive Vitamin-D- und Calcium-Supplementation; partielle Korrelationsanalyse						LWS r = 0,32 Femurhals r = 0,16 ↑	
Napoli et al. (2014) Italien	F 274 48–65 Jahre 65 ± 25 nmol/L DXA Lunar	ohne Adjustierung Bemerkung: postmenopausale Frauen ohne Hyperparathyreoidismus, sekundäre Osteoporose, Osteoporosebehandlung, Calcium- oder Vitamin-D-Supplementation; 25(OH)D Cut-off-Werte betrachtet					↓ ^c	T-Score von LWS und Femurhals ↑	

Anhang

Referenz Studien-lokalisierung	Probanden (Anzahl, Alter, 25(OH)D ^a) Knochenmessgerät	Berücksichtigte Cofaktoren ggf. Bemerkungen	Knochenstatusparameter ^b						
			BUA	SOS	SI	P1NP	ALP	BMD (g/cm ²) oder BMC (g)	
Olmos et al. (2010) Spanien	M 660 50–92 Jahre 60 ± 20 nmol/L	ohne Adjustierung Bemerkung: Probanden ohne Erkrankung / Medikation, die mit dem Knochenmetabolismus interferiert; 25(OH)D als dichotome Variable betrachtet (\leq vs. $>$ 75 nmol/L)							
Olmos et al. (2016) Spanien	M 657; F 1.154 44–93 Jahre 56 ± 20 nmol/L DXA Hologic	Alter, Geschlecht, Jahreszeit, BMI, Bildungsgrad, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, Rauchen, Anzahl chronischer Erkrankungen, Serumkreatinin Bemerkung: Probanden ohne Erkrankung / Medikation, die mit dem Knochenmetabolismus interferiert, inklusive Vitamin-D- und Calcium-Supplementation; Vergleich des niedrigsten und höchsten 25(OH)D-Quartils							LWS — Hüfte, Femurhals ↑
Saquib et al. (2006) USA	M 414 45–95 Jahre 109 ± 34 nmol/L DXA Hologic	Alter, BMI, Rauchen, Alkoholkonsum, Vitamin-D- und Calcium-Supplemente, PTH							LWS $\beta = 0,15$ Hüfte $\beta = 0,12$ ↑ (n = 402) ^g
van Ballegooijen et al. (2015) USA	M 378; F 336 ^d 63 ± 10 Jahre 75 ± 25 nmol/L CT General Electric Medical Systems	Alter, Geschlecht, BMI, eGFR, Studienstandort, Untersuchungszeitpunkt, Ethnie, Bildungsgrad, Rauchen, körperliche Aktivität, Östrogeneinnahme Bemerkung: Probanden ohne Corticoideinnahme bzw. PTH-Spiegel $>$ 200 pg/mL; 25(OH)D als kategorische Variable betrachtet							LWS ↑
Vander-schueren et al. (2013) Europa	M 2.783 40–79 Jahre 61 ± 31 nmol/L QUS und DXA Hologic	Alter, Studiencenter, Körpermasse, Körpergröße, körperliche Aktivität, Rauchen, Alkoholkonsum, Jahreszeit	↑	↑					LWS, Hüfte ↑

Anhang

Referenz Studien-lokalisierung	Probanden (Anzahl, Alter, 25(OH)D ^a) Knochenmessgerät	Berücksichtigte Cofaktoren ggf. Bemerkungen	Knochenstatusparameter ^b						
			BUA	SOS	SI	P1NP	ALP	BMD (g/cm ²) oder BMC (g)	
von Mühlen et al. (2005) USA	F 615 50–97 Jahre 102 ± 35 nmol/L DXA Hologic	Alter, BMI, HRT, Alkoholkonsum, Thiazideinnahme, Vitamin-D- und Calcium-Supplemente, Jahreszeit, Kreatininclearance, körperliche Aktivität, Schilddrüsenhormone, Rauchen, PTH Bemerkung: postmenopausale Frauen							Hüfte ↑
Yamauchi et al. (2011) Japan	F 202 63 ± 7 Jahre 41 ± 11 nmol/L DXA Hologic	Alter, postmenopausale Jahre, BMI, Serumkonzentrationen von Calcium, Phosphor, Kreatinin und PTH Bemerkung: postmenopausale Frauen ohne Erkrankung / Medikation, die mit dem Knochenmetabolismus interferiert, inklusive Vitamin-D- und Calcium-Supplementation; 25(OH)D als abhängige Variable betrachtet							LWS β = 0,19 Femurhals β = 0,17 ↑
Zhen et al. (2015) China	M 2.902; F 7.136 40–75 Jahre 41 ± 17 nmol/L QUS Hologic	Geschlecht, Alter, BMI, TU, TAG, HDL-C, LDL-C, TC, Blutdruck, körperliche Aktivität, Rauchen, Alkohol-, Tee- und Kaffeeconsum, Diabetes Typ 2, Hypertonie, CHD, Schlaganfall, Sonnenlichtexposition, Calcium- und Phosphorkonzentration im Blut und Urin Bemerkung: 25(OH)D als dichotome Variable betrachtet (< vs. ≥ 50 nmol/L)							Calcaneus —
Zochling et al. (2002) Australien	M 294; F 899 65–104 Jahre 20 ± 15 nmol/L QUS McCue Ultrasonics; QUS Metra Biosystems	ohne Adjustierung Bemerkung: institutionalisierte Probanden	M	M					

25(OH)D = 25-Hydroxyvitamin D; BUA = Breitbandultraschallabschwächung; SOS = Schallgeschwindigkeit; SI = Steifigkeitsindex; P1NP = Prokollagen Typ 1 N-terminales Propeptid; ALP = alkalische Phosphatase; BMD = *bone mineral density*; BMC = *bone mineral content*; M = Männer; F = Frauen; QUS = quantitative Ultrasonometrie; PTH = Parathormon; — = nicht signifikant; ↓ = signifikant negative Assoziation; β = standardisierter Regressionskoeffizient; DXA = *dual-energy X-ray absorptiometry*; LWS = Lendenwirbelsäule; tb = *total body*; ↑ = signifikant positive Assoziation; r = Korrelationskoeffizient nach Pearson; k. A. = keine Angaben; BMI = Body-Mass-Index; n = Stichprobenumfang; MW = Mittelwert;

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; r_s = Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman; HRT = Hormonersatztherapie; pDXA = *periphere dual-energy X-ray absorptiometry*; CT = Computertomografie; TU = Taillenumfang; TAG = Triacylglycerol; HDL-C = *high-density lipoprotein cholesterol*; LDL-C = *low-density lipoprotein cholesterol*; TC = Gesamtcholesterin; CHD = koronare Herzerkrankung.

* Die Ergebnisse basieren auf Studie 4 der vorliegenden Arbeit (Jungert und Neuhäuser-Berthold 2016). Folgende Variablen wurden zuvor mittels geschlechtsadjustierter linearer Regressionsanalyse als potenzielle Confounder geprüft: Alter, Monat der Blutentnahme, Körpermasse, BMI, absolute fettfreie Masse, absolute Fettmasse, relative Fettmasse, eGFR, Proteinzufuhr, Vitamin-D-Zufuhr, Calcium/Phosphor-Quotient der Nahrung, Alkoholkonsum, Aufenthaltsdauer im Freien, körperliche Aktivität, Rauchverhalten, Einnahme von Vitamin-D-/Calcium-Supplementen und/oder Osteoporosemedikamenten, HRT und die Konzentrationen an Cortisol, Thyreoidea-stimulierendem Hormon, 17 β -Estradiol, Testosteron, luteinisierendem Hormon und Follikel-stimulierendem Hormon. Die Variablen, die signifikant mit den Knochenstatusparametern assoziiert waren, wurden neben PTH als Confounder in die multiplen linearen Regressionsanalysen integriert. Nach Ausschluss einer Probandin mit einer auffällig hohen P1NP-Konzentration (135 μ g/L) war die Assoziation zwischen 25(OH)D₃ und P1NP bei den Frauen signifikant (β = -0,20).

- a Das Alter und die 25(OH)D-Konzentration sind als Spannweite, Median bzw. Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben, sofern keine anderweitige Kennzeichnung erfolgt.
 - b Gesetzt dem Fall, dass Korrelationsanalysen oder lineare Regressionsanalysen durchgeführt wurden und die entsprechenden Korrelations- bzw. standardisierten Regressionskoeffizienten angegeben wurden, so sind diese im Falle signifikanter Assoziationen genannt.
 - c In den Studien von Garnero et al. (2007) und Napoli et al. (2014) wurde das knochenspezifische Isoenzym der ALP erfasst.
 - d Die Angaben beziehen sich auf die heilhäufigen Probanden in den Studienkollektiven von Hannan et al. (2008) und van Ballegooijen et al. (2015), um den Vergleich mit Probanden der GISELA Studie zu erleichtern.
 - e Die 25(OH)D-Konzentration ist als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes angegeben.
 - f Kuchuk et al. (2009) konnten ausschließlich beim Vergleich von vitamin-D-defizitären Probanden (25(OH)D < 25 nmol/L) mit Probanden, die einen Status > 75 nmol/L aufwiesen, signifikante Unterschiede bei den entsprechenden Messparametern nachweisen.
 - g Die Ergebnisse der multiplen Regressionsanalysen von Saquib et al. (2006) basieren auf 402 Probanden aufgrund des Ausschlusses von zwölf Ausreißern bezogen auf die 25(OH)D- und PTH-Konzentrationen.
 - h Zochling et al. (2002) betrachteten die Variable „*velocity of sound*“.
- Der Passus „Probanden ohne Erkrankung / Medikation, die mit dem Knochenmetabolismus interferiert“ umfasst je nach Studie teils unterschiedliche Erkrankungen und Medikamente. Diesbezügliche Informationen können aus den Artikeln entnommen werden.

Tab. A12.3: Querschnittsassoziationen zwischen dem 25(OH)D-Spiegel und Parametern der Anthropometrie und Körperzusammensetzung.

Referenz Studien-lokalisierung	Probanden (Anzahl, Alter, BMI, 25(OH)D) ^a	Berücksichtigte Cofaktoren ggf. Bemerkungen	Anthropometrie und Körperzusammensetzung ^b					
			KM	BMI	TU	WHR	abs. FM	% FM
Studie 2 * Deutschland	M 49; F 113 66–96 Jahre M 26 kg/m ² F 27 kg/m ² M 66 nmol/L F 63 nmol/L	Monat der Blutentnahme, körperliche Aktivität, Aufenthaltsdauer im Freien, Rauchen, Haushaltsnettoeinkommen, Vitamin-D-Supplemente, PTH						M — F ⇓ β = -0,21
Arunabh et al. (2003) USA	F 410 20–80 Jahre 24 ± 3 kg/m ² 54 ± 35 nmol/L	Ethnie, Alter, Jahreszeit, Vitamin-D-Zufuhr Bemerkung: partielle Korrelationsanalyse	—	—				⇓ r = -0,13
Bolland et al. (2006) Neuseeland	F 116 46–89 Jahre BMI: k. A. 54 ± 22 nmol/L	ohne Adjustierung Bemerkung: Korrelationsanalyse	—					⇓ r = -0,18
Bolland et al. (2010) Neuseeland	F 1.471 > 55 Jahre BMI: k. A. 51 ± 19 nmol/L	Jahreszeit Bemerkung: Baseline-Analyse; Probandinnen ohne Vitamin-D-Supplementation > 1.000 IE/d; 25(OH)D als dichotome Variable betrachtet (< vs. ≥ 50 nmol/L)			⇓			⇓ ⇓
Brock et al. (2010) USA	M 1.357; F 1.264 55–74 Jahre M 27 ± 4 kg/m ² F 27 ± 6 kg/m ² M 61 nmol/L (MW) F 65 nmol/L (MW)	Alter, Jahreszeit, Ethnie, HRT, körperliche Aktivität, Rauchen, Studiencenter, Labor, Zufuhr von Energie, Calcium und Vitamin D, Milchzufuhr, Bildungsgrad Bemerkung: ausschließlich kategoriale Variablen betrachtet					M ⇓ F ⇓	

Anhang

Referenz Studien-lokalisierung	Probanden (Anzahl, Alter, BMI, 25(OH)D) ^a	Berücksichtigte Cofaktoren ggf. Bemerkungen	Anthropometrie und Körperzusammensetzung ^b				
			KM	BMI	TU	WHR	abs. FM % FM
Brouwer-Brolsma et al. (2015) Niederlande	M/F 185 ≥ 65 Jahre BMI: k. A. 25(OH)D: k. A.	Geschlecht, Alter, Höhensonne, Genetik, Bildungsgrad, Rauchen, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, Kleidungsgewohnheiten, Verwendung von Sonnencreme, täglicher Aufenthalt im Freien im Sommer, täglicher Aufenthalt im Freien in den letzten zwei Wochen, Sommerurlaub in den letzten drei Wochen, subjektiver Gesundheitszustand, Vitamin-D-Zufuhr		↓ $\beta = -0,21$			
Chacko et al. (2011) USA	F 292 50–79 Jahre 29 ± 6 kg/m ² 47 nmol/L	Alter, Ethnie, Monat der Blutentnahme, geografische Lage, Status in Fall-Kontroll-Studie, Rauchen, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, Historie kardiovaskulärer Risikofaktoren Bemerkung: Daten von drei eingebetteten Fall-Kontroll-Studien; Effekt von 25(OH)D auf BMI, TU und WHR untersucht		↓	↓	↓	
Cheng et al. (2010) USA	M/F 3.890 40 ± 9 Jahre 27 ± 5 kg/m ² 93 ± 36 nmol/L	Geschlecht, Alter, Jahreszeit, Rauchen, körperliche Aktivität, Vitamin-D-Zufuhr, TAG, HDL-C, systolischer Blutdruck, Antihypertensiva, Nüchternnglucose, Insulin, Proinsulin, HOMA-IR, TU bzw. BMI		—	↓		
Cutillas-Marco et al. (2012) Spanien	M/F 177 18–84 Jahre BMI: k. A. 60 ± 21 nmol/L	Geschlecht, Alter, Menopause, Hauttyp, Rauchen, Verwendung von Sonnencreme, Sonnenlichtexposition, Vitamin-D-Zufuhr, Vitamin-D-Supplemente, PTH Bemerkung: Assoziation zwischen 25(OH)D-Status (< vs. > 75 nmol/L) und Vorliegen eines BMI > 30 kg/m ² untersucht; ausschließlich kategorische Variablen betrachtet		—			
Forsythe et al. (2012) Irland	M/F 109 ≥ 64 Jahre ca. 29 kg/m ² 25(OH)D: k. A.	Geschlecht und Rekrutierungscenter Bemerkung: Baseline-Analyse; Probanden ohne Vitamin-D-Supplemente; partielle Korrelationsanalyse		↓ $r = -0,33$	↓ $r = -0,36$	↓ $r = -0,33$	↓ $r = -0,30$

Anhang

Referenz Studien-lokalisierung	Probanden (Anzahl, Alter, BMI, 25(OH)D) ^a	Berücksichtigte Cofaktoren ggf. Bemerkungen	Anthropometrie und Körperzusammensetzung ^b					
			KM	BMI	TU	WHR	abs. FM	% FM
Han et al. (2014) Südkorea	M 743; F 954 ≥ 20 Jahre 24 kg/m ² 49 nmol/L	Geschlecht, Alter, Jahreszeit, Wohnregion, Rauchen, eGFR, Vitamin-D-Supplemente, Zufuhr von Energie, Fett und Protein, TAG, HDL-C, PTH Bemerkung: geschlechtsadjustiert trotz geschlechtsspezifischer Analysen		M — F —	M — F —			M ⇓ F ⇓
Harris und Dawson-Hughes (2007) USA	M/F 381 71 ± 5 Jahre BMI: k. A. 25(OH)D: k. A.	Geschlecht, Alter, Jahreszeit, Vitamin-D-Zufuhr, Verwendung von Sonnencreme, Aufenthalt im Freien, Anteil der exponierten Hautoberfläche Bemerkung: Probanden ohne Vitamin-D-Supplemente; %FM-Quartile untersucht						⇓
Hill et al. (2006) Irland	F 95 51–75 Jahre 27 ± 5 kg/m ² 57 ± 27 nmol/L	Alter, Zufuhr von Vitamin D und Calcium, Vitamin-D-Supplemente, Rauchen, Meiden von Sonnenlicht während der Sommerzeit, Sommerurlaub in den letzten drei Monaten		⇓				⇓ β = -0,24
Hintzpetet et al. (2008) Deutschland	M 1.749; F 2.250 18–79 Jahre BMI: k. A. 45 nmol/L	Alter, Jahreszeit, körperliche Aktivität, Tageszeit der Blutentnahme, Vitamin-D-Zufuhr, Vitamin-D-Supplemente, Outdoor-Arbeiten, Familienstand, HRT		M — F —				
Hirani et al. (2010) England	M/F 2.070 ≥ 65 Jahre BMI: k. A. M 53 nmol/L (MW) F 49 nmol/L (MW)	Geschlecht, Alter, Jahreszeit, Region, Ethnie, Vitamin-D-Supplemente, Rauchen, subjektiver Gesundheitszustand, chronische Erkrankung Bemerkung: 25(OH)D als dichotome Variable (< vs. ≥ 50 nmol/L) betrachtet; ausschließlich kategorische Variablen untersucht		⇓				

