

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Vogt

# **Effekt oraler Vitamin D - Einnahme auf den 25-Hydroxyvitamin D Serumspiegel bei gesunden Erwachsenen in Europa – Ein systematischer Review und Meta-Analyse**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Theoretischen Medizin*

*der Medizinischen Fakultät*

*der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES*

2023

vorgelegt von: Manuel Rupprecht

geb. am: 19.02.1979 in Siegen

Tag der Promotion: 20. April 2023

Dekan: Prof. Dr. med. Michael D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jörg Reichrath

2. Berichterstatter: Prof. Dr. oec. publ. Stefan Wagenpfeil

***Meinen Eltern aus tiefster Dankbarkeit gewidmet***

INHALTSVERZEICHNIS.....	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	VI
TABELLENVERZEICHNIS.....	X
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	XII
<b>1 ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Zusammenfassung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Summary .....</b>	<b>7</b>
<b>2 EINLEITUNG.....</b>	<b>13</b>
<b>2.1 Vitamin D-Stoffwechsel .....</b>	<b>13</b>
2.1.1 Einführung und Begrifflichkeiten.....	13
2.1.2 Orale Vitamin D-Aufnahme und endogene Synthese.....	14
2.1.2.1 Endokriner Stoffwechselweg.....	16
2.1.2.2 Parakriner/Autokriner Stoffwechselweg.....	19
<b>2.2 Vitamin-D Mangel.....</b>	<b>20</b>
2.2.1 Vitamin D-Bestimmung.....	20
2.2.2 Definitionen von Vitamin D-Mangel .....	21
2.2.3 Vitamin D – Status weltweit .....	22
2.2.4 Vitamin D – Status Europa .....	24
2.2.5 Pathologische Folgen von Vitamin D-Mangel.....	25
2.2.5.1 Sturzneigung und Muskelschwäche .....	26
2.2.5.2 Störung des Knochenstoffwechsels – Rachitis/Osteomalazie.....	27
2.2.5.3 Osteoporose und Frakturen.....	27
2.2.5.4 „Volkskrankheiten“ – Diabetes Mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen.....	29
2.2.5.5 Maligne Tumorerkrankungen.....	33
2.2.5.6 Depressionen.....	36
2.2.5.7 Atemwegsinfektionen inkl. COVID-19.....	37
<b>2.3 Fragestellung und Ziel der Arbeit.....</b>	<b>39</b>
<b>3 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>41</b>
<b>3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien .....</b>	<b>41</b>
3.1.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmende .....	41
3.1.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien für Studien .....	41
<b>3.2 Literaturrecherche .....</b>	<b>42</b>
<b>3.3 Datenextraktion .....</b>	<b>43</b>
<b>3.4 Qualitätsbeurteilung und systematisches Verzerrungsrisiko .....</b>	<b>44</b>
<b>3.5 Statistische Analyse .....</b>	<b>44</b>

<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>48</b>
<b>4.1</b>	<b>Literaturrecherche und Selektion</b> .....	<b>48</b>
<b>4.2</b>	<b>Beschreibung der eingeschlossenen Primärstudien</b> .....	<b>50</b>
4.2.1	Randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) .....	50
4.2.2	Kontrollierte Studien (CT) .....	74
4.2.3	Merkmale der eingeschlossenen Studien .....	74
<b>4.3</b>	<b>Qualitätsbeurteilung und systematisches Verzerrungsrisiko der Studien</b>	<b>78</b>
<b>4.4</b>	<b>Meta-Analyse</b> .....	<b>81</b>
<b>4.5</b>	<b>Subgruppenanalysen</b> .....	<b>84</b>
4.5.1	Subgruppenanalyse Altersgruppe 18-59 Jahre .....	86
4.5.1.1	Subgruppenanalyse der unterschiedlichen Dosiskategorien .....	89
4.5.1.1.1	<50 nmol/L Baseline +/- nördliche Breitengrade .....	91
4.5.1.1.2	Ethnische Minderheiten .....	93
4.5.1.1.3	≥50 nmol/L Baseline +/- nördliche Breitengrade .....	94
4.5.1.1.4	Mittlere Breitengrade +/- Baseline <50 oder ≥50 nmol/L... ..	97
4.5.1.2	Subgruppenanalyse niedrige Dosiskategorie .....	98
4.5.1.3	Subgruppenanalyse Ethnische Minderheiten mit niedriger Dosis ..	101
4.5.1.4	Subgruppenanalyse mittlere Dosiskategorie .....	102
4.5.1.5	Subgruppenanalyse hohe Dosiskategorie .....	105
4.5.1.6	Kapitelzusammenfassung .....	106
4.5.2	Subgruppenanalyse Altersgruppe ≥60 Jahre .....	108
4.5.2.1	Subgruppenanalyse der unterschiedlichen Dosiskategorien .....	109
4.5.2.2	Subgruppenanalyse niedrige Dosiskategorie .....	110
4.5.2.3	Subgruppenanalyse mittlere Dosiskategorie .....	113
4.5.2.4	Kapitelzusammenfassung .....	114
4.5.3	Subgruppenanalyse Altersvergleich 18-59 vs. ≥60 Jahre .....	114
4.5.4	Subgruppenanalyse Calcium-Gabe .....	117
4.5.5	Subgruppenanalyse geschlechterspezifische Studien .....	117
<b>4.6</b>	<b>Sensitivitätsanalyse</b> .....	<b>121</b>
<b>4.7</b>	<b>Dosisempfehlung Vitamin D</b> .....	<b>121</b>
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>126</b>
<b>5.1</b>	<b>Subgruppe 18-59-Jährige</b> .....	<b>128</b>
<b>5.2</b>	<b>Subgruppe ≥60-Jährige</b> .....	<b>133</b>
<b>5.3</b>	<b>Subgruppenvergleich 18-59 Jahre vs. ≥60 Jahre</b> .....	<b>135</b>
<b>5.4</b>	<b>Zusätzliche Calcium Supplementierung</b> .....	<b>136</b>
<b>5.5</b>	<b>Geschlechterspezifische Subgruppen</b> .....	<b>137</b>
<b>5.6</b>	<b>Dosisempfehlung Vitamin D</b> .....	<b>138</b>

5.7	Stärken und Limitationen .....	141
5.8	Schlussfolgerungen.....	142
6	LITERATURVERZEICHNIS .....	144
7	PUBLIKATION .....	168
8	DANKSAGUNG .....	169
9	LEBENS LAUF .....	170
10	ANHANG.....	171

## Abbildungsverzeichnis

<b><u>Abbildung 1:</u> Strukturformel Vitamin D3/Cholecalciferol .....</b>	<b>13</b>
<b><u>Abbildung 2:</u> Strukturformel Vitamin D2/Ergocalciferol .....</b>	<b>13</b>
<b><u>Abbildung 3:</u> Vitamin D-Stoffwechsel .....</b>	<b>17</b>
<b><u>Abbildung 4:</u> Endokrine und autokrine/parakrine Wirkung.....</b>	<b>20</b>
<b><u>Abbildung 5:</u> Weltweiter Vitamin D-Status von Erwachsenen (&gt;18 Jahre) zur Winterzeit .....</b>	<b>24</b>
<b><u>Abbildung 6:</u> Kurvenverlauf abhängig von Zufuhr oder Ernährungszustand bei Nährstoffen.....</b>	<b>26</b>
<b><u>Abbildung 7:</u> Pathophysiologische Veränderungen im kardiovaskulären System bei Vitamin D-Mangel .....</b>	<b>32</b>
<b><u>Abbildung 8:</u> Vitamin D-Ampel nebst Empfehlungen .....</b>	<b>36</b>
<b><u>Abbildung 9:</u> Schematischer Ablauf einer Meta-Analyse.....</b>	<b>45</b>
<b><u>Abbildung 10:</u> Ablauf der Literaturrecherche als Flussdiagramm .....</b>	<b>50</b>
<b><u>Abbildung 11:</u> Zusammenfassung Verzerrungspotential aller Studien .....</b>	<b>79</b>
<b><u>Abbildung 12:</u> Bewertung des Verzerrungspotentials der Studien sowie deren Robustheit.....</b>	<b>81</b>
<b><u>Abbildung 13:</u> Forest Plot der Meta-Analyse aller eingeschlossenen Studienarme.....</b>	<b>83</b>
<b><u>Abbildung 14:</u> Schematische Darstellung der Subgruppenanalysen .....</b>	<b>85</b>
<b><u>Abbildung 15:</u> Forest Plot aller Studien der Altersgruppe 18-59 Jahre .....</b>	<b>88</b>
<b><u>Abbildung 16:</u> Forest Plot niedrige vs. hohe Dosis bei 18-59-Jährigen.....</b>	<b>90</b>
<b><u>Abbildung 17:</u> Forest Plot mittlere vs. hohe Dosis bei 18-59-Jährigen.....</b>	<b>91</b>
<b><u>Abbildung 18:</u> Forest Plot Nördliche Breitengrade &lt;50 nmol/L ethnische Minderheiten vs. nordeuropäische Population bei 18-59-Jährigen .....</b>	<b>94</b>

<b><u>Abbildung 19:</u></b> Forest Plot niedrige vs. mittlere Dosis bei 18-59-Jährigen mit Baseline $\geq 50$ nmol/L 25(OH)D .....	95
<b><u>Abbildung 20:</u></b> Forest Plot niedrige vs. hohe Dosis bei 18-59-Jährigen mit Baseline $\geq 50$ nmol/L 25(OH)D .....	96
<b><u>Abbildung 21:</u></b> Forest Plot niedrige vs. mittlere Dosis bei 18-59-Jährigen mit Baseline $\geq 50$ nmol/L 25(OH)D und nördliche Breitengrade .....	97
<b><u>Abbildung 22:</u></b> Funnel Plot 18-59-Jährige mit niedriger Dosis aus mittleren Breitengraden (n=10) .....	98
<b><u>Abbildung 23:</u></b> Forest Plot 18-59-Jährige mit niedriger Dosis aus nördlichen vs. mittleren Breitengraden.....	100
<b><u>Abbildung 24:</u></b> Forest Plot 18-59-Jährige mit niedriger Dosis aus nördlichen Breitengraden mit Baseline $< 50$ nmol/L ethnische Minderheiten vs. nordeuropäische Population.....	102
<b><u>Abbildung 25:</u></b> Forest Plot 18-59-Jährige mit mittlerer Dosis Baseline 25(OH)D $< 50$ vs. $\geq 50$ nmol/L.....	103
<b><u>Abbildung 26:</u></b> Forest Plot 18-59-Jährige mit mittlerer Dosis mit Baseline 25(OH)D $< 50$ vs. $\geq 50$ nmol/L in nördlichen Breitengraden.....	104
<b><u>Abbildung 27:</u></b> Forest Plot 18-59-Jährige mit hoher Dosis nördliche vs. südliche Breitengraden .....	106
<b><u>Abbildung 28:</u></b> Forest Plot aller Studien der Altersgruppe $\geq 60$ Jahre.....	109
<b><u>Abbildung 29:</u></b> Forest Plot $\geq 60$ -Jährige niedrige Dosis mit Baseline 25(OH)D $< 50$ vs. $\geq 50$ nmol/L.....	111
<b><u>Abbildung 30:</u></b> Forest Plot $\geq 60$ -Jährige niedrige Dosis aus nördlichen Breitengraden mit Baseline 25(OH)D $< 50$ vs. $\geq 50$ nmol/L .....	112
<b><u>Abbildung 31:</u></b> Forest Plot $\geq 60$ -Jährige niedrige Dosis aus mittleren Breitengraden mit Baseline 25(OH)D $< 50$ vs. $\geq 50$ nmol/L .....	113
<b><u>Abbildung 32:</u></b> Forest Plot 18-59 vs. $\geq 60$ Jahre niedrige Dosis mit Baseline 25(OH)D $< 50$ nmol/L.....	116



<b><u>Abbildung 33:</u></b> Forest Plot 18-59 vs. $\geq 60$ Jahre niedrige Dosis mit Baseline 25(OH)D $< 50$ nmol/L aus nördlichen Breitengraden.....	116
<b><u>Abbildung 34:</u></b> Forest Plot Frauen vs. Männer mit Baseline 25(OH)D $\geq 50$ nmol/L.....	118
<b><u>Abbildung 35:</u></b> Forest Plot Frauen 18-59 vs. $\geq 60$ Jahre .....	119
<b><u>Abbildung 36:</u></b> Forest Plot Frauen mit geringer Dosis 18-59 vs. $\geq 60$ Jahre .....	120
<b><u>Abbildung 37:</u></b> Funnel Plot der Meta-Analyse aller eingeschlossenen Studienarme (n=73).....	191
<b><u>Abbildung 38:</u></b> Funnel Plot aller Studien der 18-59-Jährigen (n=54).....	192
<b><u>Abbildung 39:</u></b> Funnel Plot 18-59-Jährige mit Baseline $< 50$ nmol/L (n=31).....	192
<b><u>Abbildung 40:</u></b> Funnel Plot 18-59-Jährige mit Baseline $\geq 50$ nmol/L (n=23).....	193
<b><u>Abbildung 41:</u></b> Subgruppenvergleich niedrige vs. mittlere Dosis bei 18-59-Jährigen .	194
<b><u>Abbildung 42:</u></b> Funnel Plot 18-59-Jährige mit geringer Dosis (n=25) .....	195
<b><u>Abbildung 43:</u></b> Funnel Plot 18-59-Jährige mit hoher Dosis (n=20).....	195
<b><u>Abbildung 44:</u></b> Funnel Plot 18-59-Jährige mit Baseline $< 50$ nmol/L und niedriger Dosis (n=14).....	196
<b><u>Abbildung 45:</u></b> Funnel Plot 18-59-Jährige mit Baseline $< 50$ nmol/L und hoher Dosis (n=14).....	196
<b><u>Abbildung 46:</u></b> Funnel Plot 18-59-Jährige aus nördlichen Breitengraden und niedriger Dosis (n=15).....	197
<b><u>Abbildung 47:</u></b> Funnel Plot 18-59-Jährige mit Baseline $< 50$ nmol/L aus nördlichen Breitengraden und niedriger Dosis (n=10).....	197
<b><u>Abbildung 48:</u></b> Funnel Plot 18-59-Jährige nordeuropäische Population aus nördlichen Breitengraden mit Baseline $< 50$ nmol/L (n=11) .....	198
<b><u>Abbildung 49:</u></b> Subgruppenanalyse mittlere vs. hohe Dosis bei 18-59-Jährigen mit Baseline $\geq 50$ nmol/L 25(OH)D .....	198

<b><u>Abbildung 50:</u></b> Funnel Plot 18-59-Jährige mit Baseline $\geq 50$ nmol/L mit geringer Dosis (n=11).....	199
<b><u>Abbildung 51:</u></b> Funnel Plot 18-59-Jährige mit hoher Dosis aus mittleren Breitengraden (n=11).....	199
<b><u>Abbildung 52:</u></b> Funnel Plot aller Studien der $\geq 60$ -Jährigen (n=19).....	200
<b><u>Abbildung 53:</u></b> Funnel Plot $\geq 60$ -Jährige Baseline 25(OH)D $< 50$ nmol/L (n=10) .....	200
<b><u>Abbildung 54:</u></b> Funnel Plot $\geq 60$ -Jährige mit niedriger Dosis (n=14).....	201
<b><u>Abbildung 55:</u></b> Subgruppenvergleich 18-59 Jahre vs. $\geq 60$ Jahre .....	202
<b><u>Abbildung 56:</u></b> Funnel Plot Calciumgabe alle Studien (n=11).....	203
<b><u>Abbildung 57:</u></b> Funnel Plot keine Calciumgabe alle Studien (n=62) .....	203
<b><u>Abbildung 58:</u></b> Funnel Plot keine Calciumgabe 18-59-Jährige (n=48) .....	204
<b><u>Abbildung 59:</u></b> Funnel Plot keine Calciumgabe $\geq 60$ -Jährige (n=14).....	204
<b><u>Abbildung 60:</u></b> Funnel Plot keine Calciumgabe Baseline 25(OH)D $< 50$ nmol/L (n=38).205	
<b><u>Abbildung 61:</u></b> Funnel Plot keine Calciumgabe Baseline 25(OH)D $\geq 50$ nmol/L (n=24).205	
<b><u>Abbildung 62:</u></b> Funnel Plot geschlechterspezifische Studien Männer mit Baseline 25(OH)D $\geq 50$ nmol/L (n=11).....	206
<b><u>Abbildung 63:</u></b> Funnel Plot Frauen 18-59 Jahre (n=10) .....	206
<b><u>Abbildung 64:</u></b> Funnel Plot Frauen alle Studien (n=13) .....	207
<b><u>Abbildung 65:</u></b> Funnel Plot Männer alle Studien (n=18) .....	207
<b><u>Abbildung 66:</u></b> Funnel Plot Männer Baseline 25(OH)D $\geq 50$ nmol/L (n=11) .....	208