Anhang

Referenz-Studien-lokalisierung	Probanden (Anzahl, Alter, BMI, 25(OH)D) ^a	Berücksichtigte Cofaktoren ggf. Bemerkungen	Anthropometrie und Körperzusammensetzung ^b					
			KM	BMI	TU	WHR	abs. FM	% FM
Hirani et al. (2013) Australien	M 1.659 70–97 Jahre BMI: k. A. 56 ± 22 nmol/L	Alter, Jahreszeit, körperliche Aktivität, Meiden von direktem Sonnenlicht, Vitamin-D-Supplemente, Rauchen, subjektiver Gesundheitszustand Bemerkung: 25(OH)D als dichotome Variable (< vs. ≥ 50 nmol/L) betrachtet; ausschließlich kategorische Variablen untersucht	—	—	—	—	—	
Jorde et al. (2010c) Norwegen	M/F 10.229 58 ± 13 Jahre 27 ± 4 kg/m ² 55 ± 18 nmol/L	Geschlecht, Alter, körperliche Aktivität, Lebertranverzehr Bemerkung: ausschließlich Nichtraucher	↓	↓	↓	↓	β = -0,07	
Jungert et al. (2012a) Deutschland	M 41; F 90 66–96 Jahre M 26 kg/m ² F 26 kg/m ² M 68 nmol/L F 59 nmol/L	Alter, körperliche Aktivität, Aufenthaltsdauer im Freien, Zufuhr von Vitamin D, Calcium und Alkohol, Rauchen, Vitamin-D-Supplemente, PTH	M	—	M	M	—	M — F ↓ β = -0,25
Kayaniyil et al. (2011) Kanada	M/F 654 ≥ 30 Jahre 31 ± 6 kg/m ² 56 ± 23 nmol/L	Alter, Geschlecht, Ethnie, Jahreszeit, Supplemente, körperliche Aktivität, PTH Bemerkung: Probanden mit einem Risiko für Diabetes Typ 2; Effekt von 25(OH)D auf TU untersucht	↓	↓	↓	↓	(n = 594)	
Lagunova et al. (2011) Norwegen	M/F 1.779 20–79 Jahre 32 kg/m ² (MW) 72 nmol/L (MW)	ohne Adjustierung Bemerkung: Korrelationsanalyse	↓	↓	↓	↓	r = -0,24 r = -0,25 r = -0,22 r = -0,14	

Anhang

Referenz Studien-lokalisierung	Probanden (Anzahl, Alter, BMI, 25(OH)D) ^a	Berücksichtigte Cofaktoren ggf. Bemerkungen	Anthropometrie und Körperzusammensetzung ^b				
			KM	BMI	TU	WHR	abs. FM % FM
Lappe et al. (2006) USA	F 1.179 ≥ 55 Jahre 29 ± 6 kg/m ² 72 ± 20 nmol/L	Jahreszeit Bemerkung: Korrelationsanalyse	↕ $r = -0,28$	↕ $r = -0,28$			
Lee et al. (2009a) Europa	M 3.069 40–79 Jahre 28 ± 4 kg/m ² 62 ± 31 nmol/L	Alter, Jahreszeit, Studiencenter, körperliche Aktivität, Rauchen, Alkoholkonsum, TAG, HDL-C, Blutdruck, Glucosespiegel Bemerkung: 25(OH)D-Quintile betrachtet			↕		
Li et al. (2013) China	M 831; F 559 20–83 Jahre M 24 ± 3 kg/m ² F 23 ± 3 kg/m ² M 59 ± 21 nmol/L F 53 ± 20 nmol/L	Alter, Alkoholkonsum, Rauchen, Tag der Blutentnahme, Arbeitsstatus, eGFR, PTH Bemerkung: Probanden ohne Vitamin-D-Supplemente			M ↕ F —		
Lu et al. (2009) China	M/F 3.262 50–70 Jahre ca. 24 kg/m ² 40 nmol/L ^c	Alter, Geschlecht, geografische Lage, Wohnort in der Stadt, Monat der Blutentnahme, Schulbildung, körperliche Aktivität, Rauchen, Alkoholkonsum, CHD, Schlaganfall, C-reaktives Protein, Interleukin-6, familiäre CVD- und Diabetes-Historie Bemerkung: 25(OH)D als unabhängige Variable					↕
McCullough et al. (2010) heterogen	M 2.023; F 2.449 ≤ 89 Jahre BMI: k. A. M 49 nmol/L (MW) ^d F 50 nmol/L (MW) ^d	Alter, Kohorte, Ethnie, Jahreszeit, körperliche Aktivität, Diabetes, Rauchen, Zufuhr von Vitamin D, Calcium, Milch, Fisch, Alkoholkonsum, Calciumsupplemente, Multivitaminpräparate Bemerkung: eingebettete Fall-Kontroll-Studie			M — F ↕		

Anhang

Referenz Studienlokalisation	Probanden (Anzahl, Alter, BMI, 25(OH)D) ^a	Berücksichtigte Cofaktoren ggf. Bemerkungen	Anthropometrie und Körperzusammensetzung ^b				
			KM	BMI	TU	WHR	abs. FM % FM
McGill et al. (2008) Neuseeland	M/F 243 48 ± 12 Jahre 35 ± 5 kg/m ² 62 ± 23 nmol/L	ohne Adjustierung Bemerkung: Korrelationsanalyse	⇓ $r = -0,21$	⇓ $r = -0,18$	⇓ $r = -0,14$		—
Moschonis et al. (2009) Griechenland	F 112 55–65 Jahre 30 ± 5 kg/m ² 66 ± 22 nmol/L	Alter, UVB-Strahlenexposition, körperliche Aktivität, <i>insulin-like growth factor-1</i> , PTH Bemerkung: Nichtraucherinnen ohne Vitamin-D-Supplemente					⇓ $\beta = -0,28$
Oosterwerff et al. (2011) Niederlande	M/F 1.286 65–88 Jahre BMI: k. A. 54 ± 24 nmol/L	Alter, Geschlecht, Jahreszeit, Rauchen, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, Anzahl chronischer Erkrankungen, Bildungsgrad Bemerkung: Assoziation zwischen 25(OH)D-Status (\leq vs. $>$ 50 nmol/L) und Vorliegen einer abdominalen Adipositas (TU: Männer \leq vs. $>$ 102 cm, Frauen \leq vs. $>$ 88 cm) untersucht			—		
Park et al. (2012) Südkorea	M/F 301 60–84 Jahre 25 ± 3 kg/m ² 42 ± 19 nmol/L	Alter, Geschlecht, Rauchen, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, Diabetes, Hypertonie, Dyslipidämie, Sonnenlichtexposition Bemerkung: 25(OH)D als unabhängige Variable		—			
Pasco et al. (2009) Australien	F 861 20–92 Jahre 26 ± 5 kg/m ² 25(OH)D: k. A.	Jahreszeit Bemerkung: 25(OH)D-Tertile betrachtet	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓
Reis et al. (2007) USA	M 410; F 660 44–96 Jahre M 27 kg/m ² (MW) F 25 kg/m ² (MW) M 109 nmol/L (MW) F 102 nmol/L (MW)	Alter, Jahreszeit, Rauchen, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, HRT, Hypertonie, Dyslipidämie, Hyperglycämie Bemerkung: Assoziation zwischen 25(OH)D-Quintilen und Vorliegen einer abdominalen Adipositas (TU: Männer \leq vs. $>$ 102 cm, Frauen \leq vs. $>$ 88 cm) untersucht			M — F —		

Anhang

Referenz Studien-lokalisierung	Probanden (Anzahl, Alter, BMI, 25(OH)D) ^a	Berücksichtigte Cofaktoren ggf. Bemerkungen	Anthropometrie und Körperzusammensetzung ^b					
			KM	BMI	TU	WHR	abs. FM % FM	
Reis et al. (2008) USA	M/F 1.654 ≥ 20 Jahre BMI: k. A. 62 nmol/L (MW)	Alter, Geschlecht, Ethnie, Einkommen, Rauchen, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, Calciumzufuhr, Energiezufuhr, TAG, HDL-C, Blutdruck, Glucosespiegel, PTH Bemerkung: 25(OH)D-Quintile untersucht			↓			
Seo et al. (2012) Südkorea	M 216; F 268 65–88 Jahre M 24 ± 3 kg/m ² F 25 ± 3 kg/m ² M 40 nmol/L F 29 nmol/L	Alter, Jahreszeit, körperliche Aktivität, Vitaminsupplemente	M	M	—	—	—	M ↓ F —
Snijder et al. (2005) Niederlande	M/F 453 ≥ 65 Jahre BMI: k. A. 25(OH)D: k. A.	Alter, Geschlecht, Jahreszeit, Rauchen, PTH	↓	↓	↓	—	—	↓ β = -0,10 β = -0,11 β = -0,14 β = -0,19
Tran et al. (2013) Australien	M 342; F 301 60–84 Jahre BMI: k. A. 42 ± 14 nmol/L	Alter, Aufenthalt im Freien, körperliche Aktivität, Vitamin-D-Zufuhr, UV-Strahlenexposition, subjektiver Gesundheitszustand Bemerkung: Probanden ohne Vitamin-D-Supplementation > 400 IE/d	M	—	—	—	—	F ↓
Yamauchi et al. (2011) Japan	F 202 63 ± 7 Jahre 23 ± 3 kg/m ² 41 ± 11 nmol/L	ohne Adjustierung Bemerkung: Probandinnen ohne Vitamin-D-Supplemente	—	—	—	—	—	—

BMI = Body-Mass-Index; 25(OH)D = 25-Hydroxyvitamin D; KM = Körpermasse; TU = Taillenumfang; WHR = absolute Fettmasse; abs. FM = absolute Fettmasse; % FM = relative Fettmasse; M = Männer; F = Frauen; PTH = Parathormon; — = nicht signifikant; ↓ = signifikant negative Assoziation; β = standardisierter Regressionskoeffizient; r = Korrelationskoeffizient nach Pearson; k. A. = keine Angaben; IE = internationale Einheiten; MW = Mittelwert; HRT = Hormonersatztherapie; TAG = Triacylglycerol; HDL-C = high-density

Anhang

lipoprotein cholesterol; HOMA-IR = homoöstatistisches Modellassessment für Insulinresistenz; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; n = Stichprobenumfang; CVD = kardiovaskuläre Erkrankungen; CHD = koronare Herzerkrankung; UV = ultraviolett.

* Die Ergebnisse basieren auf Studie 2 dieser Arbeit (Jungert und Neuhäuser-Berthold 2015). Folgende Variablen wurden zuvor bei der Analyse des Gesamtkollektivs als Determinanten geprüft: Geschlecht, Alter, Monat der Blutentnahme, PTH, % FM, eGFR, Aufenthaltssdauer im Freien, körperliche Aktivität, Rauchverhalten, Haushaltsnettoeinkommen, Vitamin-D-Zufuhr über Lebensmittel bzw. Supplemente, Calciumzufuhr über Lebensmittel bzw. Supplemente, Phosphorzufuhr, Alkoholkonsum, Lebenszeitdiagnose ausgewählter Erkrankungen (Hypertonie, Herzerkrankungen, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Osteoporose, Krebs, Erkrankungen der Leber/Galle bzw. Niere/hamableitenden Wege) und die Einnahme von Medikamenten (Antihypertensiva, Herzmedikamente, blutfetsenkende Medikamente, Antidiabetika, Osteoporosemedikamente, Zytostatika, Leber-/Gallenpräparate, Diuretika, Urologika, Hormone bzw. Corticoide). Variablen, die sich als Determinanten der 25(OH)D₃-Konzentration im Gesamtkollektiv behaupteten oder für die eine Geschlechtsinteraktion konstatiert wurde, fanden in den geschlechtsspezifischen multiplen Regressionsanalysen Berücksichtigung.

- ^a Das Alter, die 25(OH)D-Konzentration und der BMI sind als Spannweite, Median bzw. Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt, sofern keine anderweitige Kennzeichnung erfolgt.
- ^b Gesetzt dem Fall, dass Korrelationsanalysen oder lineare Regressionsanalysen in den jeweiligen Studien durchgeführt wurden und die entsprechenden Korrelations- bzw. standardisierten Regressionskoeffizienten angegeben wurden, so sind diese im Falle signifikanter Assoziationen genannt.
- ^c Die 25(OH)D-Konzentration ist als geometrisches Mittel angegeben.
- ^d Die Angaben zum mittleren Vitamin-D-Status beziehen sich auf das Ausgangskollektiv von 2.135 Männern und 2.588 Frauen.

Die Mehrheit der hier dargestellten Studien untersuchte den Einfluss der Parameter der Anthropometrie bzw. der Körperzusammensetzung auf den Vitamin-D-Status.

Tab. A12.4: Querschnittsassoziationen zwischen dem 25(OH)D-Spiegel und dem Blutdruck.

Referenz Studien- lokalisation	Probanden (Anzahl, Alter, 25(OH)D, BP) ^a	Berücksichtigte Cofaktoren ggf. Bemerkungen	Ergebnisse ^b	
			Systole	Diastole
Studie 5 * Deutschland	M 42; F 90	M: WHR, Calciumzufuhr, PTH	M	M
	66–96 Jahre	F: Alter, % FM, Antihypertensiva, PTH	↓	—
	M 67 nmol/L	Bemerkung:	$\beta = -0,36$	
	F 59 nmol/L	geschlechtsspezifische Confounder	F	F
	M 130/70 mmHg F 140/72 mmHg		—	—
Studie 5 † Deutschland	M 18; F 35	M: WHR, Calciumzufuhr, PTH	M	M
	66–88 Jahre	F: Alter, % FM, PTH	↓	↓
	M 69 nmol/L	Bemerkung:	$\beta = -0,84$	$\beta = -0,79$
	F 60 nmol/L	Probanden ohne Antihypertensiva; geschlechtsspezifische Confounder	F	F
	M 128/70 mmHg F 130/70 mmHg		—	—
Almirall et al. (2010) Spanien	M/F 237	Alter, Geschlecht, Adipositas, Diabetes, Dyslipidämie, ischämische Ereignisse, Antihypertensiva	↓	—
	64–93 Jahre 43 ± 19 nmol/L 139/80 mmHg	Bemerkung: Assoziation zwischen Hypovitaminose D (< vs. ≥ 62 nmol/L) und Blutdruck untersucht; Probanden ohne Vitamin-D-Supplementation		
Bolland et al. (2010) Neuseeland	F 1.471	Jahreszeit		
	> 55 Jahre 51 ± 19 nmol/L ca. 136/71 mmHg	Bemerkung: Baseline-Analyse; Probandinnen ohne Vitamin- D-Supplementation > 1.000 IE/d; 25(OH)D als dichotome Variable betrachtet (< vs. ≥ 50 nmol/L)	—	—
Burgaz et al. (2011) Schweden	M 833	Monat der Blutentnahme, BMI, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum		
	71 ± 1 Jahre ca. 68 ± 18 nmol/L BP: k. A.	Bemerkung: Assoziation zwischen 25(OH)D als dichotome Variable (< vs. ≥ 37,5 nmol/L) und Hypertonieprävalenz ^c untersucht		↓
Chan et al. (2012) China	M 939	Alter, Jahreszeit, BMI, Bildungsgrad, Rauchen, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, Zufuhr von Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium, Antihypertensiva, Schlaganfall, Parkinson, PTH	—	—
	≥ 65 Jahre 78 ± 21 nmol/L ca. 142/78 mmHg	Bemerkung: 25(OH)D-Quartile untersucht; Probanden ohne Vitamin-D-Supplementation		
Dorjgochoo et al. (2012) China	M 260; F 816 ^d	Alter, Jahreszeit, BMI, Bildungsgrad, Beruf, Rauchen, körperliche Aktivität, familiäre Hypertonie, Zufuhr von Alkohol, Energie, Eiern und Vitamin D	M	M
	40–74 Jahre		↓	↓
	M 38 nmol/L	Bemerkung:	F	F
	F 34 nmol/L	Probanden ohne Antihypertensiva; 25(OH)D als kategorische und metrische Variable betrachtet	—	—
	M 127/81 mmHg F 123/78 mmHg			

Anhang

Referenz Studien- lokalisation	Probanden (Anzahl, Alter, 25(OH)D, BP) ^a	Berücksichtigte Cofaktoren ggf. Bemerkungen	Ergebnisse ^b	
			Systole	Diastole
Fraser et al. (2010) USA	M/F 3.958 ≥ 20 Jahre 60 nmol/L (MW) BP: k. A.	Alter, Geschlecht, Ethnie, PIR, Rauchen, Taillenumfang, Albumin-adjustierte Calciumserumkonzentration, PTH Bemerkung: drei NHANES Surveys untersucht	— (n = 2.554)	— (n = 2.554)
He und Scragg (2011) USA	M/F 7.561 ≥ 20 Jahre 59 nmol/L (MW) BP: k. A.	Alter, Geschlecht, Ethnie, körperliche Aktivität, Rauchen, Antihypertensiva, Serumcalcium, Serumkreatinin, BMI, PTH Bemerkung: 25(OH)D-Quintile untersucht	—	—
Hintzpeter et al. (2008) Deutschland	M 1.763; F 2.267 18–79 Jahre 45 nmol/L BP: k. A.	Alter, Jahreszeit, Tageszeit der Blutentnahme Bemerkung: Assoziation zwischen 25(OH)D und Vorliegen einer Hypertonie (≥ 140/90 mmHg und/oder Antihypertensiva) untersucht	M ↓ F ↓	
Hjelmæsæth et al. (2009) Norwegen	M/F 1.017 42 ± 12 Jahre 52 ± 22 nmol/L BP: k. A.	ohne Adjustierung Bemerkung: Patienten mit morbidem Adipositas; Spearman-Korrelationsanalyse	— (n = 973)	— (n = 973)
Jorde et al. (2010a) Norwegen	M/F 4.125 59 ± 10 Jahre 53 ± 17 nmol/L 143/82 mmHg	Alter, Geschlecht, BMI, körperliche Aktivität, Monat der Blutentnahme Bemerkung: Probanden ohne Antihypertensiva; Nichtraucher; 25(OH)D-Quartile untersucht; zusätzliche Adjustierung um PTH hatte keinen Einfluss auf die Assoziation zwischen 25(OH)D und Systole	↓	—
Judd et al. (2008) USA	M/F 7.699 > 18 Jahre 25(OH)D: k. A. BP: k. A.	Alter, Geschlecht, Jahreszeit, Breitengrad, Rauchen, körperliche Aktivität, BMI Bemerkung: diastolischer Blutdruck nicht erfasst; Probanden ohne bekannte Hypertonie	—	
Kayaniyl et al. (2011) Kanada	M/F 654 ≥ 30 Jahre 56 ± 23 nmol/L 126/80 mmHg	Alter, Geschlecht, Ethnie, Jahreszeit, Supplemente, körperliche Aktivität, Taillenumfang, PTH Bemerkung: ausschließlich Probanden mit einem Risiko für Diabetes Typ 2 untersucht	— (n = 594)	— (n = 594)
Kim et al. (2013) Südkorea	M 1.386; F 1.682 ≥ 50 Jahre 48 ± 17 nmol/L BP: k. A.	Alter, Körpergröße, Körpermasse, Taillenumfang, eGFR, Diabetes, Rauchen, körperliche Aktivität Bemerkung: Probanden ohne Antihypertensiva; nach zusätzlicher Adjustierung um PTH blieben die Assoziationen bestehen, während bei den Männern keine Assoziation zwischen 25(OH)D und Systole nach zusätzlicher Adjustierung um die Calciumzufuhr bestand	M ↓ β = -0,15 F ↓ β = -0,16	M ↓ β = -0,10 F ↓ β = -0,10

Anhang

Referenz Studien- lokalisation	Probanden (Anzahl, Alter, 25(OH)D, BP) ^a	Berücksichtigte Cofaktoren ggf. Bemerkungen	Ergebnisse ^b	
			Systole	Diastole
Lee et al. (2009a) Europa	M 3.069 40–79 Jahre 62 ± 31 nmol/L 146/87 mmHg	Alter, Jahreszeit, Studientcenter, körperliche Aktivität, Rauchen, Alkoholkonsum, Taillenumfang, HDL-C, TAG, Glucosespiegel, Diastole bzw. Systole Bemerkung: 25(OH)D-Quintile untersucht	↓	—
Li et al. (2012) China	M 728; F 478 ^e 20–83 Jahre 55 nmol/L ca. 124/78 mmHg	Alter, BMI, Rauchen, Alkoholkonsum, eGFR, familiäre Hypertonie Bemerkung: Probanden ohne Antihypertensiva und ohne Vitamin-D-Supplementation	M — F —	M — F —
Li et al. (2013) China	M 831; F 559 20–83 Jahre M 59 ± 21 nmol/L F 53 ± 20 nmol/L M 131/81 mmHg F 124/76 mmHg	Alter, Alkoholkonsum, Rauchen, Tag der Blutentnahme, Arbeitsstatus, eGFR, PTH Bemerkung: Probanden ohne Vitamin-D-Supplementation	M — F —	M — F —
Lu et al. (2009) China	M/F 3.262 50–70 Jahre 40 nmol/L ^f BP: k. A.	Alter, Geschlecht, geografische Lage, Wohnort in der Stadt, Monat der Blutentnahme, Schulbildung, körperliche Aktivität, Rauchen, Alkoholkonsum, CHD, Schlaganfall, CRP, Interleukin-6, BMI, familiäre CVD- und Diabetes-Historie	—	↓
Martins et al. (2007) USA	M/F 15.088 ≥ 20 Jahre 75 nmol/L (MW) BP: k. A.	Alter, Geschlecht, Ethnie Bemerkung: Assoziation zwischen 25(OH)D-Quartilen und Vorliegen einer Hypertonie (≥ 140/90 mmHg) untersucht; Probanden ohne Vitamin-D-Supplementation		↓
Oosterwerff et al. (2011) Niederlande	M/F 1.286 65–88 Jahre 54 ± 24 nmol/L BP: k. A.	Alter, Geschlecht, Jahreszeit, Rauchen, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, Anzahl chronischer Erkrankungen, Bildungsgrad Bemerkung: Assoziation zwischen 25(OH)D-Status (≤ vs. > 50 nmol/L) und Vorliegen einer Hypertonie (≥ 160/90 mmHg und/oder Antihypertensiva) untersucht		—
Park et al. (2012) Südkorea	M/F 301 60–84 Jahre 42 ± 19 nmol/L 133/75 mmHg	Alter, Geschlecht, Rauchen, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, Diabetes, Hypertonie, Dyslipidämie, Sonnenlichtexposition	↓	↓
Reis et al. (2007) USA	M 410; F 660 44–96 Jahre M 109 nmol/L (MW) F 102 nmol/L (MW) M 135/75 mmHg F 137/73 mmHg	Alter, Jahreszeit, Rauchen, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, Hormonersatztherapie, abdominale Adipositas, Dyslipidämie, Hyperglycämie Bemerkung: Assoziation zwischen 25(OH)D-Quintilen und Vorliegen einer Hypertonie (≥ 130/85 mmHg und/oder Antihypertensiva) untersucht		M — F —

Anhang

Referenz Studien- lokalisation	Probanden (Anzahl, Alter, 25(OH)D, BP) ^a	Berücksichtigte Cofaktoren ggf. Bemerkungen	Ergebnisse ^b	
			Systole	Diastole
Reis et al. (2008) USA	M/F 1.654 ≥ 20 Jahre 62 nmol/L (MW) BP: k. A.	Alter, Geschlecht, Ethnie, Einkommen, Alkoholkonsum, Rauchen, körperliche Aktivität, Energiezufuhr, Calciumzufuhr, Taillenumfang, TAG, Glucosespiegel, HDL-C, PTH, Diastole bzw. Systole Bemerkung: 25(OH)D-Quintile untersucht	↓	—
Sabanayagam et al. (2012) USA	M 4.289; F 4.926 > 20 Jahre 25(OH)D: k. A. ca. 115/72 mmHg	Alter, Ethnie, Rauchen, Alkoholkonsum, BMI, körperliche Aktivität, Diabetes, TC/HDL-C, CRP, eGFR Bemerkung: Probanden ohne Hypertonie und CVD-Diagnose; Assoziation zwischen 25(OH)D-Quartilen und Prähypertonie (Systole: 120–139 mmHg oder Diastole: 80–89 mmHg) untersucht		M ↓ F ↓
Sakamoto et al. (2013) USA/Kanada	M/F 284 30–95 Jahre 75 ± 25 nmol/L 124/75 mmHg	Alter, Geschlecht, Antihypertensiva, % FM Bemerkung: hellhäutige Teilnehmer der Adventist Health Study-2	↓	—
Schmitz et al. (2009) USA	M/F 1.334 18–81 Jahre 37 ± 18 nmol/L BP: k. A.	Alter, Geschlecht, Ethnie, Jahreszeit, BMI Bemerkung: Probanden ohne Antihypertensiva	—	—
Scragg et al. (2007) USA	M/F 12.644 ≥ 20 Jahre M 78 nmol/L (MW) F 73 nmol/L (MW) ca. 120/74 mmHg	Alter, Geschlecht, Ethnie, körperliche Aktivität, BMI, Serumcalcium Bemerkung: Probanden ohne Antihypertensiva; 25(OH)D-Quintile untersucht	↓	—
Scragg et al. (2010) USA	M/F 15.932 ≥ 40 Jahre 25(OH)D: k. A. BP: k. A.	Alter, Geschlecht, Ethnie, Survey-Periode, BMI, körperliche Aktivität, Rauchen, CVD, Diabetes, Antihypertensiva Bemerkung: Subgruppe der ≥ 40-Jährigen im NHANES 1988–1994 und 2001–2006 mit vollständigem Datensatz; 25(OH)D-Septile untersucht; diastolischer Blutdruck nicht betrachtet	↓	
Seo et al. (2012) Südkorea	M 216; F 268 65–88 Jahre M 40 nmol/L F 29 nmol/L M 135 mmHg (MW) F 131 mmHg (MW)	Alter, Jahreszeit, körperliche Aktivität, Vitaminsupplemente Bemerkung: diastolischer Blutdruck nicht erfasst	M ↓ F —	
Snijder et al. (2007) Niederlande	M/F 1.205 ≥ 65 Jahre 25(OH)D: k. A. BP: k. A.	Alter, Geschlecht, Studienort, Jahreszeit, körperliche Aktivität, Rauchen, Alkoholkonsum, Antihypertensiva, Taillenumfang/BMI, Serumkreatinin	—	—

Referenz Studien- lokalisierung	Probanden (Anzahl, Alter, 25(OH)D, BP) ^a	Berücksichtigte Cofaktoren ggf. Bemerkungen	Ergebnisse ^b	
			Systole	Diastole
Sulistyon- ingrum et al. (2013) Kanada	M/F 687 30–65 Jahre 25(OH)D: k. A. BP: k. A.	Alter, Geschlecht, Ethnie, CVD in der Familie, Rauchen, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, BMI, Taillenumfang, viszerale FM Bemerkung: Probanden ohne Antihypertensiva und CVD- Historie	↓ $\beta = -0,10$	↓ $\beta = -0,10$
Zhao et al. (2010) USA	M/F 5.414 ≥ 20 Jahre 25(OH)D: k. A. BP: k. A.	Alter, Geschlecht, Ethnie, Bildungsgrad, BMI, Familienstand, PIR, Serumcotinin, Alkohol- konsum, körperliche Aktivität, CHD, Diabetes, Supplemente, Serumkonzentration von TC, CRP, Calcium, Natrium und Kalium, Zufuhr von Calcium, Natrium und Kalium, eGFR, Albumin/Kreatinin-Verhältnis im Urin, PTH Bemerkung: Probanden ohne Antihypertensiva; 25(OH)D als kategorische und metrische Variable betrachtet	25(OH)D- Quintile ↓ 25(OH)D metrisch —	25(OH)D- Quintile — 25(OH)D metrisch ↓

25(OH)D = 25-Hydroxyvitamin D; BP = Blutdruck; M = Männer; F = Frauen; WHR = Waist-Hip-Ratio; PTH = Parathormon; % FM = relative Fettmasse; ↓ = signifikant negative Assoziation; — = nicht signifikant; β = standardisierter Regressionskoeffizient; IE = internationale Einheiten; k. A. = keine Angaben; BMI = Body-Mass-Index; MW = Mittelwert; PIR = *poverty-income ratio*; NHANES = *National Health and Nutrition Examination Survey*; n = Stichprobenumfang; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HDL-C = *high-density lipoprotein cholesterol*; TAG = Triacylglycerol; CVD = kardiovaskuläre Erkrankungen; CHD = koronare Herzerkrankung; CRP = C-reaktives Protein; TC = Gesamtcholesterin.

* Die Ergebnisse basieren auf Studie 5 der vorliegenden Arbeit (Jungert et al. 2012b). Folgende Variablen wurden zuvor mittels geschlechtsspezifischer univariater linearer Regressionsanalyse als potenzielle Confounder geprüft: Alter, BMI, Taillenumfang, WHR, % FM, PTH, eGFR, Vitamin-D-Zufuhr, Calciumzufuhr, Alkoholkonsum, Aufenthaltsdauer im Freien, körperliche Aktivität, Rauchverhalten und Einnahme von Antihypertensiva. Die Variablen, die mit dem Blutdruck (Systole oder Diastole) in einer signifikanten Assoziation standen, wurden neben PTH als Confounder in die nachfolgenden multiplen linearen Regressionsanalysen integriert.

† Die Angaben zu der Altersspanne, dem medianen 25(OH)D₃-Spiegel und dem medianen Blutdruck von Probanden ohne berichtete Einnahme von Antihypertensiva wurden ergänzt, da diese in Artikel 5 nicht dargelegt sind.

^a Das Alter, die 25(OH)D-Konzentration und der Blutdruck sind als Spannweite, Median bzw. Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt, sofern keine anderweitige Kennzeichnung erfolgt.

^b Gesetzt dem Fall, dass Korrelationsanalysen oder lineare Regressionsanalysen in den jeweiligen Studien durchgeführt wurden und die entsprechenden Korrelations- bzw. standardisierten Regressionskoeffizienten angegeben wurden, so sind diese im Falle signifikanter Assoziationen genannt.

^c Die „Hypertonie“ wurde bei Burgaz et al. (2011) definiert als office BP > 140/90 mmHg und 24 h BP > 130/85 mmHg und/oder Einnahme von Antihypertensiva.

^d Die Angaben zum medianen Vitamin-D-Status und der Altersspanne beziehen sich auf das Ausgangskollektiv von 405 Männern und 1.055 Frauen.

^e Die Angaben zum medianen Vitamin-D-Status und der Altersspanne beziehen sich auf das Ausgangskollektiv von 1.420 Probanden.

^f Die 25(OH)D-Konzentration ist als geometrisches Mittel angegeben.

Tab. A12.5: Querschnittsassoziationen zwischen dem 25(OH)D-Spiegel und dem Serumlipidprofil.

Referenz Studien-lokalisierung	Probanden (Anzahl, Alter, BMI, 25(OH)D) ^a	Berücksichtigte Cofaktoren ggf. Bemerkungen	Ergebnisse Serumlipide ^b					
			TAG	TC	LDL-C	HDL-C	TC/HDL-C	LDL-C/HDL-C
Studie 6 * † Deutschland	M 55; F 138 ^c 66–96 Jahre M 26 kg/m ² F 27 kg/m ² M 66 nmol/L F 62 nmol/L	Alter, % FM, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, Rauchen, blutfettensenkende Medikamente, PTH Bemerkung: Probanden mit TAG-Spiegeln < 400 mg/dL; zusätzliche Adjustierung um Aufenthaltsdauer im Freien, Zufuhr gesättigter Fettsäuren, Vitamin-D-Zufuhr und Vitamin-D-Supplemente führte zu vergleichbaren Ergebnissen	M — F ↓ β = -0,18	M — F —	M — F —	M — F ↑ β = 0,20	M — F ↓ β = -0,30	M — F ↓ β = -0,30
Studie 6 * Deutschland	F 69 ^c 66–96 Jahre 26 kg/m ² ≥ 62,3 nmol/L	Alter, % FM, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, Rauchen, blutfettensenkende Medikamente, PTH Bemerkung: Frauen mit 25(OH)D ₃ -Spiegeln ≥ 62,3 nmol/L	—	↓ β = -0,25	↓ β = -0,32	↑ β = 0,23	↓ β = -0,38	↓ β = -0,41
Bolland et al. (2010) Neuseeland	F 1.471 ^c > 55 Jahre BMI: k. A. 51 ± 19 nmol/L	Jahreszeit Bemerkung: Baseline-Analyse; Probandinnen ohne Vitamin-D-Supplementation > 1.000 IE/d; 25(OH)D als dichotome Variable betrachtet (< vs. ≥ 50 nmol/L)	—	— (n = 223)	— (n = 223)	↑ (n = 223)	—	—
Chacko et al. (2011) USA	F 292 ^c 50–79 Jahre 29 ± 6 kg/m ² 47 nmol/L	Alter, Ethnie, Monat der Blutentnahme, geografische Lage, Status in Fall-Kontroll-Studie, BMI, Rauchen, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, Historie kardiovaskulärer Risikofaktoren, Supplemente (Vitamin D, Calcium, Magnesium, Multivitamin, Multimineral) Bemerkung: Daten von drei eingebetteten Fall-Kontroll-Studien; 25(OH)D-Tertile untersucht	↓	—	—	—	—	—