## Tabellenverzeichnis

<b><u>Tabelle 1:</u> Vitamin D-Gehalt unterschiedlicher Lebensmittel.....</b>	<b>15</b>
<b><u>Tabelle 2:</u> Äquivalenzen in der Vitamin D-Terminologie. ....</b>	<b>21</b>
<b><u>Tabelle 3:</u> Vitamin D-Status-Definitionen verschiedener Gremien. ....</b>	<b>22</b>
<b><u>Tabelle 4:</u> Charakteristika der Primärstudien (n=49) .....</b>	<b>75</b>
<b><u>Tabelle 5:</u> Charakteristika unterschiedlicher Populationen nach Alter und Dosiskategorie/Baseline 25(OH)D .....</b>	<b>86</b>
<b><u>Tabelle 6:</u> Analyse der Subgruppen: &lt;50nmol/L Baseline, nördliche Breitengrade und &lt;50 nmol/L Baseline in nördlichen Breitengraden.....</b>	<b>92</b>
<b><u>Tabelle 7:</u> Dosisempfehlung Vitamin D über alle Studien .....</b>	<b>122</b>
<b><u>Tabelle 8:</u> Dosisempfehlung Vitamin D für 18-59-Jährige .....</b>	<b>123</b>
<b><u>Tabelle 9:</u> Dosisempfehlung Vitamin D für ≥60-Jährige .....</b>	<b>125</b>
<b><u>Tabelle 10:</u> Merkmale der eingeschlossenen Studien nach Behandlungsarm .....</b>	<b>171</b>
<b><u>Tabelle 11:</u> Analyse der Subgruppen: 18-59 Jahre Baseline 25(OH)D-Konzentration &lt;50 vs. ≥50 nmol/L.....</b>	<b>178</b>
<b><u>Tabelle 12:</u> Subgruppencharakteristika Dosiskategorien &lt;50 nmol/L Baseline +/- Nördliche Breitengrade.....</b>	<b>178</b>
<b><u>Tabelle 13:</u> Subgruppencharakteristika Dosiskategorien ≥50 nmol/L Baseline +/- Nördliche Breitengrade.....</b>	<b>179</b>
<b><u>Tabelle 14:</u> Analyse der Subgruppen: Mittlere Breitengrade +/- Baseline &lt;50 oder ≥50 nmol/L 25(OH)D .....</b>	<b>180</b>
<b><u>Tabelle 15:</u> Subgruppencharakteristika niedrige Dosiskategorie .....</b>	<b>181</b>
<b><u>Tabelle 16:</u> Analyse der Subgruppen: &lt;50 vs. ≥50 nmol/L 25(OH)D +/- nördliche oder mittlere Breitengrade .....</b>	<b>182</b>
<b><u>Tabelle 17:</u> Analyse der Subgruppen: mittlere Dosiskategorie nördliche vs. mittlere Breitengrade .....</b>	<b>182</b>

<b><u>Tabelle 18:</u> Analyse der Subgruppen: 18-59-Jährige mit Baseline 25(OH)D &lt;50 vs. ≥50 nmol/L, Breitengrade und mittlere Breitengrade mit Baseline 25(OH)D &lt;50 vs. ≥50 nmol/L.....</b>	<b>183</b>
<b><u>Tabelle 19:</u> Analyse der Subgruppen: ≥60 Jahre mit Baseline 25(OH)D-Konzentration &lt;50 vs. ≥50 nmol/L.....</b>	<b>183</b>
<b><u>Tabelle 20:</u> Subgruppencharakteristika unterschiedliche Dosiskategorien ≥60 Jahre</b>	<b>184</b>
<b><u>Tabelle 21:</u> Analyse der Subgruppen: ≥60 Jahre niedrige vs. mittlere Dosiskategorie in Baseline ≥50 nmol/L, nördl. und mittlere Breitengrade, nördl. Breitengrade mit Baseline ≥50 nmol/L.....</b>	<b>185</b>
<b><u>Tabelle 22:</u> Analyse der Subgruppen: ≥60 Jahre mit niedriger Dosis in nördlichen vs. mittleren Breitengraden.....</b>	<b>186</b>
<b><u>Tabelle 23:</u> Analyse der Subgruppen: ≥60 Jahre mit mittlerer Dosis in nördlichen vs. mittleren Breitengraden.....</b>	<b>186</b>
<b><u>Tabelle 24:</u> Analyse Subgruppen: Calciumgabe vs. keine Calciumgabe in Altersgruppen und Baseline 25(OH) &lt;50 und ≥50 nmol/L .....</b>	<b>186</b>
<b><u>Tabelle 25:</u> Subgruppencharakteristika +/- Calcium-Gabe.....</b>	<b>188</b>
<b><u>Tabelle 26:</u> Analyse Subgruppen: geschlechterspezifische Studien.....</b>	<b>188</b>

## Abkürzungsverzeichnis

1,25 (OH) <sub>2</sub> D	1,25-Dihydroxy-Vitamin D, Calcitriol
24,25(OH) <sub>2</sub> D	24,25-Dihydroxy-Vitamin D
25(OH)D	25-Hydroxy-Vitamin D, Calcidiol
7-DHC	7-Dehydrocholesterol
95% CI	95% Konfidenzintervall
ARD	Absoluter Risikounterschied
biw	2x wöchentlich
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CaBP	Calcium-bindendes Protein
CaSR	Calcium-sensitive Rezeptor
CT	(Nicht-randomisierte) kontrollierte Studien
d	Tag
DBP	Vitamin D-bindendes Protein
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
ECTS	European Calcified Tissue Society
EFSA	European Food Safety Authority
FGF-23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
IE	Internationale Einheit
IL-6	Interleukin-6
IOM	Institute of Medicine
IQR	Interquartilsabstand
LC-MS/MS	Liquid-Chromatographie- Massenspektrometrie/Massenspektrometrie
m	Monat

MED	Minimale Erythemdosis
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
NIH	National Institute of Health
Nm	Nanometer
nmol/L	Nanomol pro Liter
OR	Odds ratio / relative Chance oder Quotenverhältnis
PTH	Parathormon, Nebenschilddrüsenhormon
RANK	Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B
RANKL	Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand
RCT	Randomisierte kontrollierte Studien
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Risk Ratio / Relatives Risiko
RXR	Retinoid X-Rezeptoren
SACN	Scientific Advisory Committee on Nutrition
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor Alpha
u.a.	unter Anderem
UV-B	Ultraviolettes Licht mit einer Wellenlänge von 280 – 320 nm
VDBP	Vitamin D-bindende Protein
VDR	Vitamin D-Rezeptoren
VDRE	Vitamin D-responsives Element
W	Woche
WMD	Gewichtete Mittelwertdifferenz
$\mu$ g	Mikrogramm

# 1 ZUSAMMENFASSUNG

## 1.1 ZUSAMMENFASSUNG

Vitamin D-Mangel ist ein weltweit großes Gesundheitsproblem. Mit Ausnahme Skandinaviens ist der Vitamin D-Status in Europa niedriger als auf anderen Kontinenten wie Nordamerika, Asien oder Australien. In der Winterzeit von Oktober bis März ist in europäischen Breitengraden der UV-B Anteil der Sonnenstrahlen zu schwach, um in der Haut eine ausreichende Vitamin D-Synthese zu gewährleisten. Vitamin D-Mangel und assoziierte Folgeerkrankungen könnten aber durch orale Vitamin D-Supplementierung beseitigt bzw. verhindert werden. Bevor hierfür präzise Empfehlungen ausgesprochen werden können ist es allerdings erforderlich, in den jeweiligen Populationen über genaue Angaben zum Vitamin D Status und über die Auswirkungen einer oralen Supplementierung mit Vitamin D zu verfügen. Als ein Beitrag diese Lücke für Europa zu schließen, wurde in diesem systematischen Review mit Meta-Analyse der Effekt der oralen Gabe von Vitamin D auf den 25(OH)D-Serumspiegel in gesunden, erwachsenen Probanden in Europa untersucht und anschließend Dosisempfehlungen für einen optimalen Vitamin D-Status abgeleitet.

Geeignete Primärstudien (randomisiert oder nicht-randomisiert, Placebo-kontrolliert), wurden in aufeinander folgenden Literaturrecherchen (MEDLINE, bis 02. Januar 2022), zunächst unter Verwendung der Suchbegriffe „*Vitamin D, Ergocalciferol, Calcifediol, 25-hydroxyvitamin D, Cholecalciferol, Vitamin D deficiency, Dietary supplements*“, sowie anschließend aus den Referenzen systematischer Reviews und Meta-Analysen zur Vitamin D-Supplementierung identifiziert. In der Gesamtpopulation (49 Primärstudien mit 73 Studienarmen und insgesamt 7320 Probanden aus 4005 Suchergebnissen) lag das mittlere Alter der Vitamin D-Gruppe bei 46,8 Jahren (Spannweite 63,9) sowie in der Placebogruppe bei 44,8 Jahren (Spannweite 64,2). Über alle Studien hinweg zeigte sich in beiden Gruppen eine ungleiche Verteilung im Geschlechterverhältnis (Frauen zu Männer) von 61% zu 39%. Die mittlere Dauer der Vitamin D- oder Placebo-Intervention betrug 136,78 Tage (Spannweite 1088 Tage). In der Vitamin D-Gruppe betrug die mittlere gewichtete Baseline 25(OH)D-Konzentration 33,01 nmol/L und in der Placebo-Gruppe 33,84 nmol/L. Die mittlere gewichtete Dosis lag bei 35,64 µg/d Vitamin D. In dieser Gesamtpopulation zeigte sich in einer Meta-Analyse ein verhältnismäßig geringer Anstieg der 25(OH)D-Serumkonzentration von 1,77 nmol/L je 2,5 µg/d (100 IE) oral supplementiertem Vitamin D (mittlere gewichtete Dosis 35,64 µg/d). Darüber hinaus konnten wir schätzen, dass bei einer Vitamin D-Einnahme von 24,90 µg/d (~995,94 IE/d) über 95% der Population die angestrebte 25(OH)D-Serumkonzentration von mindestens 50 nmol/L erreichen würde.

Da die nach Vitamin D Supplementierung resultierende 25(OH)D-Serumkonzentration von vielen Faktoren, darunter Alter, Baseline 25(OH)D-Status und verabreichte Vitamin D Tagesdosis, abhängt, wurde deren möglicher Einfluss in Subgruppenanalysen untersucht. Sensitivitätsanalysen in diesen zuvor definierten Subgruppen zeigten eine Abhängigkeit von Alter und mehreren anderen Faktoren. Damit mindestens 95% der Population die angestrebte 25(OH)D-Serumkonzentration von  $\geq 50$  nmol/L erreichten, war bei den 18-59-Jährigen eine Dosis von 35,91  $\mu\text{g/d}$  (1436,25 IE/d) Vitamin D notwendig, wogegen bei den  $\geq 60$ -Jährigen hierfür bereits eine Dosis von 15,49  $\mu\text{g/d}$  (619,77 IE/d) ausreichend war.

Zunächst wurden hierzu verschiedene Dosiskategorien wie folgt eingeteilt: niedrig ( $< 37,5$   $\mu\text{g}$ ), mittel ( $\geq 37,5$   $\mu\text{g}$  bis  $< 75$   $\mu\text{g}$ ) und hoch ( $\geq 75$   $\mu\text{g}$ ). Je höher die Vitamin D-Supplementierung dosiert war, desto geringer war die resultierende Veränderung der 25(OH)D-Serumkonzentration je 2,5  $\mu\text{g}$  supplementiertem Vitamin D. In der Population  $\geq 60$  Jahre war diese Dosis-abhängige Veränderung der resultierenden 25(OH)D-Serumkonzentration stärker ausgeprägt (niedrig: 5,68; mittel: 1,63; hoch: 0,89 nmol/L) als bei den 18-59-Jährigen (3,31; 1,49; 0,91 nmol/L). Vor allem in der niedrigen Dosiskategorie trat dieser Unterschied besonders hervor.

Ein konsistentes Bild zeigte sich zudem auch im stärkeren Serumanstieg in den Subgruppen Baseline  $< 50$  nmol/L gegenüber  $\geq 50$  nmol/L, mit ebenso stärkerer Ausprägung bei den  $\geq 60$ -Jährigen ( $< 50$  nmol/L: 5,77 vs.  $\geq 50$  nmol/L: 1,35 nmol/L) als bei den 18-59-Jährigen (1,35 vs. 1,07 nmol/L).

Im jüngeren Alterskollektiv (18-59-Jahre) zeigte sich über alle Studien kein Unterschied im absoluten 25(OH)D-Serumanstieg der mittleren gegenüber der niedrigen Dosiskategorie ( $p=0,16$ ). Der absolute Serumanstieg war in der hohen Dosiskategorie signifikant stärker ausgeprägt verglichen mit den mittleren ( $p=0,01$ ) und niedrigen Dosiskategorie ( $p=0,001$ ). Bestätigende Ergebnisse zeigten sich auch in den Dosiskategorien der weiteren Subgruppen Baseline  $< 50$  nmol/L (mittlere:  $p=0,019$  bzw. niedrige:  $p=0,04$ ), nördliche Breitengrade ( $p<0,0001$  bzw.  $p<0,00001$ ) sowie deren Subgruppe Baseline  $< 50$  nmol/L ( $p<0,0001$  bzw.  $p<0,00001$ ). Es zeigte sich allerdings in der Subgruppe Baseline  $\geq 50$  nmol/L ein signifikanter absoluter 25(OH)D-Serumanstieg bereits ab der mittleren gegenüber der niedrigen Dosiskategorie ( $p=0,006$ ). Zudem zeigte sich kein signifikanter Effekt in der hohen Dosiskategorie ( $p=0,07$ ). Der signifikante absolute Effekt der mittleren gegenüber der niedrigen Dosiskategorie zeigte sich auch in der Subgruppe der nördlichen Breitengrade mit Baseline  $\geq 50$  nmol/L ( $p=0,0004$ ). Allerdings konnte hier kein Vergleich zur hohen Dosiskategorie mangels Anzahl an Studien durchgeführt werden.



Innerhalb der einzelnen Dosiskategorien zeigten sich im jüngeren Alterskollektiv der niedrigen Dosiskategorie durchweg höhere Serumanstiege bei Baseline Serumwerten  $<50$  nmol/L. Mit Ausnahme der Subgruppe mittleren gegenüber den nördlichen Breitengraden, schien die Vitamin D-Dosis grundsätzlich nicht ausreichend, um absolute Unterschiede im Serumanstieg der Subgruppen zu zeigen. Diese zeigte gegenüber den nördlichen Breitengraden einen signifikanten Unterschied im Serumanstieg ( $p=0,04$ ) bei vergleichbarer Dosis (mittlere Breitengrade:  $15,05$   $\mu\text{g/d}$  vs. nördliche Breitengrade:  $15,23$ ), jedoch unterschiedlichem Baseline 25(OH)D-Wert ( $55,56$  nmol/L vs.  $34,21$ ).

Die Dosis, in Abhängigkeit vom Baseline 25(OH)D-Wert zeigte einen Einfluss auf den Serumanstieg innerhalb der mittleren Dosiskategorie. Der Serumanstieg im Verhältnis zur Dosis unterschied sich weniger zwischen Baseline 25(OH)D-Werten  $<50$  vs.  $\geq 50$  nmol/L als in der niedrigen Dosiskategorie. Die höhere Dosis in der Subgruppe Baseline  $\geq 50$  nmol/L gegenüber  $<50$  nmol/L ( $70,35$   $\mu\text{g/d}$  vs.  $47,35$ ) der mittleren Dosiskategorie führte signifikant zum stärkeren absoluten Serumanstieg ( $p=0,009$ ). Der verhältnismäßige Serumanstieg war niedriger mit  $1,41$  nmol/L (Baseline  $\geq 50$  nmol/L) gegenüber  $1,69$  nmol/L (Baseline  $<50$  nmol/L). Bestätigt wurde dies auch in der Subgruppe Baseline  $\geq 50$  nmol/L vs.  $<50$  nmol/L aus nördlichen Breitengraden. Auch hier führte die höhere Dosis von  $68,82$   $\mu\text{g/d}$  (Baseline  $\geq 50$  nmol/L) gegenüber  $47,35$   $\mu\text{g/d}$  (Baseline  $<50$  nmol/L) zu einem signifikant erhöhten absoluten Serumanstieg ( $p=0,01$ ) der Gruppe Baseline  $\geq 50$  nmol/L. Der verhältnismäßige Serumanstieg war niedriger bei Baseline  $\geq 50$  nmol/L ( $1,33$  nmol/L) gegenüber Baseline  $<50$  nmol/L ( $1,69$  nmol/L).

In der hohen Dosiskategorie beeinflusste der Baseline 25(OH)D-Wert den verhältnismäßigen Serumanstieg je  $2,5$   $\mu\text{g/d}$  kaum ( $<50$  nmol/L:  $0,94$  nmol/L vs.  $\geq 50$  nmol/L:  $0,83$  nmol/L). Die höhere Dosis der nördlichen ( $124,40$   $\mu\text{g/d}$ ) gegenüber den südlichen Breitengraden ( $83,31$   $\mu\text{g/d}$ ) beeinflusste den Serumanstieg. Der absolute 25(OH)D-Serumanstieg der nördlichen Breitengrade war signifikant gegenüber den südlichen Breitengraden ( $p=0,0001$ ). Der verhältnismäßige 25(OH)D-Serumanstieg je  $2,5$   $\mu\text{g/d}$  Vitamin D war etwas höher in nördlichen Breitengraden mit  $1,42$  nmol/L gegenüber  $1,35$  nmol/L in südlichen Breitengraden bei Baseline-Werten jeweils unter  $50$  nmol/L in nördlichen ( $39,39$  nmol/L) und südlichen Breitengraden ( $48,40$  nmol/L).

Die Interaktion zwischen Baseline und Dosis zeigte einen Einfluss im Subgruppenvergleich der nördlichen Breitengrade mit  $<50$  nmol/L Baseline-Konzentration zwischen der nordeuropäischen Population und ethnischer Minderheiten. Der Serumanstieg im Verhältnis zur Dosis lag bei  $1,69$  nmol/L (nordeuropäische Population) und  $3,65$  nmol/L (ethnische Minderheiten), bei Unterschieden sowohl in Baseline 25(OH)D-Wert (nordeuropäische

Population: 37,60 nmol/L vs. ethnische Minderheiten: 20,11) als auch in der Dosis (78,26 µg/d vs. 17,43). Dennoch zeigte sich lediglich ein numerischer, nicht signifikanter Trend im absoluten 25(OH)D-Serumanstieg ( $p=0,05$ ) zugunsten der nordeuropäischen Population.