Anhang

Referenz Studien-lokalisierung	Probanden (Anzahl, Alter, BMI, 25(OH)D) ^a	Berücksichtigte Cofaktoren ggf. Bemerkungen	Ergebnisse Serumlipide ^b				
			TAG	TC	LDL-C	HDL-C	TC/HDL-C
Forrest und Stuhldreher (2011) USA	M/F 4.495 ^c ≥ 20 Jahre BMI: k. A. 50 ± 21 nmol/L	Ethnie, Bildung, subjektiver Gesundheitszustand, Adipositas, Hypertonie, täglicher Konsum von Milchprodukten Bemerkung: Assoziation zwischen 25(OH)D-Status (≤ vs. > 50 nmol/L) und Vorliegen erhöhter TC- (< vs. ≥ 200 mg/dL) bzw. erniedrigter HDL-C-Spiegel (< vs. ≥ 40 mg/dL) untersucht; Adjustierung erfolgte nur für die Assoziation zwischen 25(OH)D und HDL-C	—	—	↑	↑	
Fraser et al. (2010) USA	M/F 3.958 ^d ≥ 20 Jahre BMI: k. A. 60 nmol/L (MW)	Alter, Geschlecht, Ethnie, Einkommen, Rauchen, Taillenumfang, Albumin-adjustierte Calciumserumkonzentration, PTH Bemerkung: drei NHANES Surveys untersucht; keine Diabetiker	— (n=2.554)	— (n=2.554)	—	↑ (n=2.554)	↑ (n=2.554)
Hjelmesæth et al. (2009) Norwegen	M/F 1.017 ^d 42 ± 12 Jahre 45 ± 6 kg/m ² 52 ± 22 nmol/L	ohne Adjustierung Bemerkung: morbid adipöse Patienten; Spearman-Korrelationsanalyse	↓ rs = -0,12 (n = 973)	—	—	↑ rs = 0,13 (n = 973)	—
Jorde et al. (2010b) Norwegen	M 3.685, F 4.333 ^c ≥ 25 Jahre 27 ± 4 kg/m ² 55 ± 18 nmol/L	Alter, BMI, Monat der Blutentnahme Bemerkung: ausschließlich Nichtraucher ohne Diabetes und ohne Einnahme von Lipidsenkern; nicht nüchtern	M ↓ β = -0,15 F ↓ β = -0,08	M ↑ β = 0,06 F ↑ β = 0,04	M ↑ β = 0,07 F ↑ β = 0,04	M ↑ β = 0,13 F ↑ β = 0,06	—
Jorde et al. (2010d) Norwegen	M/F 438 ^c 21–70 Jahre 35 ± 4 kg/m ² 58 ± 21 nmol/L	Alter, Geschlecht, BMI, Rauchen, Serumcalcium, Serumkreatinin, PTH Bemerkung: Baseline-Analyse; nur Übergewichtige und adipöse Probanden ohne CVD- oder Diabetes-Historie	—	—	—	↑ β = 0,18	—

Anhang

Referenz Studien-lokalisierung	Probanden (Anzahl, Alter, BMI, 25(OH)D) ^a	Berücksichtigte Cofaktoren ggf. Bemerkungen	Ergebnisse Serumlipide ^b				
			TAG	TC	LDL-C	HDL-C	TC/HDL-C LDL-C/HDL-C
Karhapää et al. (2010) Finnland	M 909 ^c 45–70 Jahre ca. 27 kg/m ² (MW) 25(OH)D: k. A.	Alter, BMI, Taillenumfang, Alkoholkonsum, Rauchen, glomeruläre Filtrationsrate, Glucosetoleranztest, Matsuda Insulinsensitivitätsindex, 1,25(OH) ₂ D Bemerkung: Ausschluss von Probanden, die Statine oder Diabestesmedikamente einnahmen	↓ β = -0,10	↓ β = -0,13	↓ β = -0,10	—	—
Kayaniyl et al. (2011) Kanada	M/F 654 ^c ≥ 30 Jahre 31 ± 6 kg/m ² 56 ± 23 nmol/L	Alter, Geschlecht, Ethnie, Jahreszeit, Supplemente, körperliche Aktivität, Taillenumfang, PTH Bemerkung: ausschließlich Probanden mit einem Risiko für Diabetes Typ 2 untersucht	↓ (n = 594)	—	—	—	— (n = 594)
Lee et al. (2009a) Europa	M 3.069 ^c 40–79 Jahre 28 ± 4 kg/m ² 62 ± 31 nmol/L	Alter, Jahreszeit, Studiencenter, körperliche Aktivität, Rauchen, Alkoholkonsum, Taillenumfang, Blutdruck, Glucosespiegel, HDL-C bzw. TAG Bemerkung: 25(OH)D-Quintile untersucht	↓	—	—	—	—
Li et al. (2013) China	M 831; F 559 ^e 20–83 Jahre M 24 ± 3 kg/m ² F 23 ± 3 kg/m ² M 59 ± 21 nmol/L F 53 ± 20 nmol/L	Alter, Alkoholkonsum, Rauchen, Tag der Blutentnahme, Arbeitsstatus, glomeruläre Filtrationsrate, PTH Bemerkung: Probanden ohne Vitamin-D-Supplementation	M ↓ F ↓	↓	↓	M ↑ F ↑	—
Liu et al. (2009) USA	M/F 808 ^c 60 Jahre (MW) BMI: k. A. 47 nmol/L (MW)	Alter, Geschlecht, Rauchen, BMI, Taillenumfang Bemerkung: Ausschluss von Diabetikern und Probanden, die Statine einnahmen; 25(OH)D-Tertile untersucht	—	↓ (n = 678)	—	—	— (n = 678)

Anhang

Referenz Studien-lokalisierung	Probanden (Anzahl, Alter, BMI, 25(OH)D) ^a	Berücksichtigte Cofaktoren ggf. Bemerkungen	Ergebnisse Serumlipide ^b					
			TAG	TC	LDL-C	HDL-C	TC/HDL-C	LDL-C/HDL-C
Lu et al. (2009) China	M 1.443; F 1.819 ^c 50–70 Jahre ca. 24 kg/m ² 40 nmol/L ^f	Alter, geografische Lage, Wohnort in der Stadt, Monat der Blutentnahme, Schulbildung, körperliche Aktivität, Rauchen, Alkoholkonsum, CHD, Schlaganfall, C-reaktives Protein, Interleukin-6, BMI, familiäre CVD- und Diabetes-Historie	M ↓	—	—	M ↑ F —	—	—
Martins et al. (2007) USA	M/F 15.088 ^c ≥ 20 Jahre BMI: k. A. 75 nmol/L (MW)	Alter, Geschlecht, Ethnie Bemerkung: Probanden ohne Vitamin-D-Supplemente; Assoziation zwischen 25(OH)D-Quartilen und Vorliegen erhöhter TAG- (< vs. ≥ 150 mg/dL) bzw. TC-Spiegel (< vs. ≥ 240 mg/dL) untersucht	↓	—	—	—	—	—
Oosterwerff et al. (2011) Niederlande	M/F 1.286 ^d 65–88 Jahre BMI: k. A. 54 ± 24 nmol/L	Alter, Geschlecht, Jahreszeit, Rauchen, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, Anzahl chronischer Erkrankungen, Bildungsgrad Bemerkung: Assoziation zwischen 25(OH)D-Status (≤ vs. > 50 nmol/L) und Vorliegen erhöhter TAG- (< vs. ≥ 150 mg/dL) bzw. erniedrigter HDL-C-Spiegel (Männer < vs. ≥ 40 mg/dL; Frauen < vs. ≥ 50 mg/dL) untersucht; nicht nüchtern	—	—	—	—	—	↑
Park et al. (2012) Südkorea	M/F 301 ^c 60–84 Jahre 25 ± 3 kg/m ² 42 ± 19 nmol/L	Alter, Geschlecht, Rauchen, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, Diabetes, Hypertonie, Dyslipidämie, Sonnenlichtexposition	↓	—	—	—	—	—
Park und Lee (2012) Südkorea	M/F 5.559 ^c ≥ 50 Jahre 24 kg/m ² (MW) 50 nmol/L (MW)	Alter, Geschlecht, Bildungsgrad, Alkoholkonsum, Rauchen Bemerkung: 25(OH)D als kategorische Variable betrachtet	↓	—	—	—	—	↑

Anhang

Referenz Studien-lokalisierung	Probanden (Anzahl, Alter, BMI, 25(OH)D) ^a	Berücksichtigte Cofaktoren ggf. Bemerkungen	Ergebnisse Serumlipide ^b					
			TAG	TC	LDL-C	HDL-C	TC/HDL-C	LDL-C/HDL-C
Ponda et al. (2012) USA	M 35.294; F 72.517 ⁹ 40–80 Jahre BMI: k. A. 25(OH)D: k. A.	ohne Adjustierung Bemerkung: Probanden mit TAG-Spiegeln < 400 mg/dL; 25(OH)D als kategorische Variable betrachtet	M ↓	M ↓	M ↓	M ↑		
Reis et al. (2007) USA	M 410; F 660 ^c 44–96 Jahre M 27 kg/m ² (MW) F 25 kg/m ² (MW) M 109 nmol/L (MW) F 102 nmol/L (MW)	Alter, Jahreszeit, Rauchen, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, Hormonersatztherapie, abdominale Adipositas, Hypertonie, Hyperglycämie Bemerkung: Assoziationen zwischen 25(OH)D-Quintilen und Vorliegen erhöhter TAG- (< vs. ≥ 150 mg/dL) sowie erniedrigter HDL-C-Spiegel (Männer < vs. ≥ 40 mg/dL; Frauen < vs. ≥ 50 mg/dL) untersucht	M — F ↑	— — — —	— — — —	M — F —		
Reis et al. (2008) USA	M/F 1.654 ^c ≥ 20 Jahre BMI: k. A. 62 nmol/L (MW)	Alter, Geschlecht, Ethnie, Einkommen, Rauchen, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, Calciumzufuhr, Energiezufuhr, Taillenumfang, Blutdruck, Glucosespiegel, PTH, HDL-C bzw. TAG Bemerkung: Ausschluss von Diabetikern; 25(OH)D-Quintile untersucht	—	—	—	↑		
Seo et al. (2012) Südkorea	M 216; F 268 ^c 65–88 Jahre M 24 ± 3 kg/m ² F 25 ± 3 kg/m ² M 40 nmol/L F 29 nmol/L	Alter, Jahreszeit, körperliche Aktivität, Vitaminsupplemente (P = 0,05)	M — F ↓	— — — —	— — — —	M — F —		
Wang et al. (2008) USA	M/F 1.739 ^e 59 ± 9 Jahre 28 ± 5 kg/m ² 49 nmol/L (MW)	ohne Adjustierung Bemerkung: Probanden ohne CVD; 25(OH)D als dichotome Variable betrachtet (< vs. ≥ 37,4 nmol/L)						↓

BMI = Body-Mass-Index; 25(OH)D = 25-Hydroxyvitamin D; TAG = Triacylglycerol; TC = Gesamtcholesterin; LDL-C = *low-density lipoprotein cholesterol*; HDL-C = *high-density lipoprotein cholesterol*; M = Männer; F = Frauen; % FM = relative Fettmasse; PTH = Parathormon; — = nicht signifikant; ↓ = signifikant negative Assoziation; β = standardisierter Regressionskoeffizient; ↑ = signifikant positive Assoziation; k. A. = keine Angaben; IE = internationale Einheiten; n = Stichprobenumfang; MW = Mittelwert; NHANES = *National Health and Nutrition Examination Survey*; r_s = Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman; CVD = kardiovaskuläre Erkrankungen; 1,25(OH)₂D = 1,25-Dihydroxyvitamin D; CHD = koronare Herzerkrankung; P = Irrtumswahrscheinlichkeit.

* Die Ergebnisse basieren auf Studie 6 der vorliegenden Arbeit (Jungert et al. 2015). Die Angaben zu der Altersspanne, dem medianen 25(OH)D₃-Spiegel und dem medianen BMI des Teilkollektivs der Subanalyse wurden ergänzt, da diese in Artikel 6 nicht dargelegt sind.

† Eine zusätzliche Adjustierung der geschlechtsspezifischen Assoziationen zwischen 25(OH)D₃ und Serumlipiden um das Vorliegen einer seitens der Probanden berichteten Lebenszeitdiagnose eines Diabetes mellitus inklusive der Einnahme von Antidiabetika im Follow-up 2008 (nein/ja) bzw. eines Hypo-/Hyperthyreoidismus inklusive der Einnahme von Schilddrüsenhormonen/Jodtabletten im Follow-up 2008 (nein/ja) lieferte vergleichbare Ergebnisse (Mit Blick auf den Umfang dieser Arbeit wird auf die Darlegung dieser Daten verzichtet).

^a Das Alter, die 25(OH)D-Konzentration und der BMI sind als Spannweite, Median bzw. Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt, sofern keine anderweitige Kennzeichnung erfolgt.

^b Gesetzt dem Fall, dass Korrelationsanalysen oder lineare Regressionsanalysen in den jeweiligen Studien durchgeführt wurden und die entsprechenden Korrelations- bzw. standardisierten Regressionskoeffizienten angegeben wurden, so sind diese im Falle signifikanter Assoziationen genannt.

^c Die Cholesterin- bzw. TAG-Konzentrationen der Probanden waren im Mittel betrachtet vorwiegend im Referenzbereich.

^d Aufgrund fehlender Angaben zu den mittleren Serumlipidkonzentrationen der Studienpopulation ist eine Beurteilung der Konzentrationen nicht möglich.

^e Im Mittel lagen erhöhte Cholesterin- bzw. TAG-Konzentrationen vor.

^f Die 25(OH)D-Konzentration ist als geometrisches Mittel angegeben.

^g Die Datenanalyse bei Ponda et al. (2012) basierte auf der Datenbank *Quest Diagnostics*.

Tab. A12.6: Determinanten des 25(OH)D-Spiegels – Ergebnisse von Querschnittstudien, die anhand multipler Regressionsanalysen gewonnen wurden.

Referenz Studien- lokalisierung	Probanden (Anzahl, 25(OH)D, Alter) ^a	R ²	Ergebnis der multiplen Regressionsanalyse	
			Signifikante Prädiktoren	Keine Prädiktoren
Studie 2 * Deutschland	M 49 M 66 nmol/L	M 0,32	PTH, körperliche Aktivität, Rauchverhalten, Haushaltsnettoeinkommen	Monat der Blutentnahme, Aufenthaltsdauer im Freien, Vitamin-D-Supplemente, % FM
	F 113 F 63 nmol/L 66–96 Jahre	F 0,30	PTH, Monat der Blutentnahme, Aufenthaltsdauer im Freien, % FM, Vitamin-D-Supplemente	körperliche Aktivität, Rauchverhalten, Haushaltsnettoeinkommen
Arunabh et al. (2003) USA	F 410 54 ± 35 nmol/L 20–80 Jahre	0,37	Alter, Ethnie, Jahreszeit, % FM	BMI, Körpermasse, Körpergröße, Rauchverhalten, Vitamin-D-Zufuhr über LM
Bischof et al. (2006) Österreich	M/F 483 53 ± 27 nmol/L 15–86 Jahre	0,11	Jahreszeit, Alter, BMI	k. A.
Brouwer- Brolsma et al. (2015) Niederlande	M/F 185 25(OH)D: k. A. ≥ 65 Jahre	0,27	Alter, BMI, täglicher Aufenthalt im Freien in den letzten zwei Wochen, Höhensonne, Genetik	Geschlecht, Bildungsgrad, Rauchverhalten, Alkohol- konsum, körperliche Aktivität, Kleidungsgewohnheiten, Sonnencremeverwendung, täglicher Aufenthalt im Freien im Sommer, Sommerurlaub in den letzten drei Wochen, subjektiver Gesundheits- zustand, Vitamin-D-Zufuhr
Bruyère et al. (2014) Europa	F 1.984 ^b 53 ± 27 nmol/L > 80 Jahre	0,15	Alter, BMI, Herkunftsland, Vitamin-D-Supplementation	Anzahl peripherer Frakturen
Cheng et al. (2014) USA	F 3.345 25(OH)D: k. A. 50–79 Jahre	0,29	Alter (<i>P</i> = 0,05), Ethnie, Monat der Blutentnahme, Aufenthalts- dauer im Freien im Sommer, Status in Fall-Kontroll-Studie, Taillenumfang, Rauchver- halten, Sonnenstrahlung am Studienort, körperliche Aktivi- tät, Fettzufuhr, totale Vitamin- D-Zufuhr, Dauer der Vitamin- D-Supplementeinnahme	k. A.
Freedman ^{c, d} et al. (2013) USA	M 459 25(OH)D: k. A.	M 0,30	Alter, Ethnie, Jahreszeit, BMI, UV-Strahlenexposition am Wohnort, körperliche Aktivität im Freien, Vitamin-D- Supplementation	Kleidungsgewohnheiten
	F 663 25(OH)D: k. A. 48–93 Jahre	F 0,27	Ethnie, Vitamin-D- Supplementation	Alter, Jahreszeit, BMI, Kleidungsgewohnheiten, UV-Strahlenexposition am Wohnort, körperliche Aktivität im Freien

Anhang

Referenz Studien- lokalisation	Probanden (Anzahl, 25(OH)D, Alter) ^a	R ²	Ergebnis der multiplen Regressionsanalyse	
			Signifikante Prädiktoren	Keine Prädiktoren
González-Molero et al. (2011)	M/F 1.262 56 nmol/L 20–83 Jahre	0,08	Alter, BMI, Plasmakreatinin, PTH	Geschlecht, Plasmacalcium, Plasmaphosphor
Spanien				
Greene-Finestone et al. (2011)	M 577 72 nmol/L	M k. A.	Jahreszeit, BMI, Ethnie	Alter, Sonnenlichtexposition, Sonnencremeverwendung, körperliche Aktivität, Vitamin-D- Zufuhr über angereicherte LM, Vitamin-D-Supplementation
Kanada				
	F 1.335 69 nmol/L ≥ 35 Jahre	F k. A.	Jahreszeit, BMI, Sonnenlicht- exposition, Ethnie, körperliche Aktivität, Vitamin-D-Zufuhr über angereicherte LM, Vitamin-D-Supplementation	Alter, Sonnencremeverwendung
Hill et al. (2006)	F 95 57 ± 27 nmol/L 51–75 Jahre	0,37	BMI, Rauchverhalten, Vitamin- D-Supplementation, Calciumzufuhr	Alter, Vitamin-D-Zufuhr über LM, Sommerurlaub in den letzten drei Monaten, Meidung direkter Sonne im Sommer
Irland				
Hintzpeter et al. (2008)	M 1.749 M 45 nmol/L	M 0,11	körperliche Aktivität, Jahreszeit, Tageszeit der Blutentnahme, totale Vitamin- D-Zufuhr, Familienstand	Alter, BMI, Arbeit im Freien, Vitamin-D-Supplementation
Deutschland				
	F 2.250 F 45 nmol/L 18–79 Jahre	F 0,11	Alter, körperliche Aktivität, Jahreszeit, totale Vitamin-D- Zufuhr, Familienstand, HRT	Tageszeit der Blutentnahme, BMI, Arbeit im Freien, Vitamin- D-Supplementation
Jacques et al. (1997)	M 262 M 82 ± 29 nmol/L ^e	M 0,30	Jahreszeit, Indoor-Aufenthalt, Vitamin-D-Zufuhr über LM, BMI, Serumkreatinin	Alter, Wohnort, Vitamin-D- Supplementation
USA				
	F 425 F 71 ± 29 nmol/L ^e 67–95 Jahre	F 0,31	Jahreszeit, Indoor-Aufenthalt, Vitamin-D-Zufuhr über LM, BMI, Alter, Wohnort, Vitamin- D-Supplementation	Serumkreatinin
Jorde et al. (2010c)	M/F 10.229 55 ± 18 nmol/L 58 ± 13 Jahre	0,14	Geschlecht, Alter, BMI, körperliche Aktivität, Verwendung von Lebertran	
Norwegen				
Karlsson et al. (2014)	F 86 ^f 25(OH)D: k. A. 22–45 Jahre	0,58	% FM, Aufenthaltsdauer im Freien, Urlaub in sonnigen Regionen, Solariumgebrauch	Jahreszeit, Alter, totale Vitamin-D-Zufuhr, PTH
Schweden				
Kühn et al. (2014)^c	M/F 2.100 47 ± 21 nmol/L 35–65 Jahre	0,33	Geschlecht, Monat der Blutent- nahme, Taillenumfang, Rauch- verhalten, Alkoholkonsum, Vitamin-D-Supplementation, Fischzufuhr, Eierzufuhr, Sport, schwere körperliche Aktivität, Gartenarbeit, HRT, Genetik	k. A.
Deutschland				
Lappe et al. (2006)	F 1.179 72 ± 20 nmol/L ≥ 55 Jahre	0,19	Jahreszeit, Alter, Körpermasse, Vitamin-D- Supplementation	k. A.
USA				

Anhang

Referenz Studien- lokalisation	Probanden (Anzahl, 25(OH)D, Alter) ^a	R ²	Ergebnis der multiplen Regressionsanalyse	
			Signifikante Prädiktoren	Keine Prädiktoren
Lucas et al. (2013) Australien	M/F 494 M 80 ± 29 nmol/L F 85 ± 31 nmol/L 18–61 Jahre	0,54	Geschlecht, Körpergröße, Hüftumfang, Breitengrad, Umgebungstemperatur, UV-Strahlenexposition, Sonnenlichtexposition, Kleidungsgeohnheiten im Sommer, Tragen einer Sonnenbrille im Winter, Melanin Gehalt der Haut, Sonnencremeverwendung im Sommer, Genetik	körperliche Aktivität
Martini et al. (2013) ^c Brasilien	M/F 630 M 42 nmol/L (MW) F 48 nmol/L (MW) > 12 Jahre	0,22	Geschlecht, Alter, Familieneinkommen, Jahreszeit, Taillenumfang	Übergewicht, Hautfarbe
McCullough et al. (2010) ^c heterogen	M 2.023 M 49 nmol/L (MW) ^g F 2.449 F 50 nmol/L (MW) ^g ≤ 89 Jahre	M 0,36 F 0,26	Ethnie, Jahreszeit, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, Zufuhr von Vitamin D und Calcium über LM, Calciumsupplemente Ethnie, Jahreszeit, BMI, Milchzufuhr, Calciumsupplemente, Multivitamin supplemente, Rauchverhalten, Diabetes	BMI ^h , Rauchverhalten, Fischverzehr, Milchzufuhr, Multivitamin supplemente, Diabetes körperliche Aktivität, Zufuhr von Vitamin D und Calcium über LM, Alkoholkonsum, Fischverzehr
Millen et al. (2010) USA	F 2.472 25(OH)D: k. A. 50–70 Jahre	0,21	Alter, Monat der Blutentnahme, Ethnie, totale Vitamin-D-Zufuhr ⁱ , Taillenumfang, körperliche Aktivität, Sonnenstrahlung am Studienort	Bildungsgrad, Diabetes, Wandern/Spazieren gehen, HRT, Osteoporosemedikamente, Blutdruckmedikamente
Olmos et al. (2016) Spanien	M/F 1.811 56 ± 20 nmol/L 44–93 Jahre	0,21	Jahreszeit, Alter, Geschlecht, Calciumzufuhr, BMI, Rauchverhalten, Alkoholkonsum, Serumkreatinin, Anzahl chronischer Erkrankungen, PTH	k. A.
Rabenberg et al. (2015) ^c Deutschland	M 3.021 M 45 nmol/L (MW) F 3.004 F 46 nmol/L (MW) 18–79 Jahre	M 0,27 F 0,23	Jahreszeit, Breitengrad, BMI, Vitamin-D-Zufuhr, Vitamin-D-Supplementation, körperliche Aktivität, Mediengebrauch, Verkehrslage am Wohnort Alter, Jahreszeit, Breitengrad, Vitamin-D-Supplementation, Kontrazeptiva, BMI, sozioökonomischer Status, körperliche Aktivität, Mediengebrauch	Alter, sozioökonomischer Status Vitamin-D-Zufuhr, HRT, Verkehrslage am Wohnort
Tran et al. (2013) Australien	M 342 M 43 ± 14 nmol/L F 301 F 40 ± 13 nmol/L 60–84 Jahre	M 0,17 F 0,26	Aufenthaltsdauer im Freien, UV-Strahlenexposition am Wohnort, körperliche Aktivität Alter, BMI, UV-Strahlenexposition am Wohnort	Alter, BMI, Vitamin-D-Zufuhr, subjektiver Gesundheitszustand Aufenthaltsdauer im Freien, körperliche Aktivität, Vitamin-D-Zufuhr, subjektiver Gesundheitszustand

Referenz Studien- lokalisation	Probanden (Anzahl, 25(OH)D, Alter) ^a	R ²	Ergebnis der multiplen Regressionsanalyse	
			Signifikante Prädiktoren	Keine Prädiktoren
van Dam et al. (2007) ^j Niederlande	M/F 538 25(OH)D: k. A. 60–87 Jahre	k. A.	Alter, % FM, Dauer von Aktivi- täten im Freien, Bildungsgrad, Vitamin-D-Supplementation, Verzehr von Margarine oder fettreichem Fisch, Verzehr von rotem Fleisch (<i>P</i> = 0,05)	Geschlecht, Rauchverhalten, Verzehr von Eiern, magerem Fisch, Geflügel oder fettreichen/mageren Milchprodukten

25(OH)D = 25-Hydroxyvitamin D; R² = Bestimmtheitsmaß; M = Männer; F = Frauen; PTH = Parathormon; % FM = relative Fettmasse; BMI = Body-Mass-Index; LM = Lebensmittel; k. A. = keine Angaben; *P* = Irrtumswahrscheinlichkeit; UV = ultraviolett; HRT = Hormonersatztherapie; MW = Mittelwert.

* Die Ergebnisse basieren auf Studie 2 der vorliegenden Arbeit (Jungert und Neuhäuser-Berthold 2015). Folgende Variablen wurden bei der Analyse des Gesamtkollektivs als Determinanten geprüft: Geschlecht, Alter, Monat der Blutentnahme, PTH, % FM, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, Aufenthaltsdauer im Freien, körperliche Aktivität, Haushaltsnettoeinkommen, Rauchverhalten, Vitamin-D-Zufuhr über LM bzw. Supplemente, Calciumzufuhr über LM bzw. Supplemente, Phosphorzufuhr, Alkoholkonsum, Lebenszeitdiagnose ausgewählter Erkrankungen (Hypertonie, Herzerkrankungen, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Osteoporose, Krebs, Erkrankungen der Leber/Galle bzw. Niere/harnableitenden Wege) und die Einnahme von Medikamenten (Antihypertensiva, Herzmedikamente, blutfettsenkende Medikamente, Antidiabetika, Osteoporosemedikamente, Zytostatika, Leber-/Gallenpräparate, Diuretika, Urologika, Hormone bzw. Corticoide). Variablen, die sich als Determinanten der 25(OH)D₃-Konzentration im Gesamtkollektiv behaupteten oder für die eine Geschlechtsinteraktion konstatiert wurde, fanden in den geschlechts-spezifischen multiplen Regressionsanalysen Berücksichtigung.

^a Das Alter und die 25(OH)D-Konzentration sind als Spannweite, Median bzw. Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt, sofern derartige Angaben aus den Studien verfügbar sind.

^b Ausschließlich Probandinnen mit Osteopenie bzw. Osteoporose wurden betrachtet.

^c Die Prädiktoren wurden primär oder ausnahmslos als kategorische Variablen analysiert.

^d Freedman et al. (2013) untersuchten die Relevanz weiterer potenzieller Determinanten, wie z. B. Bräunungsgrad der Haut, Rauchverhalten, Vitamin-D-Zufuhr über LM, entzündliche Darmerkrankungen und HRT. Da jedoch aus der Studie nicht genau hervorgeht, welche Faktoren neben den in Tab. A12.6 genannten Faktoren in die multiplen Regressionsmodelle integriert wurden, beschränken sich die Ausführungen in Tab. A12.6 auf die klar zu identifizierenden Faktoren.

^e Die Angaben zu dem mittleren Vitamin-D-Status und der Altersspanne der Probanden in der Studie von Jacques et al. (1997) beziehen sich auf das Ausgangskollektiv von 290 Männern und 469 Frauen.

^f Karlsson et al. (2014) untersuchten 43 normalgewichtige (25(OH)D = 77 ± 25 nmol/L) und 43 adipöse (25(OH)D = 52 ± 20 nmol/L) Frauen.

^g Die Angaben zum mittleren Vitamin-D-Status in der Studie von McCullough et al. (2010) beziehen sich auf das Ausgangskollektiv von 2.135 Männern und 2.588 Frauen.

^h Wurde der BMI bei den Männern als kategorische Variable in der Studie von McCullough et al. (2010) betrachtet, war ein BMI ≥ 30 kg/m² mit niedrigeren 25(OH)D-Konzentrationen assoziiert.

ⁱ Die totale Vitamin-D-Zufuhr wurde bei Millen et al. (2010) um die Energiezufuhr bereinigt.

^j Im Regressionsmodell von van Dam et al. (2007) erfolgte zudem eine Adjustierung um die Jahreszeit und die Energiezufuhr. Ob diese Variablen sich als unabhängige Determinanten der 25(OH)D-Konzentration erwiesen, wurde jedoch nicht dargelegt.

Liebe Seniorinnen, liebe Senioren!

Wie Sie bereits wissen, ist dieser Fragebogen ein weiterer wichtiger Bestandteil der GISELA-Studie.

Die Beantwortung der Fragen ist natürlich freiwillig. Wir würden uns jedoch sehr freuen, wenn Sie den Fragebogen wieder ausfüllen. Denn schließlich ist die Aussagekraft der GISELA-Studie umso größer, je mehr Personen diese Fragen beantworten.

Lesen Sie die Fragen bitte in Ruhe durch, und tragen Sie anschließend die Antworten in die Kästchen ein. Bei den meisten Fragen müssen Sie die Antworten nur ankreuzen.

Wir würden uns freuen, wenn Sie wieder alle Fragen beantworten. Falls Sie dennoch eine Frage nicht beantworten können oder möchten, machen Sie einfach mit der nächsten Frage weiter.

Sollten Probleme beim Ausfüllen des Fragebogens auftreten, können Sie uns gerne unter der Tel.-Nr. 0641/99-39071 anrufen.

Selbstverständlich werden Ihre Angaben anonym behandelt.

Für Ihre erneute aktive Teilnahme danken wir Ihnen recht herzlich!



Prof. Dr. M. Neuhäuser-Berthold

1. Welche Mahlzeiten nehmen Sie gewöhnlich im Laufe des Tages zu sich?

- Erstes Frühstück
 Zweites Frühstück
 Mittagessen
 Nachmittagsmahlzeit
 Abendmahlzeit
 Spätmahlzeit

2. Wie oft nehmen Sie normalerweise eine warme Mahlzeit zu sich?

- 1 - 3 mal pro Woche
 4 - 6 mal pro Woche
 7 mal pro Woche
 8 - 10 mal pro Woche
 11 mal pro Woche und mehr

3. Wer kocht bei Ihnen gewöhnlich? (Sie können auch mehrere Antworten ankreuzen.)

- Ich selbst
 Mein Partner
 Andere Personen, die in meiner Wohnung leben
 Verwandte/Bekannte, die nicht in meiner Wohnung leben
 Heimverpflegung
 Restaurant/Gaststätte
 Essen auf Rädern
 Sonstige, und zwar:

Abb. A12.2: Fragebogen der GISELA Studie im Erhebungsjahr 2008.

4. Wie wichtig sind Ihnen folgende Punkte beim Essen bzw. bei der Essenszubereitung?

	sehr wichtig	wichtig	es geht	weniger wichtig	un- wichtig
Geschmack	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Preis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gesundheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arbeits-/Zeitaufwand	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bekömmlichkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gewohnheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Wie oft essen Sie die folgenden Lebensmittel?

	mehrmals täglich	etwa täglich	mehrmals pro Woche	mehrmals im Monat	selten	nie
Weißbrot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mischbrot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vollkornbrot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fleisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurstwaren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Milch (Tasse)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Käse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Joghurt/Quark	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eier	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gemüse, roh	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gemüse, erhitzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Obst, roh	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kuchen/Gebäck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fertiggerichte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Wie viele Tassen koffeinhaltigen Kaffee trinken Sie normalerweise am Tag?

- Ich trinke keinen koffeinhaltigen Kaffee
- weniger als 1 Tasse
- 1 - 2 Tassen
- 3 - 4 Tassen
- 5 Tassen und mehr

6. Wie viele Tassen schwarzen Tee trinken Sie normalerweise am Tag?

- Ich trinke keinen schwarzen Tee
- weniger als 1 Tasse
- 1 - 2 Tassen
- 3 - 4 Tassen
- 5 Tassen und mehr

11. Haben Sie den Wunsch, Ihr Körpergewicht zu verändern?

- Nein, ich möchte mein Gewicht nicht verändern
- Ja, ich möchte gerne abnehmen
- Ja, ich möchte gerne zunehmen

Wenn ja, was sind die Gründe dafür?

- auf Rat meines Arztes
- auf Rat von Verwandten und Bekannten
- auf eigenen Wunsch

12. Haben Sie in den letzten zwei Jahren eine Diät zur Gewichtsabnahme gemacht?

- Nein
- Ja

Wenn ja, wie oft? mal

8. Wie häufig trinken Sie Alkohol?

- nie
- selten
- mehrmals im Monat
- 1 - 2 mal pro Woche
- 3 - 4 mal pro Woche
- 5 - 6 mal pro Woche
- täglich

9. Welche alkoholischen Getränke bevorzugen Sie? (Sie können auch mehrere Antworten ankreuzen.)

- Bier
- Sekt, Wein
- Schnaps, Weinbrand, Cognac, Likör
- sehr unterschiedlich
- Ich trinke keinen Alkohol

10. Wenn Sie Alkohol trinken, welche Mengen trinken Sie dann gewöhnlich?

	Bier	Wein/Sekt	Schnaps/ Weinbrand/ Cognac/Likör
trinke ich nie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 - 2 Gläser	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 - 5 Gläser	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 Gläser und mehr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sehr unterschiedlich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

13. Richten Sie sich beim Essen nach einer bestimmten Ernährungsform?

Nein Ja

Wenn ja, nach welcher?