Ein weiterer Subgruppenvergleich der niedrigen Dosis hierzu bestätigte die Ergebnisse. Niedrige Dosis (nordeuropäischen Population: 16,05 µg/d und ethnische Minderheiten: 11,38 µg/d) und ein Baseline-Wert  $<50$  nmol/L (32,42 nmol/L bzw. 19,90 nmol/L) hatten den stärksten Einfluss auf den verhältnismäßigen Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D. Es zeigte sich aber kein signifikanter Unterschied im absoluten 25(OH)D-Serumanstieg ( $p=0,24$ ) zwischen den beiden Subgruppen.

Der Einfluss des Alters auf den 25(OH)D-Serumanstieg zeigte sich in dieser Arbeit besonders in den Ergebnissen der Altersgruppe  $\geq 60$  Jahre. Im Rahmen des Vergleichs der Dosiskategorien miteinander konnte weder ein signifikanter Serumanstieg zwischen der mittleren und niedrigen Dosiskategorie insgesamt noch in Subgruppen gezeigt werden. In der hohen Dosiskategorie befand sich jedoch lediglich eine Studie, so dass kein Vergleich möglich war. Innerhalb der niedrigen Dosiskategorie bestätigte sich der höhere verhältnismäßige 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D mit 7,18 nmol/L (Baseline  $<50$  nmol/L) gegenüber 2,24 nmol/L (Baseline  $\geq 50$  nmol/L), bei einer vergleichbaren Dosis von 14,25 µg/d bzw. 12,91. Die Gruppe Baseline  $<50$  nmol/L erzielte gegenüber  $\geq 50$  nmol/L einen signifikanten absoluten 25(OH)D-Serumanstieg ( $p=0,0002$ ).

Konsistent verhielt es sich in mittleren Breitengraden. Der verhältnismäßige Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D war in der Baseline  $<50$  nmol/L-Gruppe (7,15 nmol/L) deutlich höher als in der Gruppe Baseline  $\geq 50$  nmol/L (3,10 nmol/L). Die Gruppe Baseline  $<50$  nmol/L erzielte mit etwas höherer Dosis von 13,88 µg/d gegenüber der Gruppe Baseline  $\geq 50$  nmol/L mit 10,08 µg/d einen signifikanten absoluten 25(OH)D-Serumanstieg ( $p=0,03$ ).

Die Abhängigkeit des 25(OH)D-Serumanstiegs von der Baseline-Konzentration zeichnete sich am deutlichsten in nördlichen Breitengraden ab. Während die Dosis nahezu identisch zwischen der Gruppe Baseline  $<50$  nmol/L (17,54 µg/d) und Baseline  $\geq 50$  nmol/L (17,53 µg/d) war, zeigte sich ein großer Unterschied des verhältnismäßigen 25(OH)D-Serumanstiegs je 2,5 µg/d Vitamin D mit 5,27 nmol/L ( $<50$  nmol/L) zu 1,46 nmol/L ( $\geq 50$  nmol/L). Dies führte zu einem signifikant höheren absoluten Serumanstieg in der Gruppe Baseline  $<50$  nmol/L gegenüber  $\geq 50$  nmol/L in nördlichen Breitengraden ( $p=0,04$ ).

In der mittleren Dosiskategorie war eine umfassende Analyse aufgrund vier eingeschlossener Studien limitiert. Im Subgruppenvergleich zwischen nördlichen und mittleren Breitengraden zeigte sich ebenso die Abhängigkeit der Dosis vom Baseline 25(OH)D-Wert. Während es

vergleichbare Vitamin D-Dosen zwischen mittleren (50,00 µg/d) und nördlichen Breitengraden (51,36 µg/d) gab, unterschieden sich sowohl die Baseline-Werte (50,89 nmol/L vs. 66,99) als auch der verhältnismäßige Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D (1,99 nmol/L vs. 1,12 nmol/L) voneinander. Einen signifikanten Unterschied im absoluten 25(OH)D-Serumanstieg gab es hingegen nicht ( $p=0,85$ ).

Im direkten Vergleich der Alterskollektive 18-59 und  $\geq 60$  Jahre zeigte sich über alle Studien hinweg eine vergleichbare Baseline-Konzentration (18-59 Jahre: 44,98 nmol/L bzw.  $\geq 60$  Jahre: 42,91 nmol/L). Die Dosis unterschied sich hier besonders deutlich voneinander (70,04 µg/d vs. 28,02). Der verhältnismäßige 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D betrug 1,25 nmol/L (18-59 Jahre) zu 2,95 nmol/L ( $\geq 60$  Jahre). Ein signifikanter Unterschied im absoluten 25(OH)D-Serumanstieg zeigte sich nicht ( $p=0,39$ ).

Ein mit steigendem Alter höherer verhältnismäßiger Serumanstieg zeigte sich weiter in der niedrigen Dosiskategorie mit Baseline  $< 50$  nmol/L ( $\geq 60$  Jahre: 7,18 nmol/L bzw. 18-59 Jahre: 4,87 nmol/L). Der Baseline-Status war vergleichbar (27,98 nmol/L bzw. 28,86 nmol/L) und die Dosis war bei den Älteren gegenüber den Jüngeren (14,25 µg/d vs. 15,28) sogar etwas geringer. Der absolute 25(OH)D-Serumanstieg war signifikant höher zugunsten der  $\geq 60$ -Jährigen ( $p=0,02$ ).

Weitere Bestätigung des Einflussfaktors Alter in dieser Arbeit zeigte sich im signifikanten absoluten Serumanstieg der  $\geq 60$ -Jährigen gegenüber den 18-59-Jährigen mit niedriger Dosis aus nördlichen Breitengraden mit Baseline  $< 50$  nmol/L ( $p=0,03$ ). Hier gab es sowohl Unterschiede in Baseline-Werten (33,31 nmol/L vs. 23,98) als auch der Dosis (17,54 µg/d vs. 14,74). Die  $\geq 60$ -Jährigen erzielten einen höheren verhältnismäßigen 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5 µg/d (5,27 nmol/L) gegenüber den 18-59-Jährigen (4,33 nmol/L).

Eine signifikante absolute Auswirkung von zusätzlicher Calcium-Supplementierung auf den 25(OH)D-Serumspiegel konnte nicht gezeigt werden. Bestätigt wurde hier sowohl der altersbedingte höhere verhältnismäßige 25(OH)D-Serumanstieg der Älteren gegenüber den Jüngeren als auch ein stärkerer Anstieg bei Baseline  $< 50$  nmol/L gegenüber  $\geq 50$  nmol/L.

Die Dosis als ein Einflussfaktor auf den 25(OH)D-Serumanstieg, vor allem bei Baseline-Konzentrationen  $\geq 50$  nmol/L, zeigte sich in den geschlechterspezifischen Studien. Der signifikante absolute 25(OH)D-Serumanstieg bei den Männern gegenüber den Frauen mit Baseline  $\geq 50$  nmol/L ( $p=0,02$ ), war beeinflusst durch die höhere Dosis der Männer (80,67 µg/d) gegenüber den Frauen (30,74 µg/d) bei vergleichbaren Baseline 25(OH)D-Werten (63,81 nmol/L vs. 61,07). Denn der verhältnismäßige 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D war bei den Männern geringer mit 0,94 nmol/L gegenüber den Frauen mit 1,63 nmol/L.

Innerhalb der Population der Frauen zeigte sich auch das Alter als ein möglicher Einflussfaktor auf den 25(OH)D-Serumanstieg. Die Frauen  $\geq 60$  Jahre zeigten einen signifikant höheren absoluten 25(OH)D-Serumanstieg als die Frauen 18-59 Jahre ( $p=0,03$ ), bei ähnlichen Baseline-Werten (35,77 nmol/L vs. 33,31) jedoch deutlich geringerer Dosis (10,00  $\mu\text{g/d}$  vs. 38,75). Der verhältnismäßige Serumanstieg je 2,5  $\mu\text{g/d}$  Vitamin D war bei den Frauen  $\geq 60$  Jahre (8,42 nmol/L) deutlich stärker ausgeprägt als bei den jüngeren Frauen (1,41 nmol/L).

Ebenso zeigte sich ein signifikanter absoluter 25(OH)D-Serumanstieg zugunsten der Frauen  $\geq 60$  Jahre gegenüber den 18-59-Jährigen in der niedrigen Dosiskategorie ( $p=0,03$ ). Die Subgruppe der älteren Population beinhaltete die identischen Studien aus der vorhergehenden Analyse. Auch hier war die Dosis der älteren Population gegenüber der jüngeren niedriger (10,00  $\mu\text{g/d}$  vs. 16,50) und die Baseline-Werte unterschieden sich bei dem älteren Kollektiv mit 35,77 nmol/L zum jüngeren Kollektiv mit 29,84 nmol/L voneinander. Aber auch hier war der verhältnismäßige 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5  $\mu\text{g/d}$  Vitamin D bei den Frauen  $\geq 60$  Jahre mit 8,42 nmol/L deutlich stärker ausgeprägt als bei den Frauen 18-59 Jahre mit 3,09 nmol/L.

Dieser systematische Review und Meta-Analyse bestätigte, dass der 25(OH)D-Serumanstieg durch Vitamin D-Supplementierung zum einen nicht linear, sondern kurvenförmig verläuft. Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen damit auch vorhergehende Arbeiten. Darüber hinaus zeigte sich, dass die Stärke und Ausprägung dieses Anstiegs, neben dem Alter, auch von der Dosis und der Baseline 25(OH)D-Konzentration  $<50$  nmol/L oder  $\geq 50$  nmol/L abhängt. Um Vitamin D-Mangel und mögliche Folgeerkrankungen in Europa entgegenzutreten, kann diese Arbeit dabei helfen, für gesunde Erwachsene in Europa präventiv Empfehlungen zur idealen Dosis einer Vitamin D-Supplementierung zu definieren. Die in dieser Arbeit errechneten Empfehlungen für  $\geq 60$ -Jährige liegen im Bereich der meisten Leitlinienempfehlungen eines 25(OH)D-Zielserumspiegels von mindestens 50 nmol/L bei 95 % der älteren Bevölkerung. Für die 18-59-Jährigen sind die hier errechneten Dosen zum Teil höher als die Leitlinienempfehlungen. Zudem sollten in Europa lebende ethnische Minderheiten künftig auch stärker in den Fokus gerückt werden. Weitergehende Studien sind unabdingbar, um ausreichende Vitamin D-Versorgung von ethnischen Minderheiten zu erzielen. Diese Arbeit liefert einen wichtigen Beitrag, um dem Vitamin D-Mangel in Europa durch Anpassungen der Empfehlungen in aktuellen Leitlinien vorzubeugen. In den Studien wurden keine unerwünschten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Einnahme höherer Vitamin-D-Dosen festgestellt. Weitere Forschung zu Vitamin D-Supplementation und Auswirkung auf die 25(OH)D-Serumkonzentration als auch auf mangelassoziierte Folgekrankheiten ist notwendig, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

## 1.2 SUMMARY

Vitamin D deficiency is a major health issue worldwide. With the exception of Scandinavia, the vitamin D status in Europe is lower than on other continents such as North America, Asia or Australia. In the winter period from October to March, the UV-B component of the sun's rays is too weak in European latitudes to ensure sufficient vitamin D synthesis in the skin. However, vitamin D deficiency and associated secondary diseases could be eliminated or prevented by oral vitamin D supplementation. However, before precise recommendations can be made, it is necessary to have accurate data on vitamin D status and the effects of oral vitamin D supplementation in the respective populations. To help fill this gap for Europe, this systematic review with meta-analysis examined the effect of oral vitamin D on serum 25(OH)D levels in healthy adult subjects in Europe and then derived dose recommendations for optimal vitamin D status.

Appropriate primary studies (randomized or nonrandomized, placebo-controlled), were identified in sequential literature searches (MEDLINE, through January 02, 2022), first using the search terms "vitamin D, ergocalciferol, calcifediol, 25-hydroxyvitamin D, cholecalciferol, vitamin D deficiency, dietary supplements", and then from the references of systematic reviews and meta-analyses on vitamin D supplementation. In the overall population (49 primary studies with 73 study arms and a total of 7320 subjects from 4005 search results), the mean age of the vitamin D group was 46.8 years (range, 63.9) and 44.8 years (range, 64.2) in the placebo group. Across all studies, there was an unequal distribution in the sex ratio (women to men) of 61% to 39% in both groups. The median duration of vitamin D or placebo intervention was 136.78 days (range, 1088 days). In the vitamin D group, the mean weighted baseline 25(OH)D concentration was 33.01 nmol/L and in the placebo group, 33.84 nmol/L. The mean weighted dose was 35.64 µg/d vitamin D. In this total population, meta-analysis showed a relatively small increase in serum 25(OH)D concentration of 1.77 nmol/L per 2.5 µg/d (100 IU) of orally supplemented vitamin D (mean weighted dose 35.64 µg/d). In addition, we estimated that with a vitamin D intake of 24.90 µg/d (~995.94 IU/d), more than 95% of the population would achieve the target serum 25(OH)D concentration of at least 50 nmol/L.

Since serum 25(OH)D concentration after vitamin D supplementation depends on many factors, including age, baseline 25(OH)D status, and administered daily vitamin D dose, their possible influence was investigated in subgroup analyses. Sensitivity analyses into these previously defined subgroups showed dependence on age and several other factors. For at least 95% of the population to reach the target serum 25(OH)D concentration of ≥50 nmol/L, a dose of 35.91 µg/d (1436.25 IU/d) of vitamin D was required in 18-59-year-olds, whereas a dose of 15.49 µg/d (619.77 IU/d) was already sufficient for this purpose in ≥60-year-olds.

First, different dose categories were divided for this purpose as follows: low (<37.5 µg), medium (≥37.5 µg to <75 µg), and high (≥75 µg). The higher the vitamin D supplementation dose, the lower the resulting change in serum 25(OH)D concentration per 2.5 µg of vitamin D supplemented. In the population ≥60 years of age, this dose-dependent change in the resulting serum 25(OH)D concentration was more pronounced than in those aged 18-59 years (3.31; 1.49; 0.91 nmol/L). This difference was particularly prominent in the low dose category.

Moreover, a consistent picture was also seen in the stronger serum increase in the baseline <50 nmol/L versus ≥50 nmol/L subgroups, with equally stronger expression in the ≥60-year-olds (<50 nmol/L: 5.77 vs ≥50 nmol/L: 1.35 nmol/L) than in the 18-59-year-olds (1.35 vs 1.07 nmol/L).

In the younger age population (18-59 years), there was no difference in the absolute serum 25(OH)D increase in the medium versus low dose category across all studies ( $p=0.16$ ). The absolute serum increase was significantly greater in the high dose category compared to the medium ( $p=0.01$ ) and low dose categories ( $p=0.001$ ). Confirmatory results were also seen in the dose categories of the other subgroups baseline <50 nmol/L (medium:  $p=0.019$  and low:  $p=0.04$ , respectively), northern latitude ( $p<0.0001$  and  $p<0.00001$ , respectively), and their subgroup baseline <50 nmol/L ( $p<0.0001$  and  $p<0.00001$ , respectively). However, there was a significant absolute serum 25(OH)D increase in the baseline ≥50 nmol/L subgroup starting from the medium versus low dose category ( $p=0.006$ ). In addition, there was no significant effect in the high dose category ( $p=0.07$ ). The significant absolute effect of the medium versus low dose category was also seen in the northern latitude subgroup with baseline ≥50 nmol/L ( $p=0.0004$ ). However, no comparison to the high dose category could be made here due to lack of number of studies.

Within each dose category, the younger age population in the low dose category consistently showed higher serum increases at baseline serum levels <50 nmol/L. With the exception of the middle versus northern latitude subgroup, vitamin D dose appeared fundamentally insufficient to show absolute differences in serum increases between subgroups. The latter showed a significant difference in serum increase ( $p=0.04$ ) at comparable doses (mid-latitude: 15.05 µg/d vs. northern latitude: 15.23), but different baseline 25(OH)D levels (55.56 nmol/L vs. 34.21), compared to northern latitude.

The dose, in relation to baseline 25(OH)D level, showed an effect on serum increase within the medium dose category. The serum increase in relation to dose differed less between baseline 25(OH)D values <50 vs ≥50 nmol/L than in the low dose category. The higher dose in the baseline ≥50 nmol/L subgroup vs. <50 nmol/L (70.35 µg/d vs. 47.35) of the intermediate dose category significantly resulted in the greater absolute serum increase ( $p=0.009$ ). The

proportional serum increase was lower at 1.41 nmol/L (baseline  $\geq 50$  nmol/L) vs. 1.69 nmol/L (baseline  $< 50$  nmol/L). This was also confirmed in the baseline  $\geq 50$  nmol/L vs  $< 50$  nmol/L subgroup from northern latitudes. Again, the higher dose of 68.82  $\mu\text{g}/\text{d}$  (baseline  $\geq 50$  nmol/L) vs. 47.35  $\mu\text{g}/\text{d}$  (baseline  $< 50$  nmol/L) resulted in a significantly increased absolute serum increase ( $p=0.01$ ) in the baseline  $\geq 50$  nmol/L group. The proportional serum increase was lower in baseline  $\geq 50$  nmol/L (1.33 nmol/L) versus baseline  $< 50$  nmol/L (1.69 nmol/L).

In the high dose category, baseline 25(OH)D level hardly affected the proportional serum rise per 2.5  $\mu\text{g}/\text{d}$  ( $< 50$  nmol/L: 0.94 nmol/L vs.  $\geq 50$  nmol/L: 0.83 nmol/L). The higher dose of northern (124.40  $\mu\text{g}/\text{d}$ ) versus southern latitudes (83.31  $\mu\text{g}/\text{d}$ ) affected the serum increase. The absolute serum 25(OH)D increase of the northern latitudes was significant compared to the southern latitudes ( $p=0.0001$ ). The proportional 25(OH)D serum increase per 2.5  $\mu\text{g}/\text{d}$  vitamin D was slightly higher in northern latitudes at 1.42 nmol/L versus 1.35 nmol/L in southern latitudes at baseline values each below 50 nmol/L in northern (39.39 nmol/L) and southern latitudes (48.40 nmol/L).