- Vegetarische Ernährung
 - Vollwert-Ernährung
 - Hay'sche Trennkost
 - Fit for Life
- Sonstige, und zwar:

14. Hatten Sie in den letzten zwei Jahren Erkrankungen oder Operationen, die Sie persönlich als sehr schlimm empfunden haben?

Nein Ja

Wenn ja, wann und wie viele?

Jahr	Anzahl	(Eventuell Art der Erkrankung/Operation)
.....
.....
.....
.....
.....
.....

15. Hat Ihr Arzt in den letzten zwei Jahren eine der folgenden Krankheiten bei Ihnen festgestellt? Wenn ja, wann wurde die Diagnose gestellt?

Der Arzt hat keine Erkrankungen festgestellt

Erkrankung	Monat/Jahr
<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)	[...../.....]
<input type="checkbox"/> Hypertonie (Bluthochdruck) und andere Hochdruckkrankheiten	[...../.....]
<input type="checkbox"/> Ischämische Herzerkrankungen wie Herzinfarkt, Arteriosklerose der Herzkranzgefäße, Angina pectoris	[...../.....]
<input type="checkbox"/> Andere Herzerkrankungen wie Herzfehler	[...../.....]
<input type="checkbox"/> Erkrankungen der Hirngefäße wie Arteriosklerose der Hirngefäße, Schlaganfall	[...../.....]
<input type="checkbox"/> Andere Gefäßerkrankungen wie Arteriosklerose der Beingefäße	[...../.....]
<input type="checkbox"/> Fettstoffwechselstörungen wie erhöhte Blutfette/Cholesterin	[...../.....]
<input type="checkbox"/> Gallenerkrankungen	[...../.....]
<input type="checkbox"/> Darmdivertikel (Darmausstülpungen)	[...../.....]
<input type="checkbox"/> Chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa	[...../.....]
<input type="checkbox"/> Chronische Lebererkrankungen wie Leberzirrhose	[...../.....]
<input type="checkbox"/> Magenerkrankungen wie Gastritis, Magengeschwür	[...../.....]
<input type="checkbox"/> Blasen-, Harnwegs-, Nierenerkrankungen	[...../.....]
<input type="checkbox"/> Bauchspeicheldrüsenkrankungen	[...../.....]

16. Welche der folgenden Medikamente oder Präparate nehmen Sie ein?

Erkrankung	Monat/Jahr			
<input type="checkbox"/> Atemwegserkrankungen wie Asthma, Bronchitis	[...../.....]			
<input type="checkbox"/> Gicht	[...../.....]	<input type="checkbox"/> keine		
<input type="checkbox"/> Anämie (Blutarmut)	[...../.....]		manchmal	regelmäßig
<input type="checkbox"/> Osteoporose (vermindertes Knochengewebe)	[...../.....]	Herz-, Kreislaufmittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Rheumatismus/Arthrose	[...../.....]	Mittel gegen Bluthochdruck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Schilddrüsenunterfunktion	[...../.....]	Mittel gegen erhöhte Blutfette	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Schilddrüsenüberfunktion	[...../.....]	Rheumamittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Katarakt (grauer Star)	[...../.....]	Mittel gegen erhöhte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Lebensmittelinfektion wie Salmonellen	[...../.....]	Harnsäurewerte bzw. Gicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Brustkrebs	[...../.....]	Jodtabletten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Lungenkrebs	[...../.....]	Schilddrüsenhormone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Prostatakrebs	[...../.....]	Hormonpräparate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Magenkrebs	[...../.....]	Schmerzmittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Darmkrebs	[...../.....]	Insulin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Gebärmutterkrebs	[...../.....]	Tabletten gegen Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Speiseröhrenkrebs	[...../.....]	Psychopharmaka	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Bauchspeicheldrüsenkrebs	[...../.....]	Diuretika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Mundhöhlen- oder Rachenkrebs	[...../.....]	Abführmittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Kehlkopfkrebs	[...../.....]	Magen-Darm-Präparate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Mastdarmkrebs	[...../.....]	Urologika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Leberkrebs	[...../.....]	Eisen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Sonstige, und zwar:		Magnesium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[...../.....]	Calcium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[...../.....]	Selen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

18. Rauchen Sie, oder haben Sie jemals geraucht?

- Ja, ich rauche
- Ich rauche nur bei besonderen Gelegenheiten
- Ich habe geraucht, rauche aber seit letztem bzw. vorletztem Jahr nicht mehr
- Ich habe geraucht, rauche aber schon länger nicht mehr
- Nein, ich habe nie geraucht

19. Was rauchen Sie, bzw. was haben Sie geraucht? (Sie können auch mehrere Antworten ankreuzen.)

- Ich habe nie geraucht
- Zigaretten mit Filter
- Zigaretten ohne Filter
- Zigarillos
- Zigarren
- Pfeife

20. Wie lange rauchen Sie schon, bzw. wie lange haben Sie geraucht?

- Ich habe nie geraucht
- 1 - 5 Jahre
- 5 - 10 Jahre
- 10 - 20 Jahre
- 20 - 30 Jahre
- 30 Jahre und länger

manchmal regelmäßig

- Multimineralstoffpräparate
- Kieselerde
- Vitamin C
- β-Carotin
- Vitamin E
- Vitamin B-Präparate
- Multivitaminpräparate
- Sonstige, und zwar:

keine

17. An dieser Stelle schreiben Sie bitte den vollständigen Namen (mit Hersteller) von allen Medikamenten und Vitamin- bzw. Mineralstoffpräparaten auf, die Sie einnehmen.

21. **Wie viele Zigaretten (Zigarillos, Zigarren, Pfeife) rauchen Sie in etwa pro Tag bzw. haben Sie pro Tag geraucht?**

- Ich habe nie geraucht
- Ich rauche nur bei besonderen Gelegenheiten
- 1 - 4 Stück
- 5 - 14 Stück
- 15 - 24 Stück
- mehr als 24 Stück

22. **Wie viele Stunden schlafen Sie zur Zeit täglich?**

- tagüber nachts

23. **Wie viele Stunden arbeiten Sie zur Zeit im Haushalt?**

- Stunden/Woche

24. **Wie viele Stunden arbeiten Sie zur Zeit im Garten?**

- Stunden/Woche

25. **Sind Sie zur Zeit erwerbstätig?**

- Ja Nein

Wenn ja, wie viele Stunden arbeiten Sie in der Woche?

- weniger als 10 Stunden
- 10 - 20 Stunden
- 20 - 30 Stunden
- 30 - 40 Stunden
- mehr als 40 Stunden

Wenn ja, wie schwer ist bei dieser Arbeit die körperliche Aktivität?

- leicht
z.B. Büroangestellter, Pkw-Fahrer, Feinmechaniker
- mittelschwer
z.B. Autoschlosser, Verkäuferin, Anstreicher
- schwer
z.B. Maurer, Zimmermann, Dachdecker, Landwirt
- sehr schwer
z.B. Waldarbeiter, Steinbrucharbeiter, Stahlarbeiter, Kohlenhauer

26. Wie viele Stunden verbringen Sie im Moment durchschnittlich pro Woche mit folgenden Aktivitäten?

	keine	0 - 1/2 h	1/2 - 1 h	1 - 2 h	2 - 4 h	4 - 8 h	mehr als 8 h
Spazierengehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wandern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Joggen/Leichtathletik	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fahrradfahren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KegeIn/Bowlen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tanzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gymnastik/Yoga	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwimmen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tennis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fußball/Handball	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rudern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fitnesstraining	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Body Building	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstige, und zwar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

27. Schätzen Sie bitte, wie lange Sie sich zur Zeit üblicherweise pro Tag im Freien aufhalten?

etwa Minuten

28. Haben Sie in den letzten vier Jahren einen Knochenbruch erlitten?

Ja Nein

Wenn ja, welchen Knochen haben Sie sich gebrochen und wie alt waren Sie?

Wirbel (Jahre) Unterarm (Jahre)

Rippen (Jahre) Bein (Jahre)

Hüfte bzw. Oberschenkelhals (Jahre)

sonstige, und zwar: mit Jahren

29. Hat einer Ihrer Eltern oder Geschwister nach dem 50. Lebensjahr einen Oberschenkelhals- bzw. Hüftgelenkbruch erlitten?

Ja, mein/e ,

Nein

30. Sind Sie in den letzten vier Jahren für längere Zeit ans Bett gefesselt gewesen?

Ja Nein

Wenn ja, wie lange und wann?

für etwa Monat/e im Alter von Jahren

31. Hatten Sie in den letzten 6 Monaten Stürze, deren Ursache Sie sich nicht durch von außen einwirkende Kräfte erklären konnten?

Ja Nein

Wenn ja, wie viele Stürze waren es?

etwa Sturz / Stürze

32. Ist Ihnen in den letzten vier Jahren von Ihrem Arzt gesagt worden, dass Sie an einer chronischen Nierenerkrankung leiden?

Ja Nein

33. Haben Sie in den letzten vier Jahren über einen längeren Zeitraum Cortisonpräparate eingenommen?

Ja Nein

Wenn ja, wie lange dauerte die Einnahme und wie alt waren Sie?

etwa Monat/e im Alter von Jahren

34. Haben Sie in den letzten vier Jahren Hormonpräparate eingenommen?

Ja Nein

Wenn ja, wie lange dauerte die Einnahme?

etwa Jahr/e

Die folgenden persönlichen Angaben benötigen wir, um die Untersuchungsdaten nach sinnvollen Kriterien auswerten zu können. An dieser Stelle versichern wir Ihnen aber noch einmal, dass Ihre Angaben anonym behandelt werden.

35. Wie zufrieden sind Sie mit folgenden Situationen?

	sehr zufrieden	zufrieden	es geht	unzu- frieden	sehr un- zufrieden
Wohnbedingungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Familie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ernährungsweise	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Körpergewicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gesundheitszustand	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Einkommen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verwandte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Freunde/Bekannte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

36. Wie oft treffen Sie in etwa Freunde, Verwandte oder Vereinsmitglieder, die nicht in Ihrem Haushalt leben?

Freunde/Bekannte	<input type="text"/>	mal pro Monat
Verwandte	<input type="text"/>	mal pro Monat
Vereinsmitglieder	<input type="text"/>	mal pro Monat

37. Welchen Familienstand haben Sie?

- verheiratet
- verwitwet
- ledig
- geschieden

38. Wo wohnen Sie?

- Mietwohnung/Miethaus
- eigenes Haus
- Eigentumswohnung
- Altenwohnheim
- Sonstiges, und zwar:

39. Wie viele Räume hat Ihre Wohnung ohne Küche und Bad?

- 1 Raum
- 2 Räume
- 3 Räume
- 4 Räume
- 5 Räume
- 6 und mehr Räume

40. Mit wem wohnen Sie zusammen?
(Sie können auch mehrere Antworten ankreuzen.)

- Ich wohne allein
- Ehe-/Lebenspartner
- Kinder
- Enkelkinder
- Verwandte
- Freunde
- Sonstige Person, und zwar:

41. Wie alt sind die Personen, die mit Ihnen zusammenleben?

- Ich wohne allein
- Ehe-/Lebenspartner: Jahre
- Kinder: Jahre
- Enkelkinder: Jahre
- Verwandte: Jahre
- Freunde: Jahre
- Sonstige, und zwar: Jahre

42. Wenn Sie einmal alle Geldbeträge (Gehalt, Rente, Mieterträge, Kindergeld usw. nach Abzug von Steuern und Sozialversicherungen) zusammenrechnen: Wie hoch ist dann in etwa das monatliche Nettoeinkommen aller Haushaltsmitglieder zusammen?

- weniger als 250,- Euro
- 250,- bis 500,- Euro
- 500,- bis 750,- Euro
- 750,- bis 1.000,- Euro
- 1.000,- bis 1.250,- Euro
- 1.250,- bis 1.500,- Euro
- 1.500,- bis 1.750,- Euro
- 1.750,- bis 2.000,- Euro
- 2.000,- bis 2.250,- Euro
- 2.250,- bis 2.500,- Euro
- 2.500,- bis 2.750,- Euro
- 2.750,- bis 3.000,- Euro
- 3.000,- bis 3.250,- Euro
- 3.250,- bis 3.500,- Euro
- 3.500,- Euro und mehr

43. Wie viele Personen müssen von diesem Einkommen leben?

- 1 Person
- 2 Personen
- 3 Personen
- 4 Personen
- 5 und mehr Personen

Tab. A12.7: Parathormonstatus von Populationen im Überblick.

Referenz	Land	Jahreszeit Assay	Probanden (Anzahl, Alter)	PTH (pmol/L) ^a
Studie 2 *	Deutschland	Jul.–Sep. ECLIA	M 49; F 113 66–96 Jahre	M 4,4 (2,1–10,6) F 4,6 (2,6–12,1)
Agrawal und Sharma (2013)	Indien	ganzzjährig k. A.	M 200 50–84 Jahre	7,7 ± 4,6
Arabi et al. (2010)	Libanon	k. A. IRMA	M 157; F 286 65–85 Jahre	M 4,7 ± 5,1 F 4,7 ± 4,9
Ardawi et al. (2012)	Saudi-Arabien	ganzzjährig ECLIA	M 834 20–74 Jahre	6,9 ± 2,8
Bhattoa et al. (2004)	Ungarn	ganzzjährig IRMA	F 319 41–91 Jahre	S 3,5 (1,2–9,2) ^b W 4,6 (2,1–14,4) ^b
Bischof et al. (2006)	Österreich	ganzzjährig ECLIA	M 97; F 386 15–86 Jahre	5,4 ± 2,9
Björkman et al. (2008)	Finnland	k. A. IRMA	M/F 205: 75-Jährige M/F 183: 80-Jährige M/F 179: 85-Jährige	4,8 ^c 5,6 ^c 7,1 ^c
Bolland et al. (2006)	Neuseeland	k. A. k. A.	F 116 46–89 Jahre	2,7 ± 1,2
Chan et al. (2012)	China	ganzzjährig ILMA	M 939 73 ± 5 Jahre	4,1 (3,1–5,5) ^d
Chapuy et al. (1996)	Frankreich	Winter ICLMA	F 440 75–90 Jahre	6,7 ± 3,0
Dawson-Hughes et al. (1997)	USA	ganzzjährig k. A.	M 182; F 209 65–87 Jahre	M 3,8 ± 1,8 F 4,0 ± 1,7
de Boer et al. (2012)	USA	ganzzjährig k. A.	M 491; F 1.130 ≥ 65 Jahre	5,8 ± 2,9
González-Molero et al. (2011)	Spanien	ganzzjährig ECLIA	M/F 1.262 20–83 Jahre	4,5 (2,5–8,4)
Han et al. (2014)	Südkorea	ganzzjährig k. A.	M 743; F 954 ≥ 20 Jahre	M 7,3 ± 0,1 ^e F 7,0 ± 0,1 ^e
Hill et al. (2006)	Irland	Winter ELISA	F 94 51–75 Jahre	2,8 ± 1,3 Median: 2,8
Hintzpeter et al. (2008)	Deutschland	ganzzjährig CLIA	M 1.763; F 2.267 18–79 Jahre	M 3,5 (2,2–4,9) ^d F 2,9 (1,7–4,5) ^d
Isaia et al. (2003)	Italien	Winter IRMA	F 700 60–80 Jahre	3,9 ± 3,0
Kamycheva et al. (2004)	Norwegen	k. A. k. A.	M 3.447; F 4.507 30–89 Jahre	M 3,5 ± 1,8 F 3,4 ± 1,7
Kayaniyil et al. (2011)	Kanada	ganzzjährig ECLIA	M 193; F 461 ≥ 30 Jahre	4,6 ± 1,7
Lappe et al. (2006)	USA	ganzzjährig IRMA	F 1.179 ≥ 55 Jahre	3,9 ± 1,8
Lee et al. (2009a)	Europa	ganzzjährig CLIA	M 3.069 40–79 Jahre	S 2,9 ± 1,5 W 3,2 ± 1,7

Referenz	Land	Jahreszeit Assay	Probanden (Anzahl, Alter)	PTH (pmol/L) ^a
Li et al. (2013)	China	Mrz.–Mai CLIA	M 831; F 559 20–83 Jahre	M 3,2 ± 1,8 F 3,1 ± 1,8
Macdonald et al. (2008)	Schottland	ganzjährig IRMA	F 2.545 ca. 55 ± 2 Jahre	3,4 ± 2,1
Melhus et al. (2010)	Schweden	ganzjährig CLIA	M 1.194 71 ± 1 Jahre	4,3 ± 2,1
Papapetrou et al. (2007)	Griechenland	Winter ICLMA	M 48; F 231 60–89 Jahre	3,4 ± 2,1
Rejnmark et al. (2011)	Dänemark	ganzjährig ECLIA	F 2.316 17–87 Jahre	4,1 (2,0–8,6) ^f
Sai et al. (2011)	USA	k. A. IMA	F 488 65–78 Jahre	3,9 ± 1,6
Saliba et al. (2011)	Israel	ganzjährig CLIA	M/F 19.172 64 ± 16 Jahre	8,2 ± 10,1 6,0 (4,0–9,1) ^d
Saraiva et al. (2005)	Brasilien	ganzjährig IFMA	M/F 214 ≥ 65 Jahre	S 8,3 ± 3,2 W 9,2 ± 4,0
Steingrimsdottir et al. (2005)	Island	ganzjährig ECLIA	M/F 341: 50–65 Jahre M/F 245: 70–85 Jahre	4,0 ± 1,6 4,4 ± 1,8
Touvier et al. (2015)	Frankreich	Okt.–Mai ECLIMA	M 833; F 995 ≤ 65 Jahre	2,8 ± 1,0

PTH = Parathormon; ECLIA = *electrochemiluminescence immunoassay*; M = Männer; F = Frauen; k. A. = keine Angaben; IRMA = *immunoradiometric assay*; S = Sommer; W = Winter; ILMA = *immunoluminometric assay*; ICLMA = *immunochemiluminometric assay*; ELISA = *enzyme-linked immunosorbent assay*; CLIA = *chemiluminescence immunoassay*; IMA = *immunometric assay*; IFMA = *immunofluorometric assay*; ECLIMA = *electrochemiluminescence immunometric assay*.

* Die Ergebnisse basieren auf Studie 2 dieser Arbeit (Jungert und Neuhäuser-Berthold 2015).

^a PTH-Konzentrationen in pg/mL bzw. ng/L wurden in pmol/L umgerechnet (multipliziert mit dem Umrechnungsfaktor 0,106), um den Studienvergleich zu erleichtern; Werte repräsentieren den Median (5.–95. Perzentile) bzw. Mittelwert ± Standardabweichung, sofern keine anderweitige Kennzeichnung erfolgt.

^b Mittelwert (range).

^c Keine konkreten Angaben, ob die Werte den Median oder den Mittelwert repräsentieren.

^d Median (Interquartil-range).

^e Gewichteter Mittelwert ± Standardfehler.

^f Geometrisches Mittel (2,5.–97,5. Perzentile).

Die Autorin dieser Arbeit gibt zu bedenken, dass die in den Studien angegebenen Jahreszeiten in Bezug auf die Kalendermonate nicht einheitlich definiert sind und dass die Messungen der PTH-Konzentration zumeist in unterschiedlichen Jahren erfolgten.

Tab. A12.8: Natürlicher Vitamin-D-Gehalt ausgewählter Lebensmittel im Verhältnis zur endogenen Vitamin-D₃-Synthese nach Sonnenlichtexposition.

(eigene Darstellung in Anlehnung an Rizzoli et al. 2013, Schmid und Walther 2013, Wacker und Holick 2013, Taylor et al. 2014)

Lebensmittel	Vitamin-D-Gehalt (IE) ^a
Lebertran	400–1.000 pro Esslöffel
Wildlachs	600–1.000
Lachs aus Aquakulturen	100–250
Sardinen (gekocht)	300–600
Makrele (gekocht)	250
Thunfisch (gekocht)	236
Rindfleisch (gekocht)	56–60 ^b
Schweinefleisch (gekocht)	81 ^b
Truthahn (gekocht)	30 ^b
Ei	230 ^b
Eigelb	20 pro Stück
Butter	24–56
Weichkäse	11–23
Hartkäse	8–72
Vollmilch	1–4
Shiitake-Pilze (getrocknet)	1.600
Shiitake-Pilze (frisch)	100
Pilze (frisch)	76
Sonnenlicht- / UVB-Exposition	20.000 IE entspricht der minimalen Erythemdosis in einem Badeanzug ^c

^a Angaben beziehen sich auf 100 g des jeweiligen Lebensmittels, sofern kein anderer Bezug genannt wurde. Eine internationale Einheit (IE) entspricht 0,025 µg Vitamin D.

^b Bei den gekennzeichneten tierischen Produkten wurde der 25(OH)D-Gehalt im Lebensmittel mit einem Wirksamkeitsfaktor von fünf bei der Kalkulation des Vitamin-D-Gehaltes einbezogen (Taylor et al. 2014).

^c Die minimale Erythemdosis beschreibt die niedrigste UV-Strahlendosis, die bei einer Person in Badekleidung eine sichtbare Hautrötung hervorruft. Eine UV-Strahlenexposition von Armen und Beinen im Bereich einer halbierten minimalen Erythemdosis wird mit einer Zufuhr von 3.000 IE gleichgesetzt (Wacker und Holick 2013).

Tab. A12.9: Vitamin-D-Zufuhr von Populationen im Überblick.

Referenz Studienlokalisation	Erhebungsmethode	Probanden (Anzahl, Alter)	Vitamin-D-Zufuhr ($\mu\text{g}/\text{d}$) ^a	
			Frauen	Männer
Studie 1 * Deutschland	3-Tage- Schätzprotokoll	M 67 F 168 66–96 Jahre	LM: 3,0 (0,4–10,6)	LM: 3,2 (0,8–15,8)
Hintzpeter et al. (2008) Deutschland	DISHES 4-Wochen-Diet- History-Interview	M 1.763 F 2.267 18–79 Jahre	Total: 2,3 (1,5–3,6) ^b	Total: 2,8 (1,9–4,4) ^b
MRI (2008) Deutschland	DISHES 4-Wochen-Diet- History-Interview	M 1.469 F 1.562 65–80 Jahre	LM: 2,6 (0,8–8,2)	LM: 3,3 (1,0–10,6)
Volkert et al. (2004) Deutschland	3-Tage- Schätzprotokoll	M 583 F 789 ≥ 65 Jahre	LM: 2,9 (Median)	LM: 3,6 (Median)
Studien aus weiteren europäischen Ländern				
Tetens et al. (2011) † Dänemark	7-Tage- Ernährungsprotokoll	M 491 F 599 50–75 Jahre	LM: 2,5 (1,0–7,9) Total: 8,3 (2,3–17,0)	LM: 3,1 (1,2–9,8) Total: 8,4 (2,7–16,0)
Thuesen et al. (2012) Dänemark	FFQ	M/F 6.224 30–60 Jahre	LM: 3,0 (Median)	
Jääskeläinen et al. (2013) Finnland	FFQ	M/F 5.714 30–79 Jahre	LM: 6,9 \pm 4,1	
Touvier et al. (2015) Frankreich	mehrere 24-h- Ernährungsprotokolle	M/F 1.828 ≤ 65 Jahre	LM: 2,9 (MW)	
Moschonis et al. (2009) Griechenland	24-h- Erinnerungsprotokoll	F 112 55–65 Jahre	LM: 0,6 \pm 0,8	
Henderson et al. (2003) Großbritannien	CAP1 7-Tage- Wiegeprotokoll	M 833 F 891 19–64 Jahre	LM: 2,8 (MW) LM: 2,3 (Median) Total: 3,7 (MW) Total : 2,7 (Median)	LM: 3,7 (MW) LM: 3,1 (Median) Total: 4,2 (MW) Total: 3,4 (Median)
Cashman et al. (2013) Irland	4-Tage- Ernährungsprotokoll	M/F 1.132 18–84 Jahre	LM: 4,0 (3,8–4,2) ^c Total: 5,5 (5,0–5,9) ^c	
Hill et al. (2006) Irland	14-Tage-Diet-History- Interview	F 95 51–75 Jahre	LM: 3,0 \pm 1,9 Total: 5,4 \pm 7,4	

Anhang

Referenz Studienlokalisierung	Erhebungsmethode	Probanden (Anzahl, Alter)	Vitamin-D-Zufuhr ($\mu\text{g}/\text{d}$) ^a	
			Frauen	Männer
Steingrimsdottir et al. (2005)	FFQ	M/F 341 50–65 Jahre	Total: $13,8 \pm 10,1$	
Island		M/F 245 70–85 Jahre	Total: $16,6 \pm 10,4$	
Sette et al. (2011)	3-Tage- Ernährungsprotokoll	M 202 F 316	LM: $1,8 \pm 1,7$	LM: $2,5 \pm 2,4$
Italien		65–98 Jahre	LM: $1,4 (0,3–6,2)$	LM: $1,9 (0,5–7,5)$
Janssen et al. (2013)	FFQ	M 400 F 402	LM: $2,6 \pm 1,1$	LM: $3,4 \pm 1,3$
Niederlande		40–80 Jahre		
Kamycheva et al. (2002)	FFQ	M 9.252 F 9.662	Total: $6,5 \pm 0,1^d$	Total: $7,1 \pm 0,1^d$
Norwegen		25–69 Jahre		
Macdonald et al. (2008)	FFQ	F 2.598 ca. 55 ± 2 Jahre	LM: $4,2 \pm 2,5$ Total: $5,8 \pm 4,0$	
Schottland				
Burgaz et al. (2007)	FFQ	F 116 61–86 Jahre	LM: $6,0 \pm 1,8$	
Schweden				
Melhus et al. (2010)	7-Tage- Ernährungsprotokoll	M 1.194 71 \pm 1 Jahre		LM: $5,7 \pm 2,2$ Total: $5,9 \pm 2,4$
Schweden				
González-Rodríguez et al. (2013)	24-h- Erinnerungsprotokolle über zwei Tage	M 196 F 222	LM: $3,3 \pm 3,5$ SM: $0,2 \pm 1,4$	LM: $3,2 \pm 4,3$ SM: $0,3 \pm 1,4$
Spanien		18–60 Jahre	Total: $3,5 \pm 4,5$	Total: $3,5 \pm 3,6$
Studien aus nicht-europäischen Ländern				
Jayaratne et al. (2013)	FFQ	M 342 F 443	LM: $3,4 (3,2–3,5)$ Total: $3,9 (3,7–4,1)$	LM: $3,2 (3,0–3,4)$ Total: $3,4 (3,2–3,7)$
Australien		≥ 31 Jahre	^{c, e}	^{c, e}
Tran et al. (2013)	FFQ	M/F 643 60–84 Jahre	Total: $1,4$ (Median)	
Australien				
Martini et al. (2013)	24-h- Erinnerungsprotokoll	M 193 F 324	LM: $2,7 \pm 1,3$	LM: $3,2 \pm 1,6$
Brasilien		≥ 60 Jahre		
Baraké et al. (2010)	sechs 24-h- Erinnerungsprotokolle	M 207 F 197	LM: $4,3 \pm 2,3$ SM: $9,3 \pm 11,2$	LM: $5,3 \pm 3,4$ SM: $2,9 \pm 5,6$
Kanada		69–83 Jahre		

Anhang

Referenz Studienlokalisierung	Erhebungsmethode	Probanden (Anzahl, Alter)	Vitamin-D-Zufuhr ($\mu\text{g}/\text{d}$) ^a	
			Frauen	Männer
Vatanparast et al. (2010) Kanada	24-h- Erinnerungsprotokoll	M 1.605 F 2.777 > 70 Jahre	LM: $6,1 \pm 0,7$ ^d LM: $4,4$ (3,2–6,4) ^b	LM: $6,7 \pm 0,4$ ^d LM: $5,3$ (3,9–8,0) ^b
Brock et al. (2010) USA	FFQ	M/F 2.621 55–74 Jahre		LM: $5,3 \pm 3,6$ SM: $6,4 \pm 8,0$
Freedman et al. (2013)[†] USA	FFQ	M/F 842 48–93 Jahre		LM: $6,8 \pm 6,4$ SM: $13,1 \pm 12,3$
Orwoll et al. (2009) USA	FFQ	M 1.606 65–99 Jahre		LM: $4,1 \pm 2,9$

M = Männer; F = Frauen; LM = Nährstoffzufuhr über Lebensmittel; DISHES = *Diet Interview Software for Health Examination Studies*; Total = Nährstoffzufuhr über Lebensmittel und Supplemente; MRI = Max Rubner-Institut; FFQ = *food-frequency questionnaire*; MW = Mittelwert; CAPI = *Computer-Assisted Personal Interview*; SM = Nährstoffzufuhr über Supplemente.

* Die Ergebnisse basieren auf Studie 1 der vorliegenden Arbeit (Jungert et al. 2014).

† Die Angaben zur Vitamin-D-Zufuhr beziehen sich bei Tetens et al. (2011) auf Probanden, die angaben, Supplemente einzunehmen.

[†] Die dargelegten Ergebnisse der Studie von Freedman et al. (2013) beziehen sich auf hellhäutige Probanden, um den Vergleich mit Probanden der GISELA Studie zu erleichtern.

^a Angaben in internationalen Einheiten wurden in $\mu\text{g}/\text{d}$ umgerechnet, um den Studienvergleich zu erleichtern. Werte repräsentieren den Median (5.–95. Perzentile) bzw. Mittelwert \pm Standardabweichung, sofern keine anderweitige Kennzeichnung erfolgt.

^b Median (25.–75. Perzentile).

^c Mittelwert (95 % Konfidenzintervall).

^d Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes.

^e Die Daten wurden um die Energiezufuhr adjustiert.

Die Sortierung der Tabelle basiert auf dem folgenden Vorgehen: Zunächst werden neben den Ergebnissen der Studie 1 Untersuchungen aus Deutschland vorgestellt, gefolgt von Studien aus Europa und nicht-europäischen Ländern. Die jeweiligen Abschnitte sind alphabetisch nach Ländern sortiert.

Tab. A12.10: Querschnittsassoziationen zwischen Vitamin-D-Zufuhr und 25(OH)D-Spiegel.

Referenz Studien- lokalisierung	Erhebungszeit Ernährungs- erhebungsmethode	Probanden (Anzahl, Alter, 25(OH)D, Vitamin- D-Zufuhr ^a)	Berücksichtigte Cofaktoren ^b	Vitamin-D-Zufuhr		
				LM	SM	Total
Studie 2 * Deutschland	Jul.–Sep. 3-Tage- Schätzprotokoll	M 49; F 113 66–96 Jahre M 66 nmol/L F 63 nmol/L LM: M 5,1 µg/d LM: F 3,0 µg/d	Geschlecht, Alter, Monat der Blutentnahme, % FM, eGFR, körperliche Aktivität, Aufenthaltsdauer im Freien, Rauchen, PTH, Phosphorzufuhr, Alkoholkonsum, Haushaltsnettoeinkommen, Calciumzufuhr über LM/SM, Vitamin-D-Zufuhr über LM/SM	—	↑	
Studie 3 † Deutschland	Jul.–Sep. 3-Tage- Schätzprotokoll	M 41; F 99 66–96 Jahre M 68 nmol/L F 61 nmol/L LM: M 3,5 µg/d LM: F 2,5 µg/d	Geschlecht, Alter, % FM, körperliche Aktivität, Aufenthaltsdauer im Freien, Rauchen, PTH	—	↑	
Hintzpeter et al. (2008) Deutschland	ganzjährig 4-Wochen-Diet- History-Interview	M 1.749; F 2.250 18–79 Jahre M 45 nmol/L F 45 nmol/L Total: M 2,8 µg/d Total: F 2,3 µg/d	Alter, Jahreszeit, Familienstand, körperliche Aktivität, BMI, HRT, Tageszeit der Blutentnahme, Arbeit im Freien, totale Vitamin-D-Zufuhr/Vitamin-D-Supplemente		M — F —	M ↑ F ↑
Perna et al. (2012) Deutschland	ganzjährig FFQ für Fisch-, Eier- und Käse- konsum	F 5.386 50–74 Jahre 42 nmol/L Zufuhr: k. A.	Alter, Jahreszeit, BMI, Rauchen, regelmäßige Einnahme von Multivitamin-tabletten	—		
Studien aus weiteren europäischen Ländern						
Thuesen et al. (2012) Dänemark	ganzjährig FFQ	M/F 5.506 ^c 30–60 Jahre 48 nmol/L LM: 3,0 µg/d	Geschlecht, Alter, Rauchen, sozioökonomischer Status, Energiezufuhr, BMI, Untersuchungsmonat, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, Ernährungsqualität	—		
Jääskeläinen et al. (2013) Finnland	Sep.–Mrz. FFQ	M 2.677; F 3.037 30–79 Jahre 45 nmol/L LM: 6,9 µg/d	Alter, Geschlecht, Monat der Blutentnahme, Bildungsgrad, Familienstand, BMI, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, Rauchen, Blutdruck, HDL-C, TAG, Nüchtern-glucose, mAHEI, Fischkonsum, Margarinekonsum, Vitamin-D-Zufuhr über LM/SM	↑	↑	
Touvier et al. (2015) Frankreich	Okt.–Mai mehrere 24-h- Ernährungs- protokolle	M 833; F 995 ≤ 65 Jahre 50 nmol/L LM: 2,9 µg/d	Geschlecht, Alter, Alkoholkonsum, BMI, körperliche Aktivität, Rauchen, Hauttyp, Bildungsgrad, Breitengrad, Monat der Blutentnahme, Sonnenlichtexposition	—		
Hill et al. (2006) Irland	Winter 14-Tage-Diet- History-Interview	F 95 51–75 Jahre 57 ± 27 nmol/L LM: 3,0 µg/d Total: 5,4 µg/d	Alter, BMI, Meiden von Sonne, Sommerurlaub, Rauchen, Calciumzufuhr, Vitamin-D-Zufuhr über LM/SM	—	↑	