The interaction between baseline and dose showed an impact in the subgroup comparison of northern latitudes with  $< 50$  nmol/L baseline concentration between the northern European population and ethnic minorities. The serum increase relative to dose was 1.69 nmol/L (Northern European population) and 3.65 nmol/L (ethnic minorities), with differences in both baseline 25(OH)D level (Northern European population: 37.60 nmol/L vs ethnic minorities: 20.11) and dose (78.26  $\mu\text{g}/\text{d}$  vs 17.43). Nevertheless, there was only a numerical, non-significant trend in the absolute serum 25(OH)D increase ( $p=0.05$ ) in favor of the Northern European population.

The influence of age on the serum 25(OH)D increase was particularly evident in this work in the results of the age group  $\geq 60$  years. When comparing the dose categories with each other, no significant serum increase could be shown between the medium and low dose categories overall or in subgroups. However, only one study was in the high dose category, so no comparison was possible. Within the low dose category, the higher proportional 25(OH)D serum increase per 2.5  $\mu\text{g}/\text{d}$  vitamin D was confirmed at 7.18 nmol/L (baseline  $< 50$  nmol/L) versus 2.24 nmol/L (baseline  $\geq 50$  nmol/L), for a comparable dose of 14.25  $\mu\text{g}/\text{d}$  and 12.91, respectively. The baseline  $< 50$  nmol/L group achieved a significant absolute 25(OH)D serum increase versus  $\geq 50$  nmol/L ( $p=0.0002$ ).

Consistent behavior was seen at middle latitudes. The proportional serum increase per 2.5  $\mu\text{g}/\text{d}$  of vitamin D was significantly higher in the Baseline  $< 50$  nmol/L group (7.15 nmol/L) than in the Baseline  $\geq 50$  nmol/L group (3.10 nmol/L). The Baseline  $< 50$  nmol/L group achieved a

significant absolute serum 25(OH)D increase with a slightly higher dose of 13.88 µg/d compared to the Baseline  $\geq 50$  nmol/L group with 10.08 µg/d ( $p=0.03$ ).

The relationship of serum 25(OH)D increase to baseline concentration was most apparent at northern latitudes. While the dose was almost identical between the baseline  $< 50$  nmol/L (17.54 µg/d) and baseline  $\geq 50$  nmol/L (17.53 µg/d) groups, there was a large difference in the proportional 25(OH)D serum increase per 2.5 µg/d of vitamin D, with 5.27 nmol/L ( $< 50$  nmol/L) to 1.46 nmol/L ( $\geq 50$  nmol/L). This resulted in a significantly higher absolute serum increase in the baseline  $< 50$  nmol/L group versus  $\geq 50$  nmol/L at northern latitudes ( $p=0.04$ ).

In the medium dose category, a comprehensive analysis was limited due to four included studies. Subgroup comparison between northern and mid-latitudes similarly revealed dose dependence on baseline 25(OH)D levels. While there were comparable vitamin D doses between middle (50.00 µg/d) and northern latitudes (51.36 µg/d), both baseline values (50.89 nmol/L vs 66.99) and the proportional serum increase per 2.5 µg/d vitamin D (1.99 nmol/L vs 1.12 nmol/L) differed from each other. In contrast, there was no significant difference in the absolute serum 25(OH)D increase ( $p=0.85$ ).

Direct comparison of the age populations 18-59 and  $\geq 60$  years showed comparable baseline concentrations across all studies (18-59 years: 44.98 nmol/L and  $\geq 60$  years: 42.91 nmol/L, respectively). The dose here differed particularly markedly from each other (70.04 µg/d vs 28.02). The proportional serum 25(OH)D increase per 2.5 µg/d vitamin D was 1.25 nmol/L (18-59 years) vs 2.95 nmol/L ( $\geq 60$  years). There was no significant difference in absolute serum 25(OH)D increase ( $p=0.39$ ).

A higher proportional serum increase with increasing age was further evident in the low dose category with baseline  $< 50$  nmol/L ( $\geq 60$  years: 7.18 nmol/L and 18-59 years: 4.87 nmol/L, respectively). Baseline status was comparable (27.98 nmol/L and 28.86 nmol/L, respectively), and the dose was even slightly lower in the elderly compared with the young (14.25 µg/d vs 15.28). The absolute serum 25(OH)D increase was significantly higher in favor of those  $\geq 60$  years of age ( $p=0.02$ ).

Further confirmation of the age as an influencing factor in this work was seen in the significant absolute serum increase in those  $\geq 60$  years of age compared to those 18-59 years of age with low dose from northern latitudes with baseline  $< 50$  nmol/L ( $p=0.03$ ). Here, there were differences in both baseline values (33.31 nmol/L vs. 23.98) and dose (17.54 µg/d vs. 14.74). Those  $\geq 60$  years of age achieved a higher proportional serum 25(OH)D increase per 2.5 µg/d (5.27 nmol/L) compared with those 18-59 years of age (4.33 nmol/L).



A significant absolute effect of additional calcium supplementation on serum 25(OH)D levels was not shown. Confirmed here was both the age-related higher proportional 25(OH)D serum increase in the elderly compared with the younger and a greater increase at baseline <50 nmol/L versus ≥50 nmol/L.

Dose as a factor influencing serum 25(OH)D increase, especially at baseline concentrations ≥50 nmol/L, was evident in the sex-specific studies. The significant absolute serum 25(OH)D increase in males versus females with baseline ≥50 nmol/L ( $p=0.02$ ), was influenced by the higher dose of males (80.67 µg/d) versus females (30.74 µg/d) at comparable baseline 25(OH)D levels (63.81 nmol/L vs. 61.07). Because the proportional serum 25(OH)D increase per 2.5 µg/d of vitamin D was lower in men at 0.94 nmol/L vs women at 1.63 nmol/L.

Within the population of women, age also emerged as a potential factor influencing serum 25(OH)D increase. Women ≥60 years showed a significantly higher absolute serum 25(OH)D increase than women 18-59 years ( $p=0.03$ ), with similar baseline values (35.77 nmol/L vs. 33.31) but significantly lower doses (10.00 µg/d vs. 38.75). The proportional serum increase per 2.5 µg/d of vitamin D was significantly more pronounced in women ≥60 years of age (8.42 nmol/L) than in younger women (1.41 nmol/L).

Similarly, there was a significant absolute serum 25(OH)D increase in favor of women ≥60 years over those 18-59 years in the low dose category ( $p=0.03$ ). The older population subgroup included the identical studies from the previous analysis. Again, the dose of the older population was lower compared with the younger population (10.00 µg/d vs. 16.50), and baseline values differed from each other in the older population at 35.77 nmol/L to the younger population at 29.84 nmol/L. However, again, the proportional serum 25(OH)D increase per 2.5 µg/d of vitamin D was significantly greater in women ≥60 years of age at 8.42 nmol/L than in women 18-59 years of age at 3.09 nmol/L.

This systematic review and meta-analysis confirmed that the serum 25(OH)D increase with vitamin D supplementation, on the one hand, is not linear but curvilinear. Thus, the results of this work also confirm previous work. Furthermore, it was shown that the strength and expression of this increase, in addition to age, also depended on the dose and baseline 25(OH)D concentration <50 nmol/L or ≥50 nmol/L. To counteract vitamin D deficiency and possible secondary diseases in Europe, this work may help to define preventive recommendations for the ideal dose of vitamin D supplementation for healthy adults in Europe. The recommendations calculated in this work for ≥60-year-olds are within the range of most guideline recommendations of a target 25(OH)D level of at least 50 nmol/L in 95% of the elderly population. For those 18-59 years of age, some of the doses calculated here are higher than guideline recommendations. In addition, ethnic minorities living in Europe should also be given

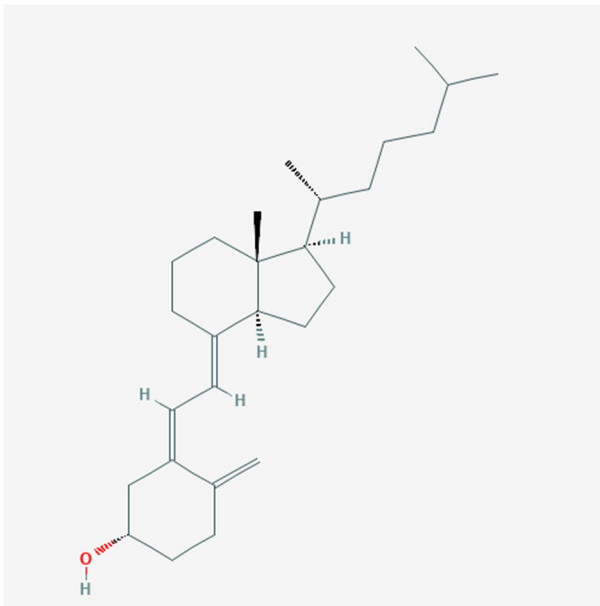
more attention in the future. Further studies are indispensable to achieve sufficient vitamin D supply of ethnic minorities. This work provides an important contribution to prevent vitamin D deficiency in Europe by adapting the recommendations in current guidelines. No adverse side effects associated with taking higher doses of vitamin D were noted in the studies. Further research on vitamin D supplementation and effect on serum 25(OH)D concentration as well as on deficiency-associated secondary diseases is needed to confirm these findings.

## 2 EINLEITUNG

### 2.1 VITAMIN D-STOFFWECHSEL

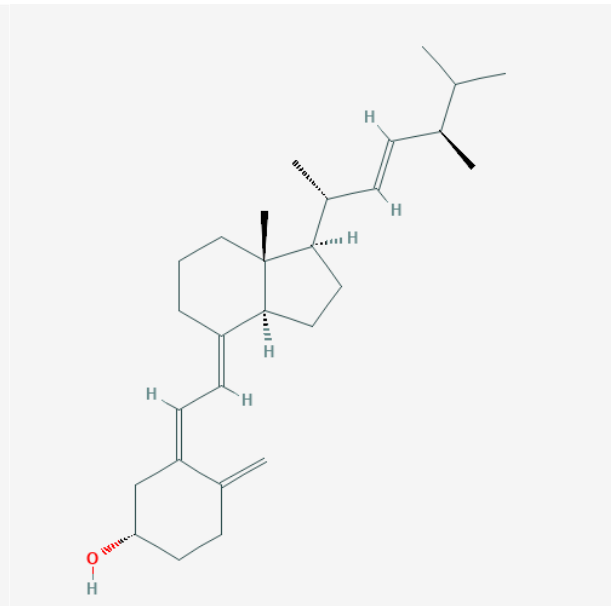
#### 2.1.1 EINFÜHRUNG UND BEGRIFFLICHKEITEN

Vitamin D, auch Calciferol genannt, wurde zunächst Anfang des 20. Jahrhunderts als Vitamin beschrieben. Exklusiv innerhalb der Nährstoffe kann Vitamin D mittels UV-Strahlung endogen synthetisiert werden. Vitamin D ist mittlerweile als Prohormon anerkannt und bezeichnet eine Gruppe fettlöslicher Seco-Steroide (Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin, Calcium, 2011; DeLuca, 2004). Zur Vitamin D-Gruppe zählen vor allem Vitamin D<sub>3</sub>, auch Cholecalciferol genannt, sowie Vitamin D<sub>2</sub>, auch als Ergocalciferol bezeichnet. Vitamin D<sub>2</sub> wird durch UV-Strahlen in Pflanzen gebildet und oral durch Nahrungsmittel aufgenommen. Vitamin D<sub>3</sub> wird primär in der Haut gebildet, hierneben kann es aber auch oral aus tierischen Nahrungsquellen aufgenommen werden (Lips, 2006; DeLuca, 2004; Reichrath, 2021). Die chemische Strukturformel von Vitamin D<sub>3</sub> (Abbildung 1) und Vitamin D<sub>2</sub> (Abbildung 2) weist einen Unterschied in der Seitenkette von Vitamin D<sub>2</sub> durch eine Doppelbindung zwischen C-22 und C-23 und einer C-24-Methylgruppe.



**Abbildung 1: Strukturformel Vitamin D<sub>3</sub>/Cholecalciferol**

(PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 5280795, Cholecalciferol; [cited 2021 Aug. 19]. Abrufbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cholecalciferol>



**Abbildung 2: Strukturformel Vitamin D<sub>2</sub>/Ergocalciferol**

(PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 5280793, Ergocalciferol; [cited 2021 Aug. 19]. Abrufbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ergocalciferol>

### 2.1.2 ORALE VITAMIN D-AUFNAHME UND ENDOGENE SYNTHESE

Oral zugeführtes Vitamin D<sub>2</sub> und Vitamin D<sub>3</sub> (im Folgenden als Vitamin D synonym verwendet) ist zunächst inaktiv und wird im Darm in Chylomikronen eingebaut und in das Lymphsystem aufgenommen. Es erfolgt der Transport zur Leber über die Blutbahn mittels eines spezifischen Moleküls, dem Vitamin D-bindenden Protein (VDBP) (Brannon, Fleet, 2011; DeLuca, 2004). Die wichtigste Vitamin D-Quelle ist die Synthese in der Haut, die jedoch von weiteren Faktoren wie der Jahreszeit, des Breitengrades und der UV-Intensität abhängt (Christakos et al., 2016). Lediglich 10-20% des Tagesbedarfs an Vitamin D wird in der Bevölkerung durch Nahrung aufgenommen (Reichrath, 2021).

Vitamin D ist nur in wenigen Nahrungsmitteln in höherem Umfang enthalten. Fettige Meeresfische, Lebertran als auch Pilze stehen in Tabelle 1 für hohen Vitamin D-Gehalt (Holick, 2007). Künstliche Vitamin D-Anreicherung von Nahrungsmitteln wird u.a. in den USA und Kanada durchgeführt (Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin, Calcium, 2011). In Europa ist man zurückhaltender mit Vitamin D-Anreicherung von Lebensmitteln und reduzierte diese, nachdem Mitte des 20. Jahrhunderts übermäßiger Vitamin D-Konsum mit Wachstumsstörungen und Hypercalcämie bei Säuglingen und jungen Kindern in Großbritannien in Verbindung gebracht wurde, wenngleich die Evidenz hierzu nicht robust war (Holick, 2015; Spiro, Buttriss, 2014). In einigen skandinavischen Ländern wie Finnland und Schweden wird mittlerweile regelhaft Vitamin D in der Milch zum Beispiel angereichert, neben dem, dass diese Ländern ohnehin Vitamin D bereits aufgrund des höheren Konsums von Fisch zu sich nehmen (Spiro, Buttriss, 2014). Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) wiederum, das Bundesinstitut für Risikobewertung sowie das Max-Rubner-Institut als Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel empfehlen keine Nahrungsmittelanreicherung mit Vitamin D (Gemeinsame FAQ des BfR DGE und des MRI, 2012). Im Zusammenhang mit Vitamin D-Gehalt in Nahrungsmitteln und Supplementen finden in der Literatur unterschiedliche Einheiten Anwendung, Mikrogramm ( $\mu\text{g}$ ) und Internationale Einheit (IE). Die biologische Aktivität von 1  $\mu\text{g}$  Vitamin D entspricht 40 IE (Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin, Calcium, 2011). Die Referenzwertempfehlung der DGE für eine orale Aufnahme von Vitamin D bei fehlender endogener Synthese liegt bei 10  $\mu\text{g}/\text{Tag}$  (d) für Säuglinge sowie bei 20  $\mu\text{g}/\text{d}$  für Kinder und Erwachsene, um die gewünschte 25(OH)D-Serumkonzentration von mindestens 50 nmol/L sicherzustellen (German Nutrition Society, 2012). Diese Empfehlung in  $\mu\text{g}$  entspricht einer täglichen Zufuhrempfehlung bei Säuglingen von 400 IE sowie 800 IE bei Kinder und Erwachsenen.