Anhang

Referenz Studien- lokalisation	Erhebungszeit Ernährungs- erhebungsmethode	Probanden (Anzahl, Alter, 25(OH)D, Vitamin- D-Zufuhr ^{a)})	Berücksichtigte Cofaktoren ^{b)}	Vitamin-D-Zufuhr		
				LM	SM	Total
Janssen et al. (2013) Niederlande	ganzjährig FFQ	M 400; F 402 40–80 Jahre M 62 nmol/L F 51 nmol/L LM: M 3,4 µg/d LM: F 2,6 µg/d	ohne Adjustierung	M — F —		
Brustad et al. (2004) Norwegen	ganzjährig Fragebogen (nicht näher definiert)	F 260 ^{d)} 44–59 Jahre 55 nmol/L LM: 6,2 µg/d	Alter, Jahreszeit, Breitengrad, BMI, Sommerurlaub, Wohnort in Nordnorwegen im letzten Sommer, Solariumgebrauch, Aufenthaltsdauer im Freien, Vitamin-D-Zufuhr über LM + Lebertran/SM	↑	—	
Macdonald et al. (2008) Schottland	ganzjährig FFQ	F 2.598 ca. 55 ± 2 Jahre 54 ± 22 nmol/L LM: 4,2 µg/d Total: 5,8 µg/d	ohne Adjustierung	Jun.– Nov. — Dez. –Mai ↑		Jun.– Nov. ↑ Dez. –Mai ↑
Karlsson et al. (2014) Schweden	ganzjährig FFQ	F 86 22–45 Jahre N 77 nmol/L A 52 nmol/L Total: N 13,7 µg/d ^{e)} Total: A 8,5 µg/d ^{e)}	Alter, Jahreszeit, % FM, PTH, Aufenthaltsdauer im Freien, Solariumgebrauch, Urlaub in sonnigen Regionen			—
Shirazi et al. (2013) Schweden	ganzjährig Diet-History- Interview	F 727 41–73 Jahre 88 nmol/L Zufuhr: k. A.	Alter, Jahreszeit, Lagerungsdauer der Blutproben	↑		↑
Cutillas-Marco et al. (2012) Spanien	Sommer FFQ	M 45; F 132 18–84 Jahre 60 ± 21 nmol/L Zufuhr: k. A.	Geschlecht, Alter, Hauttyp, Meno- pause, Adipositas, Rauchen, Verwendung von Sonnencreme, Sonnenlichtexposition, PTH, Vitamin-D-Zufuhr über LM/SM	—	—	
Studien aus nicht-europäischen Ländern						
Tran et al. (2013) Australien	Okt.–Mrz. FFQ	M 342; F 301 60–84 Jahre M 43 nmol/L F 40 nmol/L Total: 1,4 µg/d	Alter, Aufenthaltsdauer im Freien, körperliche Aktivität, BMI, UV- Strahlenexposition, Gesundheits- zustand laut Selbstauskunft			M — F —
Baraké et al. (2010) Kanada	Jan.–Mrz. Jun.–Sep. sechs 24-h- Erinnerungs- protokolle	M 207; F 197 69–83 Jahre 74 ± 30 nmol/L LM: M 5,3 µg/d SM: M 2,9 µg/d LM: F 4,3 µg/d SM: F 9,3 µg/d	Alter, Geschlecht, Jahreszeit, Rauchen, Energiezufuhr, Taillen- umfang, Vitamin-D-Zufuhr über LM/SM	↑	↑	

Referenz Studien- lokalisation	Erhebungszeit Ernährungs- erhebungsmethode	Probanden (Anzahl, Alter, 25(OH)D, Vitamin- D-Zufuhr ^a)	Berücksichtigte Cofaktoren ^b	Vitamin-D-Zufuhr		
				LM	SM	Total
Greene- Finestone et al. (2011) Kanada	ganzjährig FFQ für ange- reicherte LM (Milch, Joghurt und Soja)	M 577; F 1.335 ≥ 35 Jahre 70 nmol/L Zufuhr: k. A.	Alter, Jahreszeit, Ethnie, BMI, körperliche Aktivität, Verwendung von Sonnencreme, Sonnenlicht- exposition, Vitamin-D-Zufuhr über angereicherte LM/SM	M — F ↑	M — F ↑	
Brock et al. (2010) USA	ganzjährig FFQ	M 1.357; F 1.264 55–74 Jahre M 61 nmol/L F 65 nmol/L LM: 5,3 µg/d SM: 6,4 µg/d	Alter, Geschlecht, Ethnie, Jahres- zeit, BMI, Rauchen, Energie- zufuhr, Bildungsgrad, Studien- center, HRT, körperliche Aktivität, Vitamin-D-Laboranalyse, Milch- zufuhr, Calciumzufuhr über SM, Vitamin-D-Zufuhr über LM/SM	↑	↑	
Dawson- Hughes et al. (1997) USA	ganzjährig FFQ	M 182; F 209 65–87 Jahre M 82 nmol/L F 69 nmol/L LM: M 5,0 µg/d LM: F 4,5 µg/d	Alter, Geschlecht, Jahreszeit, Reisen, Aufenthaltsdauer im Freien, Körpermasse, Interaktionen (Jahreszeit × Reisen, Geschlecht × Jahreszeit)	↑		
Jacques et al. (1997) USA	ganzjährig FFQ	M 262; F 425 ^f 67–95 Jahre M 82 nmol/L F 71 nmol/L Zufuhr: k. A.	Alter, Jahreszeit, Wohnort, Indoor-Aufenthalt, BMI, Serum- kreatinin, Vitamin-D-Zufuhr über LM/SM	M ↑ F ↑	M — F ↑	
Lappe et al. (2006) USA	ganzjährig k. A.	F 1.179 ≥ 55 Jahre 72 nmol/L SM: 5 µg/d	Alter, Jahreszeit, Körpermasse		↑	

25(OH)D = 25-Hydroxyvitamin D; LM = Nährstoffzufuhr über Lebensmittel; SM = Nährstoffzufuhr über Supplemente; Total = Nährstoffzufuhr über Lebensmittel und Supplemente; M = Männer; F = Frauen; % FM = relative Fettmasse; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; PTH = Parathormon; — = nicht signifikant; ↑ = signifikant positive Assoziation; BMI = Body-Mass-Index; HRT = Hormonersatztherapie; FFQ = *food-frequency questionnaire*; k. A. = keine Angaben; HDL-C = *high-density lipoprotein cholesterol*; TAG = Triacylglycerol; mAHEI = *modified Alternate Healthy Eating Index*; N = normalgewichtige Probanden; A = adipöse Probanden; UV = ultraviolett.

* Die Ergebnisse basieren auf Studie 2 dieser Arbeit (Jungert und Neuhäuser-Berthold 2015).

† Die Ergebnisse basieren auf Studie 3 dieser Arbeit (Jungert und Neuhäuser-Berthold 2013).

^a Erfolgt die Angaben zur Vitamin-D-Zufuhr in internationalen Einheiten, wurden diese in µg/d umgerechnet, um den Studienvergleich zu erleichtern. Analog wurden ggf. Angaben zum 25(OH)D-Spiegel in nmol/L umgerechnet. Werte repräsentieren den Median bzw. den Mittelwert.

^b Sofern die Variable „Vitamin-D-Zufuhr über LM/SM“ als Cofaktor angegeben wird, so bedeutet dies, dass eine gegenseitige Adjustierung erfolgte.

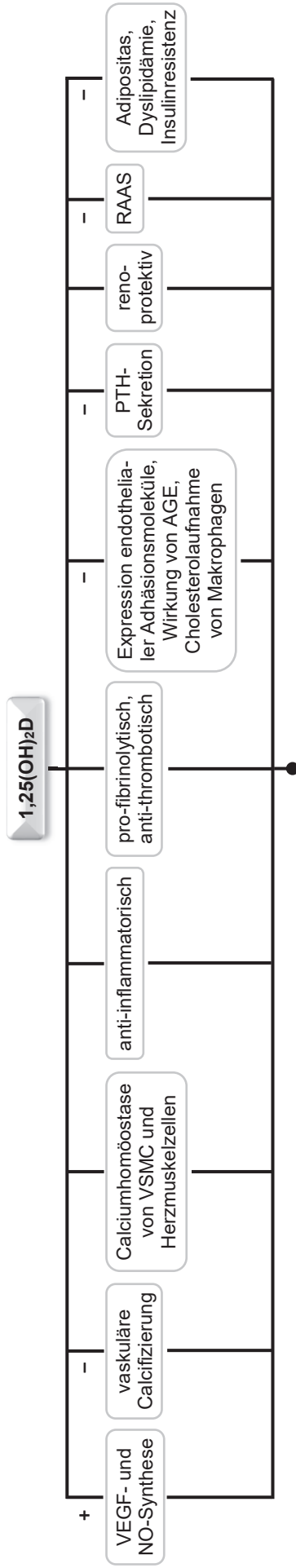
^c Die Angaben zu den Probandencharakteristika basieren auf dem Ausgangskollektiv von 6.224 Probanden.

^d Die Angaben zu den Probandencharakteristika basieren auf dem Ausgangskollektiv von 300 Probanden.

^e Die Angaben zur Vitamin-D-Zufuhr basieren auf 40 normalgewichtigen und 38 adipösen Probanden.

^f Die Angaben zu den Probandencharakteristika basieren auf dem Ausgangskollektiv von 290 Männern und 469 Frauen.

Die Sortierung der Tabelle basiert auf dem folgenden Vorgehen: Zunächst werden neben den Ergebnissen der Studien 2 und 3 Untersuchungen aus Deutschland vorgestellt, gefolgt von Studien aus Europa und nicht-europäischen Ländern. Die jeweiligen Abschnitte sind alphabetisch nach Ländern sortiert.



Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einschließlich Arteriosklerose und Hypertonie

Abb. A12.3: Mögliche Mechanismen, wie 1,25(OH)₂D das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen beeinflusst.

(eigene Darstellung auf Grundlage von Wu-Wong et al. 2006, Talmor et al. 2008, Cardus et al. 2009, Doorenbos et al. 2009, Oh et al. 2009, Brewer et al. 2011, Molinari et al. 2011, Pilz et al. 2011, Dong et al. 2012, Kudo et al. 2012, Beveridge und Witham 2013, Riek et al. 2013, Zhong et al. 2014)

Diese Abb. illustriert, wie 1,25(OH)₂D das Risiko für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen positiv beeinflussen könnte, wobei die Abb. aus Gründen der Übersichtlichkeit auf ausgewählte Mechanismen begrenzt ist. Die Ergebnisse, auf denen die Abb. aufbaut, wurden primär aus Zellkulturstudien und Tierversuchen gewonnen. Eine 1,25(OH)₂D-Inkubation führte bspw. in Endothelzellen bzw. *vascular smooth muscle cells* (VSMC) zu einer vermehrten Synthese von *vascular endothelial growth factor* (VEGF) und Stickstoffmonoxid (NO), zu einer Senkung der Expression von Adhäsionsmolekülen und der Konzentration reaktiver Sauerstoffspezies sowie zu einer Abschwächung der möglichen negativen Effekte der *advanced glycation end products* (AGE), wie z. B. die Induktion der *nuclear factor-κB*-Expression oder die Hemmung der endothelialen NO-Synthese. 1,25(OH)₂D fördert ein anti-inflammatorisch und anti-thrombotisch geprägtes Genexpressionsprofil. In Makrophagen wurde eine verringerte Aufnahme von modifizierten *low-density lipoprotein cholesterol* Partikeln infolge einer 1,25(OH)₂D-Inkubation beobachtet, was eine verringerte Schaumzellenbildung hervorrief. Der negative Feedbackmechanismus von 1,25(OH)₂D auf die Parathormon (PTH)-Sekretion hält die PTH-Konzentration im Normbereich, wodurch mögliche arteriosklerotische Eigenschaften von PTH gedrosselt werden. Über die Regulation des Calciumhaushaltes beeinflusst 1,25(OH)₂D vermutlich die Proliferation und Differenzierung von VSMC und Herzmuskelzellen sowie die Calcifizierung und Kontraktion von Gefäßen. In der Niere scheint 1,25(OH)₂D über das anti-inflammatorische Wirkungsprofil und die Inhibierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) einschließlich der Expression des Angiotensin II Typ 1 Rezeptors protektiv zu wirken. Abschließend sei auf die mutmaßlich protektiven Wirkungen von 1,25(OH)₂D auf die Pathogenese der Adipositas, Dyslipidämie und Insulinresistenz verwiesen. Mit Blick auf die hier dargelegten Mechanismen könnte ein adäquater Vitamin-D-Status zum Erhalt der Endothelfunktion beitragen und der Entstehung einer Hypertonie und Arteriosklerose entgegenwirken. Die Literatur liefert detaillierte Übersichtsartikel zu den möglichen kardioprotektiven Eigenschaften von Vitamin D (z. B. Brewer et al. 2011, Beveridge und Witham 2013).

Tab. A12.11: Limitationen und Stärken der vorliegenden Arbeit.

Limitationen	Stärken
<ul style="list-style-type: none"> • Geringe Stichprobengröße • Geringerer Anteil männlicher Probanden • Keine Generalisierung der Daten auf die deutsche Allgemeinbevölkerung • Studie wurde nicht explizit für die Beantwortung der hier untersuchten Fragestellungen konzipiert • Querschnittuntersuchungen • Multiples Testen • Einmalige Messungen der Parameter • Körperzusammensetzung und Knochenstatus nicht mittels DXA erhoben • Knochenspezifische ALP nicht erfasst • Selbstauskünfte der Probanden • Indirekte Erfassung von UVB-Strahlenexposition, körperlicher Aktivität und Rauchverhalten • Rauchverhalten und Einkommen als dichotome Variable untersucht • Keine Differenzierung von Indoor- und Outdoor-Aktivitäten • Blutentnahme und Ernährungsprotokoll zu unterschiedlichen Zeitpunkten • Keine Erfassung der Dosis und Einnahmedauer von Supplementen • Keine detaillierte Medikamentenklassifikation • Keine Daten bezüglich Genetik, Glucosstoffwechsel, Calciumspiegel, Melanin Gehalt der Haut, Inflammationsstatus, Verwendung von Sonnencreme, Kleidungsgewohnheiten, Reiseverhalten 	<ul style="list-style-type: none"> • Stichprobengröße hinsichtlich der Altersklasse • Homogener Breitengrad und Ethnie • Relativ homogenes Studienkollektiv • Keine institutionalisierten Probanden • Probanden ohne CKD-Diagnose • 25(OH)D₃-Spiegel ausschließlich > 25 nmol/L • Messung der 25(OH)D₃-Konzentration erfolgte mit einem gegen LC-MS/MS standardisierten Assay im Labor Limbach (Heidelberg), welches am DEQAS teilnahm • Verschiedene 25(OH)D₃-Grenzwerte betrachtet • Erhebung im Sommer und in den Morgenstunden verringert saisonale und tageszeitliche Schwankung • Geringe Anzahl von Supplementnutzern ermöglicht die Betrachtung des „natürlichen“ Vitamin-D-Status • Subgruppenanalysen einschließlich geschlechtsspezifischer Analysen • Separate Regressionsmodelle, um Kollinearitäten vorzubeugen • Sensitivitätsanalysen • Berücksichtigung zahlreicher Confounder einschließlich Körperzusammensetzung, Aufenthaltsdauer im Freien, Ernährung, PAL und PTH • Parameter der Anthropometrie und Körperzusammensetzung erfasst • Krankheitsgeschichte berücksichtigt • Validiertes Drei-Tage-Schätzprotokoll

CKD = chronische Nierenerkrankung; 25(OH)D₃ = 25-Hydroxycholecalciferol; LC-MS/MS = *liquid chromatography-tandem mass spectrometry*; DEQAS = *Vitamin D External Quality Assessment Scheme*; DXA = *dual-energy X-ray absorptiometry*; ALP = alkalische Phosphatase; UV = ultraviolett; PAL = *physical activity level*; PTH = Parathormon.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Giessen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Giessen, den _____

Unterschrift: _____

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die maßgebend zum Gelingen der vorliegenden Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Neuhäuser-Berthold für das entgegengebrachte Vertrauen im Rahmen der GISELA Studie mitwirken zu können sowie die Vergabe des interessanten und vielseitigen Themas. Ich danke ihr für die Möglichkeit des selbstständigen Arbeitens, die konstruktiven Gespräche und die aufgebrauchte Zeit insbesondere im Rahmen der Einreichungsprozesse.

Herrn Prof. Dr. Wenzel danke ich für die Bereitschaft als Zweitgutachter zu fungieren.

Den aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe möchte ich herzlich für die gute Zusammenarbeit sowohl im Rahmen der GISELA Studie als auch in den Lehrveranstaltungen danken.

Allen GISELA Probanden gilt mein spezieller Dank, denn ohne sie wäre die Grundlage für die Konzeption dieser Arbeit nicht gegeben gewesen.

Mein außerordentlicher Dank richtet sich an meine Familie und hier ausdrücklich an Nils für das entgegengebrachte Verständnis und die stets liebevolle Unterstützung während des Studiums und der gesamten Promotionsphase. Darüber hinaus möchte ich Nils für die sorgfältige Durchsicht dieser Arbeit danken.