**Tabelle 1: Vitamin D-Gehalt unterschiedlicher Lebensmittel.  
(Modifiziert nach Holick, 2007)**

Natürliche Vitamin D-Quellen*	
Lachs	
frisch, wild (99,05g)	Ca. 600–1000 IE Vitamin D3
frisch, gezüchtet (99,05g)	Ca. 100–250 IE Vitamin D3 oder D2
Konserve (99,05g)	Ca. 300–600 IE Vitamin D3
Sardinen, Konserve (99,05g)	Ca. 300 IE Vitamin D3
Makrelen, Konserve (99,05g)	Ca. 250 IE Vitamin D3
Thunfisch, Konserve (101,88g)	Ca. 230 IE Vitamin D3
Lebertran (1 Teelöffel)	Ca. 400–1000 IE Vitamin D3
Shiitake Pilze	
frisch (99,05g)	Ca. 100 IE Vitamin D2
sonnengetrocknet (99,05g)	Ca. 1600 IE Vitamin D2
Eigelb	Ca. 20 IE Vitamin D3 oder D2
Exposition gegenüber Sonnenlicht, UV-B Strahlung (0,5 minimale Erythemdosis, MED)†	Ca. 3000 IE Vitamin D3
*: Zum Umrechnen der Originalwerte in Unzen zu Gramm wurde mit 28,3 multipliziert	
† Ca. 0,5 MED UV-B-Strahlung würde nach einer durchschnittlichen Exposition der Arme und Beine von 5 bis 10 Minuten bei direktem Sonnenlicht (je nach Tageszeit, Jahreszeit, Breitengrad und Hautempfindlichkeit) aufgenommen	

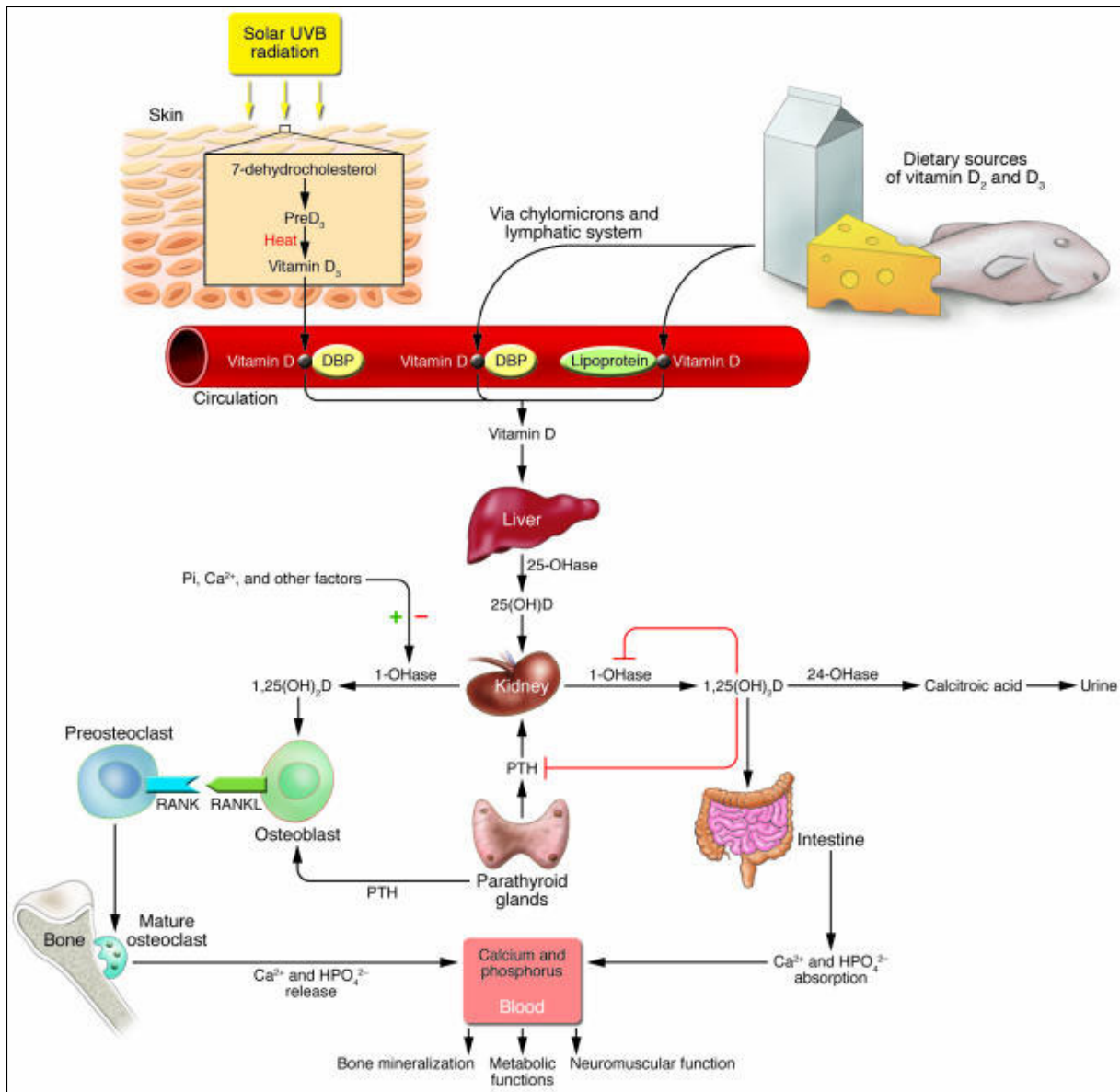
UV-B-Strahlen des Sonnenlichts mit einer Wellenlänge 290-315 nm dringen in die Epidermis ein und werden von 7-Dehydrocholesterol (7-DHC) absorbiert, das sich in der Plasmamembran befindet. Die Wärmeenergie der Körpertemperatur führt zur Bildung von Prävitamin D3. Dessen Instabilität führt zu einer thermischen Isomerisierung in Vitamin D3 (Holick, 1981; Dusso et al., 2005). Photolyse von Prävitamin D3 als auch Vitamin D3 führen zu nicht calcämischen Photoprodukten und verhindert dadurch auch bei übermäßiger Exposition von Sonnenstrahlen eine Vitamin D-Intoxikation (Holick, 1981). Für die Photosynthese in der Haut limitierende Faktoren sind zunehmendes Alter, stärkere Pigmentierung, Jahreszeit, Breitengrad, Kleidung sowie auch Sonnenschutz (Lips, 2006; Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin, Calcium, 2011). In der Winterzeit zwischen November und März steht jedoch die Sonne nicht hoch genug in Europa (geographische Breitengrade 47° bis 55° Nord), um die Haut mit den notwendigen UV-B-Strahlen zu versorgen (Gröber, Holick, 2020; Reichrath, 2021). Oral zugeführtes oder in der Haut synthetisiertes Vitamin D kann ebenso im Fettgewebe gespeichert und von dort aus freigesetzt werden (Holick, 2007). Eingelagertes Vitamin D in Fettgewebe ist jedoch nicht ohne weiteres verfügbar (Institute of Medicine Committee to

Review Dietary Reference Intakes for Vitamin, Calcium, 2011). Das durch die Haut synthetisierte Vitamin D<sub>3</sub> wird ebenso durch das Vitamin D-bindende Protein (VDBP) über die Blutbahn zur Leber transportiert (DeLuca, 2004).

#### 2.1.2.1 ENDOKRINER STOFFWECHSELWEG

Um das inaktive – oral zugeführte oder endogen synthetisierte – Vitamin D zu aktivieren, bedarf es eines 2-stufigen Metabolisierungsprozesses (Abbildung 3). Zunächst wird in der Leber das Vitamin D zum Prohormon 25-Hydroxy-Vitamin D [25(OH)D, Calcidiol] hydroxyliert. Mit der 25-Hydroxylase, hauptsächlich durch die Cytochrom P450-Enzyme CYP27A1 und CYP2R1 vermittelt, wird eine weitere Hydroxyl-Gruppe an Position C25 angehängen. Hiernach gelangt 25(OH)D wieder durch Bindung an VDBP über die Blutbahn weiter zu den Nieren. Beides wird durch das Rezeptor-Protein Megalin in das Zellinnere aufgenommen. In den Nieren findet dann eine durch CYP27B1 vermittelte weitere Hydroxylierung als zweiten Aktivierungsprozess statt. 25(OH)D wird durch 1 $\alpha$ -Hydroxylase, dem Anhängen einer weiteren Hydroxyl-Gruppe an Position C1, zu 1,25-Dihydroxy-Vitamin D [1,25(OH)<sub>2</sub>D, Calcitriol] umgewandelt und als Steroidhormon aktiviert. Das aktivierte 1,25 (OH)<sub>2</sub>D gelangt nun in die Blutbahn und entfaltet seine Wirkung im Zellstoffwechsel durch Interaktion mit den Vitamin D-Rezeptoren (VDR) in den Zellwänden (Holick, 2006a, 2007; Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin, Calcium, 2011). 1,25(OH)<sub>2</sub>D ist zu über 99% an VDBP und Albumin gebunden, wodurch die freie Serumkonzentration sehr gering ist (Cooke, Haddad, 1989). Der renale Metabolismus von Vitamin D wird auch als endokriner Stoffwechselweg bezeichnet.

VDR sind im menschlichen Körper weit verbreitet und nicht allein auf klassisches Vitamin D-Zielgewebe begrenzt. 1,25(OH)<sub>2</sub>D bindet im Zellinneren an diese, zur Familie der Transkriptionsfaktoren gehörenden, Rezeptoren. Die Bindung bewirkt eine Heterodimerisierung im Speziellen mit Rezeptoren der Retinoid X-Familie (RXR), neben auch anderen hormonellen, nukleären Rezeptoren. Der VDR-RXR-Komplex bindet dann in den Promotorregionen der zu regulierenden Gene an Vitamin D-responsive Elemente (VDRE) sowie an weitere Koaktivator- oder Korepressor-Proteine zur Förderung beziehungsweise (bzw.) Hemmung der RNA Polymerase (Bikle, 2012).



**Abbildung 3: Vitamin D-Stoffwechsel**

Modifiziert nach (Holick, 2006a)

Eine der Hauptfunktionen des renal gebildeten 1,25(OH)<sub>2</sub>D liegt in der Calcium- und Phosphathomöostase im Blut (Abbildung 4). Die zweite – renale – 1 $\alpha$ -Hydroxylase wird positiv gesteuert durch Parathormon (PTH) als Reaktion auf einen niedrigen Serum-Calciumwert sowie negativ reguliert durch Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF-23) als Reaktion auf einen hohen Serum-Phosphatwert (Brannon, Fleet, 2011; Bikle, 2012). An VDBP gebundenes 1,25(OH)<sub>2</sub>D moduliert als endokrines Hormon den Calcium- und Phosphatstoffwechsel im Darm, den Knochen und den Nieren, um die Serumkonzentrationen im Normalbereich aufrechtzuerhalten, die für die Knochenmineralisierung notwendig sind (Brannon, Fleet, 2011; Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin, Calcium, 2011). Ausreichende Calciumspiegel werden überdies ebenso benötigt für die

Muskelkontraktion, Reizweiterleitung, Aktivierung der Blutgerinnung und die Hormonsekretion (Brannon, Fleet, 2011).

1,25(OH)<sub>2</sub>D reguliert die Calcium- und Phosphatspiegel auf mehreren Wegen. Einerseits bewirkt 1,25(OH)<sub>2</sub>D eine, von PTH unabhängige, verstärkte Rückresorption von Calcium in den Nieren (DeLuca, 2004). Durch 1,25(OH)<sub>2</sub>D wird auch vermehrt Calcium im Darm resorbiert, woraufhin der Calciumspiegel im Blut ansteigt (Goltzman, Hendy, 2015). Die Calciumaufnahme im Darm obliegt der Regulation durch 1,25(OH)<sub>2</sub>D mittels Interaktion mit dem VDR-RXR-Komplex, das zur verstärkten Expression spezieller Calciumkanäle und Calcium-bindenden Proteine (CaBP) führt (Holick, 2007). 1,25(OH)<sub>2</sub>D bewirkt zudem steigende Serum-Phosphatspiegel im Darm und zu einem gewissen Grad auch in den Nieren (Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin, Calcium, 2011).

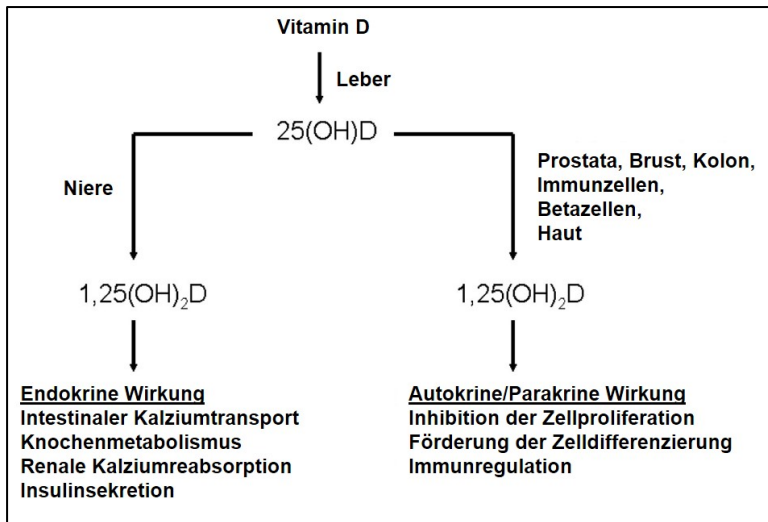
Bei sinkenden Serum-Calciumkonzentrationen hingegen wird durch die in den Nebenschilddrüsen und in den Nieren befindlichen Calcium-sensitiven Rezeptoren (CaSR) vermehrt PTH freigesetzt. CaSR gehören zur Familie der G-Protein gekoppelten Rezeptoren und erkennen sowie modulieren abweichende Serum-Calciumspiegel (Goltzman, Hendy, 2015). Die Freisetzung von PTH stimuliert in den Nieren zusätzlich die Produktion von 1,25(OH)<sub>2</sub>D aus 25(OH)D durch 1 $\alpha$ -Hydroxylase (Goltzman, Hendy, 2015; DeLuca, 2004). Ansteigende 1,25(OH)<sub>2</sub>D- & PTH-Konzentrationen verstärken dann einerseits die Calcium-Rückresorption in den Nieren und regen andererseits den Knochenstoffwechsel an, um Calcium aus dem Knochen freizusetzen, zwecks Erhöhung des Serum-Calciumspiegels (Goltzman, Hendy, 2015). PTH und 1,25(OH)<sub>2</sub>D verstärken die Expression des sogenannten „receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand“ (RANKL) über den VDR-Komplex in Osteoblasten. Dieser Ligand bindet mit dem auf Prä-Osteoklasten exprimierten Rezeptor „receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B“ (RANK) und führt zur Ausdifferenzierung reifer Osteoklasten, die Calcium und Phosphat aus dem Knochen demineralisieren und in die Blutbahn abgeben. (Holick, 2007; Suda et al., 1992; DeLuca, 2004). Kommt es zu einem Überschreiten des Serum-Calciumspiegels wird das Peptidhormon Calcitonin über die C-Zellen der Schilddrüse ausgeschüttet und inhibiert die Knochencalciumresorption. 1,25(OH)<sub>2</sub>D hemmt rezeptorvermittelt durch diesen negativen Feedbackmechanismus die PTH-Synthese und dessen Sekretion. Calcium- und Phosphateinbau in den Knochen sowie die renale Calcium- und Phosphatausscheidung führen dann wiederum zur Senkung der Serum-Calciumkonzentration (Jacquillet, Unwin, 2019; Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin, Calcium, 2011). Bei ausreichender Verfügbarkeit von 1,25(OH)<sub>2</sub>D wird in den Nieren durch 24-Hydroxylase dieses zum wasserlöslichen und biologisch inaktiven 24,25-Dihydroxy-Vitamin D [24,25(OH)<sub>2</sub>D] katabolisiert. Dessen



Hauptprodukt Calcitriinsäure wird über die Galle ausgeschieden (Holick, 2007; Lips, 2006). Auch CaSR reguliert infolge des kumulativen Calciumanstiegs die weitere PTH-Sekretion herunter (Goltzman, Hendy, 2015; Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin, Calcium, 2011). Wie bereits erwähnt, sind FGF-23 und  $\alpha$ -klotho negative Regulatoren der  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Produktion in den Nieren. FGF-23 ist ein Hormon, das von Osteozyten und Osteoblasten synthetisiert wird und die Serum-Phosphatkonzentration sowie die  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Synthese reguliert.  $\alpha$ -klotho wird auf Zelloberflächen von einigen Organen exprimiert. Durch eine Komplexbildung mit FGF-Rezeptoren steigert  $\alpha$ -klotho die Affinität für FGF-23. (Prie, Friedlander, 2010). FGF-23 und  $\alpha$ -klotho beeinflussen den Vitamin D-Stoffwechsel und führen zu vermehrter Ausscheidung von Phosphat durch Verringerung der Rückresorption im proximalen Tubus der Nieren. Beide Regulatoren unterdrücken die Expression von renaler  $1\alpha$ -Hydroxylase durch Hemmung der Synthese von  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  sowie Förderung von dessen Katabolisierung (Jacquillet, Unwin, 2019).

#### 2.1.2.2 PARAKRINER/AUTOKRINER STOFFWECHSELWEG

Zudem gibt es noch einen parakrinen bzw. autokrinen Stoffwechselweg von  $25(\text{OH})\text{D}$  zu  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , der vor allem zellspezifischen Funktionen dient (Abbildung 4). Durch den oben beschriebenen Mechanismus reguliert zudem  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  mittels des VDR-RXR-Komplexes das Zellwachstum, die Zelldifferenzierung sowie die Immunfunktion (Brannon, Fleet, 2011). VDR sowie  $1\alpha$ -Hydroxylase sind außerhalb der Nieren aber auch auf anderen Geweben exprimiert und erlauben unter anderem im Kolon, Gehirn, Plazenta, Pankreas, Lymphknoten und der Haut die lokale Hydroxylierung von  $25(\text{OH})\text{D}$  zum aktiven  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (Zehnder et al., 2001; Jones et al., 1998). Lokale Faktoren, wie Zytokine und Wachstumsfaktoren, optimieren die Synthese und den Abbau von  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , je nach zellspezifischer Funktion (Dusso et al., 2005).  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  moduliert mehr als 200 Gene, die für Proliferation, Differenzierung, Apoptose oder Angiogenese verantwortlich sind (Holick, 2007). Mittlerweile geht man sogar davon aus, dass mehr als 3000 Gene durch  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  beeinflusst werden könnten (Morris, Anderson, 2010).



**Abbildung 4:** Endokrine und autokrine/parakrine Wirkung

Modifiziert nach (Dusso et al., 2005)

## 2.2 VITAMIN-D MANGEL

Wie im Kapitel zuvor beschrieben, wird grundsätzlich Vitamin D entweder oral zugeführt oder aber endogen synthetisiert. Der Hauptanteil des Vitamin D-Bedarfs wird in der Haut produziert (Holick, 2003; Christakos et al., 2016). Verschiedene Faktoren können die Vitamin D-Synthese hemmen, wie zunehmendes Alter, Hautpigmentierung, Jahreszeit, Breitengrad, Sonnenschutz und auch Kleidung (Brannon, Fleet, 2011; Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin, Calcium, 2011). Diese Faktoren wie auch zu geringe UV-B-Strahlen der Sonne im Winter in europäischen Breitengraden können letztlich auch zu einer Vitamin D-Unterversorgung führen, durch den weitere, gesundheitsbeeinträchtigende, Folgeerkrankungen entstehen können.

### 2.2.1 VITAMIN D-BESTIMMUNG

Der Vitamin D-Status wird durch die Serumkonzentration von 25(OH)D als gängige Praxis gemessen. Gründe für die Vitamin D-Bestimmung am inaktiven Metaboliten und nicht über das aktive 1,25(OH)<sub>2</sub>D liegen in der bis zu 1000-fach höheren Serumkonzentration sowie der längeren Halbwertszeit von mehreren Wochen bei 25(OH)D, im Gegensatz zu wenigen Stunden bei 1,25(OH)<sub>2</sub>D (Lips, 2007a; Holick, 2009; Reichrath, 2021). Allerdings fehlt es hingegen noch immer an der Harmonisierung der zugrunde liegenden Assays (Lips, 2001; Lips et al., 2019). Die zumeist verwendeten Assays basieren zum einen auf Antikörpermessmethoden, die entweder eine automatisierte Plattform oder einen Assaykit

verwenden oder andererseits flüssigchromatographische Messmethoden mittels UV- oder massenspektrometrischer Kopplung. Die Weiterentwicklung zu massenspektrometrischen Tandemkopplungen erlauben zudem im Gegensatz zu den Antikörpermessmethoden eine Aufschlüsselung nach Vitamin D2 und Vitamin D3 sowie in manchen Fällen auch nach C3-Epimeren und dem durch 24-Hydroxylase inaktivierten 24,25(OH)<sub>2</sub>D (Lips et al., 2019). Die antikörperbasierten Technologien, wie zum Beispiel der Radioimmunoassay, detektieren inaktiviertes 24,25(OH)<sub>2</sub>D neben andere Metaboliten und überschätzen mangels Diskriminierung hierdurch zu 10-20% den Vitamin D-Status (Holick, 2009). Allerdings ist anzumerken, dass die meisten Studien und Untersuchungen in den letzten Jahrzehnten mit antikörperbasierten Technologien durchgeführt wurden und die Weiterentwicklung der flüssigchromatographischen Messmethoden mit massenspektrometrischer Tandemkopplung erst zukünftig zum Goldstandard werden. Jedoch gibt es auch bei den Antikörpertestmethoden stetige Verbesserungen und Kalibrierung gegen die flüssigchromatographischen Methoden, die auch kleineren Laboren im Rahmen von Qualitätsprogrammen angemessene Ergebnisse liefern lässt, zumal diese auch nicht überall verfügbar sind. Ebenso gibt es aber auch globale Harmonisierungsprogramme, die sich der Standardisierung der Serum 25(OH)D Messung verschrieben haben (Lips et al., 2019; Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin, Calcium, 2011).

### 2.2.2 DEFINITIONEN VON VITAMIN D-MANGEL

Im Zusammenhang mit der Angabe der Serumkonzentration von 25(OH)D finden in der Literatur mit Nanomol/Liter (nmol/L) und Nanogramm/Milliliter (ng/ml) unterschiedliche Einheiten regelhaft ihre Anwendung. Die hauptsächlich genutzten Äquivalenzen in der Vitamin D-Terminologie finden sich in Tabelle 2. Wird der Messwert in nmol/L durch den Faktor 2,5 geteilt, erhält man den Messwert in ng/ml (Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin, Calcium, 2011).

**Tabelle 2: Äquivalenzen in der Vitamin D-Terminologie.**  
Adaptiert nach (Vidailhet et al., 2012)

1 µg	2,5 nmol/L
1 µg	40 IU
1 ng/ml	2,5 nmol/L

Ab wann ein Vitamin D-Mangel vorliegt oder aber ab wann man von ausreichenden Konzentrationen sprechen kann, darüber herrscht kein einheitlicher Konsens. In Tabelle 3 sind beispielhaft Definitionen der Grenzwerte von unterschiedlichen Fachgremien

zusammengefasst. Mehr oder minder einig ist man, dass ab einem Grenzwert von >50 nmol/L (>20 ng/ml) der Vitamin D-Bedarf ausreichend gedeckt ist. Nach dem Institute of Medicine (IOM) führt bei 97,5% aller Altersgruppen der Bevölkerung ein Serum 25(OH)D-Spiegel von >50 nmol/L (>20 ng/ml) zu einer Deckung des Vitamin D-Bedarfs für die Knochengesundheit. Während für 50% der Bevölkerung bei 25(OH)-Serumspiegeln von 40 nmol/L (16 ng/ml) der Vitamin D-Bedarf noch gedeckt ist, beschreibt das IOM beim Serumspiegel von 25(OH)D zwischen 30-50 nmol/L (12-20 ng/ml) den Vitamin D-Bedarf als „nicht adäquat“ und bei einem Serumspiegel von <30 nmol/L (<12 ng/ml) als defizitär (Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin, Calcium, 2011). Nach den Empfehlungen der Endocrine Society gelten die 25(OH)D-Serumkonzentrationen zwischen 50-75 nmol/L (20-30 ng/ml) noch als unzureichend und erst ab >75 nmol/L (>30 ng/ml) als ausreichend für gedeckten Vitamin D-Bedarf (Holick et al., 2011). Für Deutschland exemplarisch, betrachtet die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) einen 25(OH)D-Serumspiegel von mindestens 50 nmol/L als ausreichend (German Nutrition Society, 2012).

Oral induzierte Vitamin D-Intoxikationen wurden bei 25(OH)D-Serumspiegel von >375 nmol/L (>150 ng/ml) beobachtet (Holick, 2007).

**Tabelle 3: Vitamin D-Status-Definitionen verschiedener Gremien.**  
Modifiziert nach (Lips et al., 2019)

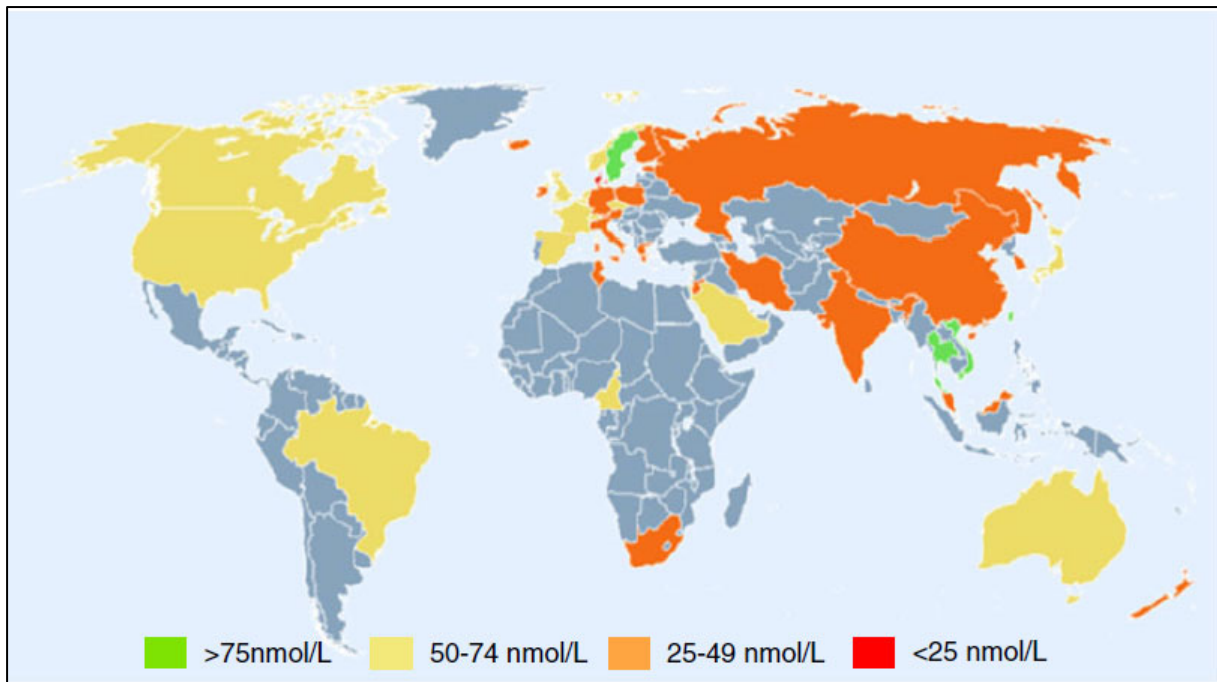
Serum 25(OH)D Konzentrationen (nmol/L)	IOM	Endocrine society	EFSA	SACN	ECTS
<25/30	Mangel	Mangel	Mangel	Mangel	Schwerer Mangel
25-50	Unentschieden*	Mangel	Mangel		Mangel
50-75	Ausreichend	Unzureichend	Ausreichend		Ausreichend
>75		Ausreichend			

\*: Nach Angaben des IOM können Serum 25(OH)D-Konzentrationen von 30-50 nmol/L ausreichend oder unzureichend sein.

### 2.2.3 VITAMIN D – STATUS WELTWEIT

Vitamin D-Mangel und -Insuffizienz ist weltweit ein über eine Milliarde Kinder und Erwachsene betreffendes Gesundheitsproblem (Holick, 2017). Abbildung 5 zeigt den Vitamin D-Status weltweit zur Winterzeit bei Erwachsenen aus der Arbeit von Wahl und Kollegen. Neben vielen Datenlücken, die es vor allem in Südamerika und in Afrika gibt, ist ein optimaler Vitamin D-Status (>75 nmol/L) gerade in der Winterzeit selten erzielt worden. In der von der US-amerikanischen CDC (centres for disease control and prevention) regelmäßig durchgeführten und repräsentativen nationalen Gesundheitsstudie NHANES (national health and nutrition examination survey) konnte für die USA ein Bevölkerungsanteil im Alter ≥1 Jahr von 5,9% mit

einem Vitamin D-Status  $<30$  nmol/L ermittelt werden, im Winter (Anfang November bis Ende April) stieg dieser gar auf 9,9%. Die Ethnizität der nicht-hispanischen, dunkelhäutigen Amerikaner hat mit insgesamt 24% (30% im Winter) einen hohen defizitären Vitamin D-Status. Unterhalb von 50 nmol/L 25(OH)D-Serumkonzentration sind es in der Gesamtbevölkerung sogar 24% (Winter: 35%) und in der dunkelhäutigen, nicht hispanischen Bevölkerungsgruppe sogar 62% bzw. im Winter 68% (Schleicher et al., 2016). In der kanadischen Bevölkerungsquerschnittsstudie CHMS (Canadian health measure survey) lag der Anteil der Gesamtbevölkerung (Alter 6-79 Jahre) mit Vitamin D-Status  $<30$  nmol/L über das gesamte Jahr betrachtet bei 7,4% sowie  $<50$  nmol/L bei 36,8% (Sarafin et al., 2015). Für den auf der südlichen Halbkugel gelegene Kontinent Australien zeigte der AHS (Australian health survey) in der Gesamtbevölkerung der Erwachsenen  $\geq 25$  Jahre einen Anteil des Vitamin D-Status  $<30$  nmol/L von 4,5% sowie 20,1% bei  $<50$  nmol/L. Im Australischen Winter (Juni-August) stiegen die Anteile auf 8,9% bzw. 31,5% (Malacova et al., 2019). Defizitärer Vitamin D-Status ist auch in der eher sonnigen Region des Mittleren Ostens und Nordafrika immanent mit teilweise den weltweit höchsten Raten. Der Anteil des Vitamin D-Status  $<50$  nmol/L schwankt zwischen 30% und 90% und ist auch an die Prädiktoren u.a. des fortschreitenden Alters, des dortigen Kleidungsstils als auch an den sozioökonomischen Status geknüpft (Bassil et al., 2013). Im asiatischen Raum ist der Vitamin D-Status in der Mongolei aufgrund kurzer Sommer und harter Winter eher schlecht, vor allem bei Älteren, während der Vitamin D-Status in Malaysia und Japan eher besser ist. Hingegen ist in Indien der Vitamin D-Status eher schlecht, trotz des Breitengrades und der Nähe zum Äquator, was einerseits in der stärkeren Hauptpigmentierung begründet sein könnte sowie andererseits auch in der geringen Vitamin D- und Calciumzufuhr (Lips, 2007b).



**Abbildung 5: Weltweiter Vitamin D-Status von Erwachsenen (>18 Jahre) zur Winterzeit**  
Adaptiert nach (Wahl et al., 2012)

#### 2.2.4 VITAMIN D – STATUS EUROPA

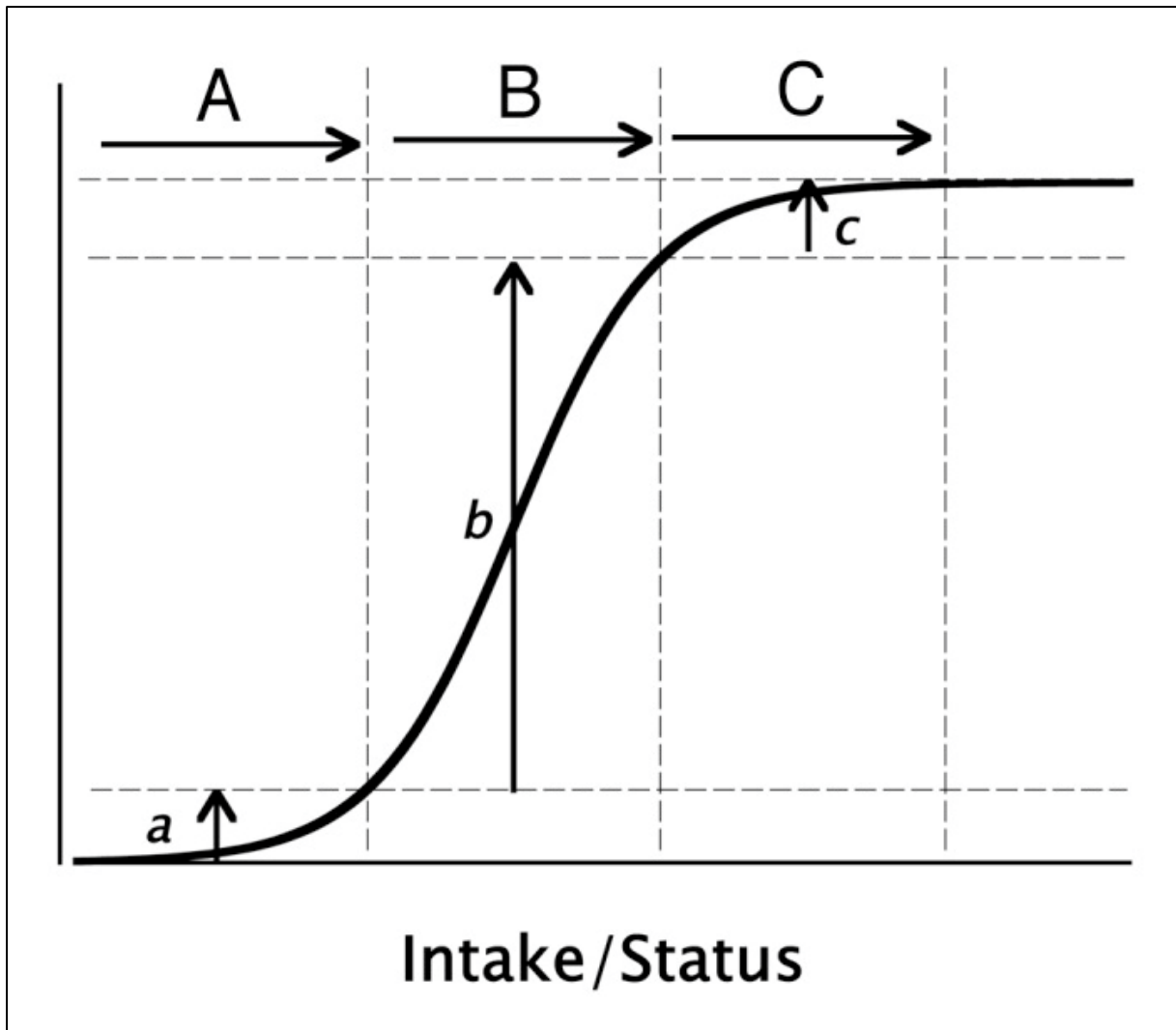
Vitamin D-Defizienz ist in Europa gegenüber Kontinenten wie Asien, Australien oder Nordamerika höher, mit Ausnahme von Skandinavien (Lips, 2001, 2006; McKenna, 1992).

In der 1988 initiierten Euronut-SENECA-Studie wurden in 11 europäischen Ländern die Ernährung und Gesundheit von älteren Personen (Alter 70-75 Jahre) untersucht. 25(OH)D-Serumkonzentrationen von <30 nmol/L wurden bei 36% der Männer und 47% der Frauen festgestellt. Die geringsten 25(OH)D-Konzentrationen wurden in den südeuropäischen Ländern festgestellt. Die geringen Serumkonzentrationen konnten hauptsächlich erklärt werden durch verminderte Sonnenlichtexposition, Kleidungsgewohnheiten, reduzierte Aktivitäten im Freien sowie durch Probleme bei der Durchführung der Aktivitäten im täglichen Leben (van der Wielen et al., 1995). Cashman und Kollegen reanalysierten 14 europäische Bevölkerungsstudien mit 55844 Teilnehmenden (Kindesalter, Jugendliche und Erwachsene) nach dem Harmonisierungsprogramm für Vitamin D-Serumwerte (VDSP). Der Anteil des Vitamin D-Status <30 nmol/L betrug 13%, im Winter (Oktober bis März) sogar 17,7% und lag bei 40,4% beim Vitamin D-Status <50 nmol/L. Eine 3- bis zu 71-fach höhere Prävalenz für einen Vitamin D-Status <30 nmol/L zeigte sich in der dunkelhäutigen im Vergleich zur hellhäutigen Subgruppe. In Studien mit erwachsenen und älteren Menschen war die Prävalenz des Vitamin-D-Mangels in Ländern mit nördlicheren Breitengraden wie Norwegen, Island und Finnland deutlich geringer, während Länder mit mittleren Breitengraden wie das Vereinigte Königreich, Irland, die Niederlande und Deutschland eine höhere Prävalenz aufwiesen, selbst

wenn man die ethnische Herkunft berücksichtigt. (Cashman et al., 2016). In einer Analyse von nationalen Ernährungsstudien in Europa zur Nährstoffzufuhr, zeigte sich ein Nord-Süd-Gefälle der Vitamin D-Aufnahme sowohl bei 19-64-Jährigen als auch >64-Jährigen. Männer nahmen täglich jeweils mehr Vitamin D zu sich als Frauen. Während die Gruppe der 19-64-jährigen Männer und Frauen in Schweden, Finnland und Norwegen zwischen 5 und 11 µg/d Vitamin D über die Nahrung aufnahmen, waren es in Dänemark, Großbritannien, Irland, Deutschland, Niederlande, Italien und Portugal zwischen 2 und 4 µg/d sowie in Spanien gar unter 2 µg/d Vitamin D. In der Gruppe der >64-Jährigen betrug dies zwischen 6 und 15 µg/d in den nördlichen, zwischen 2 und 4 µg/d in den anderen genannten Ländern sowie unter 1 µg/d Vitamin D in Spanien. Berücksichtigt werden muss bei den Ergebnissen jedoch auch, dass Vitamin D-Anreicherung von Lebensmittel in den nordischen Ländern vorgeschrieben ist (Roman Vinas et al., 2011).

### 2.2.5 PATHOLOGISCHE FOLGEN VON VITAMIN D-MANGEL

Im Folgenden werden exemplarisch mit Vitamin D-Mangel assoziierte pathologische Folgen und Erkrankungen dargestellt. Allerdings sollte zunächst auf ein paar Besonderheiten hingewiesen werden, die sich im Rahmen von nährstoffspezifischen Studien ergeben und die – zumindest auch – eine Erklärung für divergente Studienergebnisse liefern können. Nährstoffspezifische, randomisierte kontrollierte, Studien unterscheiden sich von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) für Arzneimittel. Die statistische Power einer Studie ist hier häufig eine Erklärung für divergente Ergebnisse. Ernährungseffekte zeigen allgemein kleine Effekte und damit kann die statistische Power der Studie ein größeres Problem darstellen. Hinzukommend ist in Nährstoffstudien die erhöhten Dropoutraten im Verlauf der Studie ein weiterer Faktor, der zu negativen Ergebnissen führen kann. Hinzukommend ist auch in Nährstoffstudien ein sigmoid-verlaufender Charakter der physiologischen Response der Nährstoffeinnahme typisch (Lappe, Heaney, 2012). Abbildung 6 zeigt die relativ geringe Response einer niedrigen Zufuhr oder Status (A), die in einem bestimmten Bereich recht schnell zunimmt (B) und bei gesteigerter Zufuhr stagniert (C). Weitergehend gilt es auch zu bedenken, dass es bei Nährstoffen naturgemäß nicht möglich ist, in einer Placebo Gruppe keine aufzunehmen (Lappe, Heaney, 2012).



**Abbildung 6:** Kurvenverlauf abhängig von Zufuhr oder Ernährungszustand bei Nährstoffen.

Adaptiert nach (Lappe, Heaney, 2012)

### 2.2.5.1 STURZNEIGUNG UND MUSKELSCHWÄCHE

Der Verlust von Muskelmasse beginnt mit zunehmendem Alter mit ca. 1 % pro Jahr und kann in schweren Fällen bis zum 80 und 90. Lebensjahr zu einem Verlust von ca. 50 % führen (Wilkinson et al., 2018). Die sich daraus entwickelnde Krankheit Sarkopenie ist auf den nachteiligen Muskelveränderungen im Laufe des Alterns zurückzuführen, tritt häufig bei Erwachsenen im höheren Alter auf und steigert die Wahrscheinlichkeit von Stürzen, Frakturen körperlicher Einschränkung und Mortalität (Cruz-Jentoft et al., 2019). Zudem gibt es auch altersbedingte Effekte im Vitamin D- und Calcium-Metabolismus, zu denen u.a. herabgesetzte Calciumabsorption, altersbedingt reduzierte Nierentätigkeit, die auch die Produktion von  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  betreffen sowie herabgesetzte Vitamin D-Produktion der Haut gehören (Gallagher, 2013). Vitamin D-Defizienz kann ebenso auch zur Muskelschwäche beitragen (Holick, 2006a, b). Es befinden sich VDR auch in skelettalem Muskelgewebe (Bischoff et al., 2001; Simpson et al., 1985). Eine Meta-Analyse von 8 RCT mit insgesamt 2426



Teilnehmenden zeigte eine Risikoreduktion von 19% bei Stürzen von Älteren mit einer Vitamin D-Supplementierung von 17,5-25 µg/d (~700-1000 IE/d), während Vitamin D-Dosen unterhalb dieser Grenze als auch 25(OH)D-Serumkonzentrationen unterhalb von 60 nmol/L dieses Risiko nicht reduzierte (Bischoff-Ferrari et al., 2009).

#### 2.2.5.2 STÖRUNG DES KNOCHENSTOFFWECHSELS – RACHITIS/OSTEOMALAZIE

Die Störung des Knochenstoffwechsels ist sowohl im Kindesalter als auch im Erwachsenenalter eine sehr häufig assoziierte Folge eines Vitamin D-Mangels. Bei Vitamin D-Defizienz werden lediglich 10-15% des Calciums sowie 50-60 % des Phosphats aus der Nahrung absorbiert (Holick, 2006a). Wie in Kapitel 2.1.2.1 dargestellt, hängt die Calcium- & Phosphat-Homöostase maßgeblich von renal aktiviertem Vitamin D, dem 1,25(OH)<sub>2</sub>D, ab. Im Falle von Vitamin D-Mangel wird dieser durch ansteigende PTH-Konzentrationen weiter verschlimmert, die zudem eine Phosphaturie verursachen, was zu einem niedrig-normalen oder niedrigem Serumphosphatspiegel führt. Ohne ein ausreichendes Calcium-Phosphat-Produkt ist die Mineralisierung der Kollagenmatrix vermindert, was zu den klassischen Anzeichen von Rachitis bei Kindern und Osteomalazie bei Erwachsenen führt (Holick, 2006a, b). Zur Osteomalazie bei Erwachsenen kommen zur Knochenmineralisierungsstörung zudem auch Knochenschmerzen, Muskelschwäche und Muskelschmerzen hinzu. Vitamin D-Mangel bei Kindern mit der Folge von Rachitis hatte vor allem Ende des 19. Jahrhunderts pandemisches Ausmaß erreicht, was durch die Erkenntnisse zu Vitamin D und Sonnenlicht wesentlich zur Ausrottung von Rachitis als ein großes Gesundheitsproblem für Kleinkinder beigetragen hat (Holick, 2003). Die untere Grenze des Vitamin D-Mangels wird, wie im Kapitel 2.2.2 in Tabelle 3 gezeigt, zumeist mit <25-30 nmol/L 25(OH)D-Serumkonzentration definiert. Dieser Wert wurde für die Prävention der Rachitis oder Osteomalazie festgelegt (Spiro, Buttriss, 2014). Gerade aber Vitamin D-Mangel und demzufolge die Gefahr von Rachitis bei Kindern zeigt sich verstärkt bei Immigranten und auch Flüchtlingen aus nicht-westlichen Staaten, die einerseits eine dunklere Hauptpigmentierung haben und zudem aus kulturellen sowie religiösen Gründen Kleidung tragen, die ihre Haut stark bedeckt (Bouillon, Antonio, 2020).

#### 2.2.5.3 OSTEOPOROSE UND FRAKTUREN

Während im Alter bis 20 Jahre 90% der maximalen Knochenmasse aufgebaut werden und in der dritten Lebensdekade der Knochenaufbau abgeschlossen ist, beginnt ab der vierten Lebensdekade in der Regel der Knochenabbau (Gröber, Holick, 2020). Wie unter Kapitel 2.1.2.1 dargestellt, bewirkt ein Vitamin D-Mangel mit niedrigem Serum-Calciumspiegel eine

erhöhte PTH-Sekretion, die wiederum zu einem erhöhten Knochenumbau und erhöhter Calcium-Resorption aus dem Knochen führt, mit der Folge des Verlustes an Knochenmasse und -dichte. Vitamin D-Mangel verursacht einerseits ein Mineralisierungsproblem sowie auch Osteomalazie und gemeinsam mit hohen PTH-Konzentrationen begünstigen diese beiden Mechanismen Osteoporose, die infolgedessen zu Knochenbrüchen, insbesondere Hüftfrakturen, führen können (Lips, 2001). In Europa litten im Jahre 2010 ca. 6% der Männer sowie ca. 21% der Frauen im Alter von 50-84 Jahren an Osteoporose (Hernlund et al., 2013). Untersuchungen ergaben ein mehr als doppelt so hohes Risiko für Frauen mit ungefähr 47% gegenüber Männern mit ungefähr 22%, jemals eine durch Osteoporose bedingte Fraktur zu erleiden (Boonen et al., 2006; Hernlund et al., 2013). Vitamin D alleine oder in Kombination mit Calcium wurde in vielen Studien auf die Wirkung zur Verhinderung von Osteoporose bedingten Frakturen untersucht. Die Meta-Analyse von Weaver und Kollegen beinhaltete 8 RCT mit insgesamt ca. 31000 Teilnehmenden im Alter von 65 Jahren und älter, die jeweils Vitamin D und Calcium gegenüber Placebo untersuchte, mit dem Ergebnis einer Risikoreduzierung um 15% bei jeglichen Frakturen (Relatives Risiko, RR = 0,85; 95% CI 0,73, 0,98) sowie einer 30% Risikoreduktion (RR= 0,70; 95% CI 0,56, 0,87) für Hüftfrakturen (Weaver et al., 2016). Weitere Meta-Analysen zeigten allerdings keinen Benefit von Vitamin D. In der Studie von Zhao und Kollegen wurden 33 RCT mit insgesamt 51145 selbständig lebenden Teilnehmenden im Alter von  $\geq 50$  Jahren auf das Auftreten von Hüftfrakturen untersucht, die Calcium, Vitamin D oder beides in Kombination gegenüber Placebo oder keiner Behandlung erhielten. Es zeigte sich hier weder für Calcium (RR = 1,53; 95% CI 0,97, 2,42) noch für Vitamin D (RR = 1,21; 95% CI 0,99, 1,47) oder deren Kombination (RR = 1,09, 95% CI 0,85, 1,39) ein signifikanter Effekt auf die Risikoreduzierung von Hüftfrakturen oder aber die Inzidenz von nicht-vertebralen, vertebralem oder Frakturen insgesamt (Zhao et al., 2017). Die US Preventive Task Force untersuchte in ihrer Studie die Primärprävention von Knochenfrakturen in 11 RCT mit insgesamt 51419 selbständig lebenden Teilnehmenden im Alter von  $\geq 50$  Jahren, die kein Risiko für Osteoporose und Vitamin D-Defizienz aufwiesen, mit Vitamin D, Calcium oder beidem in Kombination. Vitamin D allein (absoluter Risikounterschied, ARD  $-0,01\%$ ; 95% CI,  $-0,80\%$ ,  $0,78\%$ ), als auch in Kombination mit Calcium (ARD  $-0,14\%$ ; 95% CI  $-0,34\%$ ,  $0,07\%$ ) zeigten jeweils keine signifikante Risikoreduktion für Hüftfrakturen, für Calcium alleine waren die Daten limitiert und unpräzise (Kahwati et al., 2018). Aufgrund der begrenzten Daten wurden daraufhin lediglich Empfehlungen zur Primärprävention von Frakturen von  $10 \mu\text{g}$  Vitamin D oder weniger und  $1000 \text{ mg}$  Calcium oder weniger gegeben, hinsichtlich größerer Dosen war die Datenlage für eine Empfehlung unzureichend (U. S. Preventive Services Task Force et al., 2018). In der Studie von Bolland und Kollegen wurden in 81 RCT mit insgesamt 44790 Teilnehmenden Erwachsenen  $\geq 18$  Jahren der Effekt der Vitamin D-Supplementation gegenüber unbehandelter Kontrollgruppe, Placebo oder

geringerer Vitamin D-Dosis u.a. auf Frakturen untersucht. Es wurde weder eine signifikante Risikoreduktion für Frakturen insgesamt (RR = 1,00, 95% CI 0,93, 1,07) noch für Hüftfrakturen (RR = 1,11; 95% CI 0,97, 1,26) gezeigt (Bolland et al., 2018).

Diese unterschiedlichen Ergebnissen wurden von Bischoff-Ferrari und Kollegen kritisch aufgearbeitet und bewertet. Hiernach haben die Studien von Zhao et al. sowie Kahwati et al. in ihren Einschlusskriterien selbständig lebende Teilnehmende eingeschlossen, die weder Osteoporose noch Vitamin D-Defizienz haben und kein hohes Risiko für Stürze hatten (Bischoff-Ferrari, 2019). Die Studie von Bolland et al. könnte die Ergebnisse verzerrt haben, indem qualitativ hochwertige Studien in der Kombination von Vitamin D und Calcium ausgeschlossen wurden, die in Summe 40% der Studien sind, die zu aktuellen Leitlinienempfehlungen beitragen (Bischoff-Ferrari, 2019; Bischoff-Ferrari et al., 2019). Weitergehend wurde eine Re-Analyse der Meta-Analyse von Bolland und Kollegen durchgeführt. Dort wurden dann die Studien mit hoher, jährlicher Dosis ausgeschlossen aufgrund eines höheren Risikos von Frakturen und Stürzen und untersuchte die Studien mit der in Leitlinien empfohlenen Dosierung von 20-25 µg (~800-1000 IE) Vitamin D mit einer Adhärenzrate von mehr als 50%. Diese Re-Analyse dieser Daten ergab sowohl für gesamte Frakturen (RR = 0,86; 95% CI 0,75, 0,98) als auch Hüftfrakturen (RR = 0,88; 95% CI 0,81, 0,95) eine signifikante Risikoreduktion [Appendix (Bischoff-Ferrari et al., 2019)].

Ebenso empfehlen die Leitlinien diverser Fachgesellschaften nach wie vor für ältere Erwachsene ab einem Alter von 65 Jahren mit erhöhtem Risiko für Frakturen und Vitamin D-Mangel die Gabe von 20-25 µg (~800-1000 IE) Vitamin D Supplementen (Cosman et al., 2014; Dawson-Hughes et al., 2010; Holick et al., 2011).

#### 2.2.5.4 „VOLKSKRANKHEITEN“ – DIABETES MELLITUS UND KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGEN

Zu den sogenannten „Volkskrankheiten“ zählen u.a. Diabetes Mellitus (Typ 2) sowie Herz-Kreislauf-Erkrankungen. An kardiovaskulären Erkrankungen sterben im Jahr ca. 17,9 Millionen Menschen – 32% aller Todesursachen – weltweit (World Health Organization, 2021), in Europa sterben jährlich 3,9 Millionen Menschen, was 45% aller Todesursachen entspricht (Timmis et al., 2018). An Diabetes Mellitus erkrankt sind weltweit 537 Millionen Menschen und 6,7 Millionen sterben hieran (International Diabetes Federation, 2021b). In Europa leben ca. 61 Millionen mit dieser Erkrankung, wohingegen 1,1 Millionen hieran versterben (International Diabetes Federation, 2021a).

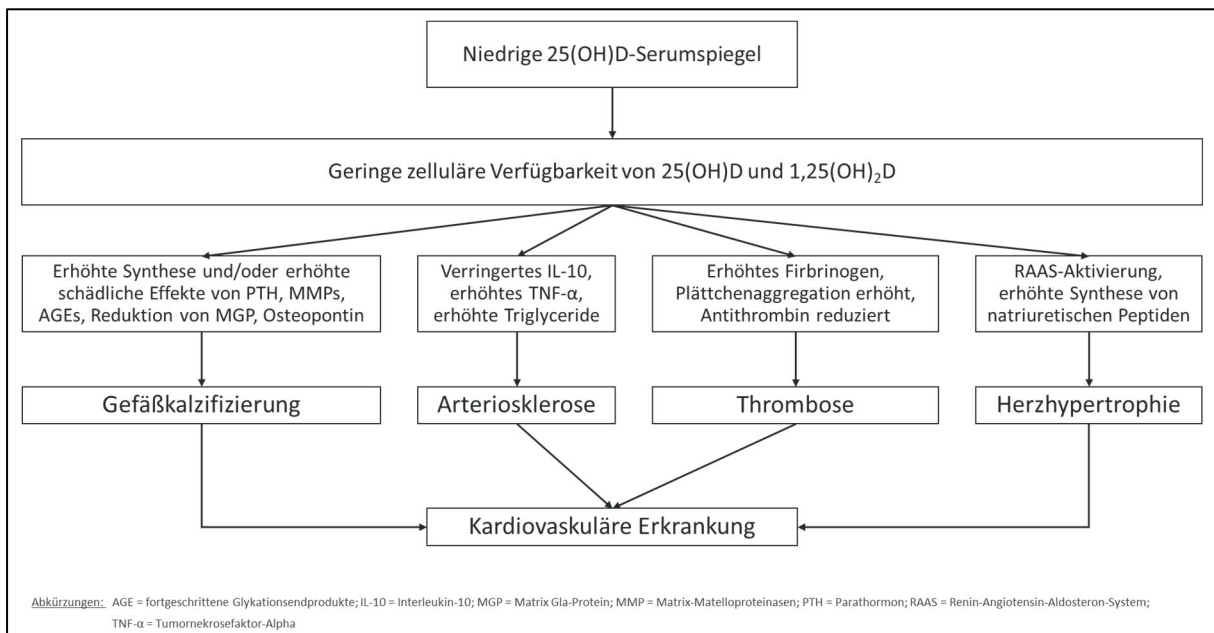
Epidemiologische Studien deuten auf einen Zusammenhang zwischen Vitamin D-Defizienz in der frühen Kindheit und dem späteren Auftreten von Diabetes Mellitus Typ 1 hin als auch in einigen Populationen bestimmte Polymorphismen im VDR-Gen mit Diabetes Mellitus Typ 1 in Verbindung gebracht werden. Auf die Entwicklung von Diabetes Mellitus Typ 2 könnte die Vitamin D-Defizienz Einfluss haben durch die nachweisliche Beeinträchtigung der Insulinsynthese und -sekretion (Mathieu et al., 2005). Vitamin D wirkt in aktivierter Form immunmodulierend, indem es entzündungsfördernde Substanzen wie Tumornekrosefaktor Alpha (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin-6 (IL-6) entgegenwirkt und zudem den Insulin- und Fettstoffwechsel verbessert (Gröber, Holick, 2020; Reichrath, 2012). Die Stoffwechselerkrankung Diabetes Mellitus betrifft vorwiegend den Zuckerstoffwechsel und ist zu 10% aller Fälle durch einen absoluten Insulinmangel (Typ 1) und zu 90% durch einen relativen, chronischen Insulinmangel (Typ 2) charakterisiert (Gröber, Holick, 2020). Diabetes Mellitus Typ 1 ist eine Krankheit, die vorwiegend im Kindesalter und bei Heranwachsenden auftritt und die auf eine autoimmunvermittelte Zerstörung der  $\beta$ -Zellen in den Langerhans-Inseln des Pankreas zurückzuführen ist (Devendra et al., 2004; Daneman, 2006). Diabetes Mellitus Typ 2 ist eine Krankheit vornehmlich des Erwachsenen, obwohl sie zunehmend mittlerweile auch bei jüngeren Menschen auftritt, und dessen Pathogenese sowohl die Dysfunktion der  $\beta$ -Zellen als auch eine Insulinresistenz umfasst und hauptursächlich durch Übergewicht ausgelöst wird (Gröber, Holick, 2020; Reichrath, 2012). VDR wurden sowohl auf  $\beta$ -Zellen als auch auf Immunzellen entdeckt und Vitamin D-Defizienz begünstigt die Erkrankung an Diabetes Mellitus Typ 1 und Typ 2. Hyppönen und Kollegen untersuchten in einer finnischen Geburtskohortenstudie alle schwangeren Frauen in Oulo und Lappland, die 1966 ein Kind zur Welt bringen sollten, bis Ende 1997 auf das Auftreten von Diabetes Mellitus Typ 1. Kinder, die 50  $\mu\text{g/d}$  ( $\sim 2000$  IE/d) Vitamin D im ersten Lebensjahr erhielten, hatten nach 30 Jahren ein um 78% signifikant reduziertes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes Typ 1 (RR = 0,22; 95% CI 0,05, 0,89) gegenüber denjenigen Kindern, die weniger als die empfohlene Dosis Vitamin D einnahmen. Bei Kindern mit einer Mangelversorgung und dem Verdacht einer Rachitis war das Risiko sogar signifikant 3-fach erhöht, an Diabetes Mellitus Typ 1 zu erkranken (RR = 3,0; 95% CI 1,0, 9,0) gegenüber denjenigen Kindern ohne diesen Verdacht (Hyppönen et al., 2001).

Longitudinale Beobachtungsstudien bei Erwachsenen zeigten einen Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Serumkonzentrationen und dem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes Mellitus Typ 2. In der Meta-Analyse von Afzal und Kollegen wurden 16 longitudinale Kohortenstudien eingeschlossen mit 72204 Teilnehmenden und 4877 aufgetretenen Diabetes Mellitus Typ 2-Fällen. Das Quotenverhältnis an einem Diabetes Mellitus Typ 2 zu erkranken, war mit 50% signifikant höher (OR = 1,50; 95% CI 1,33, 1,70) in der Gruppe mit der niedrigsten

25(OH)D-Serumkonzentration gegenüber der Gruppe mit der höchsten 25(OH)D-Serumkonzentration (Afzal et al., 2013). Eine weitere Meta-Analyse von 21 prospektiven Studien mit 76220 Teilnehmern und 4996 aufgetretenen Diabetes Mellitus Typ 2-Fällen zeigte eine signifikante relative Risikoreduktion von 38% (RR = 0,62; 95% CI 0,54, 0,70) der höchsten gegenüber der niedrigsten 25(OH)D-Serumkonzentrationen (Song et al., 2013). Die 25(OH)D-Serumkonzentrationen lagen bei der niedrigsten Kategorie der Studien zwischen 12,5 und 50 nmol/L und in der höchsten Dosiskategorie zwischen 50 und 75 nmol/L. Der Effekt von Vitamin D-Supplementierung auf die Entwicklung von Diabetes Mellitus wird und wurde in vielen RCT untersucht. Aggregierte Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde von Zhang und Kollegen für die Entwicklung von Diabetes Mellitus Typ 2 bei Patienten mit Prädiabetes untersucht. 8 RCT mit 4896 Patienten wurden eingeschlossen. Die Vitamin D-Supplementierung ergab eine Risikoreduktion von 11% (RR = 0,89; 95% CI 0,80, 0,99) für die Entwicklung eines Diabetes Mellitus Typ 2 gegenüber der Kontrollgruppe. Die Umkehrung des Prädiabetes hin zu Normoglykämie war in der Vitamin D-Gruppe um 48% höher (RR = 1,48; 95% CI 1,14, 1,92) gegenüber der Kontrollgruppe (Zhang et al., 2020). In einer weiteren Meta-Analyse wurden 9 RCT mit insgesamt 43559 Teilnehmenden und einer Mindestinterventionsdauer von einem Jahr zur Prävention eines Diabetes Mellitus Typ 2 eingeschlossen. Die Risikoreduktion insgesamt in der Vitamin D- gegenüber der Placebogruppe war hingegen nicht signifikant (RR = 0,96; 95% CI 0,90, 1,03; p=0,30). In den eingeschlossenen Studien von Patienten mit Prädiabetes und mit mittleren bis höheren Dosen Vitamin D ( $\geq 25 \mu\text{g}$ ) gab es allerdings eine signifikante Risikoreduktion von 12% (RR = 0,88; 95% CI 0,79, 0,99; p=0,043) für die Entwicklung von Diabetes Mellitus Typ 2; hingegen konnte sich keine signifikante Risikoreduktion hierfür in geringeren Vitamin D-Dosen bei einer allgemeineren Population (RR = 1,02; 95% CI 0,94, 1,10) zeigen (Barbarawi et al., 2020).

Weitere, sogenannte „Volkskrankheiten“, sind Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems. Zur Gruppe der kardiovaskulären Erkrankungen werden diejenigen des Herzens, der Gefäßerkrankungen des Gehirns sowie der Erkrankungen der Blutgefäße gezählt und sind zu einem großen Anteil kardiovaskuläre Erkrankungen aufgrund von Arteriosklerose. Arteriosklerose bewirkt über viele Jahre durch Ablagerungen von Fettstoffen und Cholesterin (Plaques) im Lumen der Arterien deren Verengung und eine Verringerung der Biegsamkeit der Blutgefäße, mit der Folge der Bildung von Blutgerinnseln, die u.a. in der Koronararterie zum Herzinfarkt und im Gehirn zum Apoplex führen können. Risikofaktoren sind neben Zigaretten- und/oder Alkoholabusus und körperlicher Inaktivität auch eine ungesunde Ernährung. Metabolische Risikofaktoren sind Bluthochdruck, hohe Blutzuckerwerte (Diabetes Mellitus), hohe Blutfettwerte sowie Übergewicht und Fettleibigkeit (Mendis et al., 2011). Vitamin D bzw. die aktive Form  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  kann pathophysiologische Veränderungen des Herz-Kreislauf-

Systems inhibieren. VDR sind in allen wichtigen kardiovaskulären Zelltypen enthalten, einschließlich Kardiomyozyten, Arterienwandzellen und Immunzellen (Norman, Powell, 2014). Vitamin D-Mangel fördert hingegen diese pathologischen Veränderungsmechanismen (Abbildung 7). Neben PTH, das bei Vitamin D-Defizienz verstärkt ausgeschüttet wird im Rahmen des sogenannten sekundären Hyperparathyreoidismus und hierdurch die Serum-Calciumspiegel erhöht, tragen u.a. auch die entzündungsfördernden Substanzen wie TNF- $\alpha$  und IL-6 zur Schädigung der Gefäße und Förderung der Arteriosklerose bei (Gröber, Holick, 2020; Reichrath, 2012). Matrix-Metalloproteinasen tragen zur Destabilisierung und Ruptur arteriosklerotischer Plaques bei durch ihre Beteiligung am Umbau der Gefäße. Fortgeschrittene Glykationsendprodukte tragen zu vaskulären Komplikationen bei durch ihre Entstehung im Zusammenhang mit Hyperglykämie. Die Synthese von gefäßprotektiven Substanzen wie Interleukin-10, Matrix-Gla-Protein oder Osteopontin wird durch Vitamin D-Mangel gehemmt (Reichrath, 2012).



**Abbildung 7: Pathophysiologische Veränderungen im kardiovaskulären System bei Vitamin D-Mangel adaptiert nach (Reichrath, 2012)**

In einer Meta-Analyse von 28 Beobachtungsstudien mit insgesamt 99745 Teilnehmenden wurde der Vitamin D-Status und das potentielle Risiko des Auftretens von kardiometabolischen Erkrankungen wie metabolisches Syndrom, Diabetes Mellitus sowie kardiovaskulärer Erkrankungen untersucht. In der spezifischen Analyse von 16 Studien zum Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen zeigte sich bei hohen 25(OH)D-Serumkonzentration eine gepoolte 33% reduzierte Prävalenz für die Entwicklung einer kardiovaskuläre Erkrankung (OR = 0,67; 95 CI 0,55, 0,81) gegenüber denjenigen Teilnehmern mit niedrigen 25(OH)D-

Serumspiegeln (Parker et al., 2010). Meta-Analysen von RCT zum Effekt von Vitamin D-Supplementierung auf kardiovaskuläre Erkrankungen zeigten unterschiedliche Ergebnisse. In einer Meta-Analyse wurde in einer zusätzlichen Analyse einer Studie mit 5292 Teilnehmenden ein signifikanter Vorteil einer Vitamin D-Supplementierung in Bezug auf Herzinsuffizienz (Hazard Ratio, HR 0,75; 95% CI (0,58, 0,97;  $p=0,027$ ) gezeigt, jedoch zeigte sich kein Effekt sowohl für Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt oder Apoplex im Rahmen der gesamten Meta-Analyse (Ford et al., 2014). In anderen Meta-Analysen konnte kein signifikanter Effekt von Vitamin D-Supplementierung auf kardiovaskuläre Erkrankungen gezeigt werden (Elamin et al., 2011; Barbarawi et al., 2019). In der Meta-Analyse von Barbarawi und Kollegen mit 21 Studien und 83000 Teilnehmenden konnte jedoch in einer stratifizierten Analyse nach Alter eine signifikant reduzierte Rate von den in den Studien definierten schweren, unerwünschten, kardiovaskulären Ereignissen ( $p=0,04$ ) gezeigt werden, allerdings wurde keine Anpassung für Mehrfachvergleiche vorgenommen (Barbarawi et al., 2019). Die Autoren der Meta-Analysen gaben jedoch auch Limitationen ihrer Arbeiten zu Bedenken bezüglich der Aussagekraft der Ergebnisse. Viele der eingeschlossenen Studien waren nicht konzipiert für die Bewertung kardiovaskulärer Ergebnisse und hatten damit zu wenig Power (Barbarawi et al., 2019; Elamin et al., 2011).

#### 2.2.5.5 MALIGNEN TUMORERKRANKUNGEN

Tumore entstehen aus sich unkontrolliert teilenden und vermehrenden Zellen. Die Bestimmung als maligner Tumor besteht vor allem im invasiven Wachstum in sowohl umliegende Gewebe und Organe als auch in der Metastasierung in entferntere Gewebe und Organe über das Lymphsystem (Cooper, 2000). Krebs ist weltweit eine der häufigsten Mortalitätsgründe. In 2020 gab es geschätzte 19,3 Millionen neue Krebsdiagnosen und ca. 10 Millionen Krebstote. Brustkrebs der Frau ist nunmehr mit 2,3 Millionen die am häufigsten diagnostizierte Krebsform gefolgt von Lungenkrebs, kolorektalem Karzinom, Prostatakarzinom und Magenkarzinom. Lungenkrebs hat mit 1,8 Millionen Toten die höchste Mortalität, gefolgt von kolorektalem Karzinom, Leberkrebs, Magenkarzinom und Brustkrebs der Frau (Sung et al., 2021). Wie in Kapitel 2.1.2.2 dargelegt, sind VDR auch auf vielen weiteren Geweben exprimiert, so dass Vitamin D auch extraskelettales Zellwachstum, die Zelldifferenzierung sowie die Immunfunktion beeinflussen kann.

Im Rahmen von Beobachtungsstudien zeigte eine Meta-Analyse zu krankheitsspezifischer Mortalität in den Studien ohne spezifische Grunderkrankung, ein 14% höheres Risiko (RR = 1,14; 95% CI 1,01, 1,29) an Krebs zu versterben in der Vitamin D-Gruppe mit Baseline-Status des untersten Drittels gegenüber denjenigen des obersten Drittels sowie bei bestehender Grunderkrankung ein um 59% (RR = 1,59; 95% CI 1,17, 2,16) höheres Risiko im Vergleich der

Gruppen mit bestehender Grunderkrankung. Im speziellen zeigte sich dies bei Lymphom- und kanzerogenen Erkrankungen des oberen Verdauungstraktes (Chowdhury et al., 2014). Bestätigende Ergebnisse zeigten sich teilweise in einer weiteren Meta-Analyse amerikanischer und europäischer Beobachtungsstudien, die individuelle Teilnehmerdaten analysierte. Der Median der 25(OH)D-Serumkonzentrationen der einzelnen Studien schwankte zwischen 24 und 62 nmol/L. Während es zwischen dem niedrigsten und obersten Quantil keine signifikante Risikoreduktion der Mortalität an Krebs in der Gruppe ohne spezifische Erkrankung gab (RR = 1,03; 95% CI 0,89, 1,20), hatte die Gruppe mit einer vorhergehenden Krebserkrankung im niedrigsten Quantil der 25(OH)D-Serumkonzentration ein 70% höheres Risiko (RR = 1,70; 95% CI 1,00, 2,88) daran zu versterben gegenüber dem obersten Quantil (Schottker et al., 2014). In einer anderen, europäischen Meta-Analyse auf Basis individueller Teilnehmerdaten aus Beobachtungsstudien konnte hingegen keine lineare Verbindung zwischen jeweiligen 25(OH)D-Serumkonzentrationen und Krebsmortalität festgestellt werden (Gaksch et al., 2017).

In einer RCT mit 1179 postmenopausalen Frauen ( $\geq 55$  Jahre) wurde über 4 Jahre der Effekt der Supplementierung von Vitamin D<sub>3</sub> (25 µg/d) in Kombination mit Calcium (1400 oder 1500 mg/d) vs. Vitamin D-Placebo plus Calcium alleine (1400 mg/d) vs. Placebo auf das Krebsrisiko untersucht. In der Vitamin D- & Calcium-Kombinationsgruppe stieg die 25(OH)D-Serumkonzentration nach einem Jahr von 71,8 (Standardabweichung, SD 20,0) auf 96,0 (SD 21,4) an, während die anderen Studienarme gleich blieben. Die Analyse nach einem Jahr Studienlaufzeit auf die Krebsentwicklung, zeigte eine signifikante 77% Risikoreduktion (RR = 0,232; 95% CI 0,09, 0,60;  $p < 0,005$ ) in der Vitamin D- und Calciumgruppe sowie eine nicht signifikante 51% Risikoreduktion in der Calciumgruppe (RR = 0,587; 95% CI 0,29, 1,21;  $p = 0,147$ ) verglichen mit Placebo (Lappe et al., 2007). In der großen amerikanischen Studie „VITAL“ wurden 25871 Erwachsene (Männer  $\geq 50$  Jahre; Frauen:  $\geq 55$  Jahre) mit Vitamin D<sub>3</sub> (50 µg/d) sowie Omega-3-Fettsäure (1g/d) gegenüber Placebo in einem mehrarmigen, placebokontrollierten, Design für im Median 5,3 Jahre auf die Inzidenz von invasivem Krebs oder größeren kardiovaskulären Ereignissen untersucht. Zu erwähnen ist, dass ca. 12% der Teilnehmer zu Baseline Vitamin D-Defizient waren und es allen Studienteilnehmern erlaubt war, 20 µg/d Vitamin D zusätzlich einzunehmen. Während sich die Inzidenz und Mortalität für Krebs (Brust, Prostata und kolorektales Karzinom) insgesamt, und auch nach Ausschluss der Jahre 1 und 2 der Nachbeobachtung, nicht signifikant unterschied, zeigte sich jedoch in einer proportionalen Auswertung eine signifikante Risikoreduktion des Sterblichkeitsrisikos sowohl bei Ausschluss des 1. Jahres um 21% (HR = 0,79; 95% CI 0,63, 0,99) als auch des 2. Jahres (HR = 0,79; 95% CI 0,63, 0,99) der Nachbeobachtung (Manson et al., 2019).






In einer sekundären Analyse wurde das Fortschreiten der Krebserkrankung (metastasiert und tödlicher Verlauf), auch nach unterschiedlicher BMI-Gruppierung untersucht. Die Vitamin D-Gruppe zeigte eine 17% Risikoreduktion gegenüber Placebo für ein Fortschreiten der Erkrankung (HR = 0,83; 95% CI 0,69, 0,99; p=0,04), die sich mit einer signifikanten Risikoreduktion von 38% für das Fortschreiten der Krebserkrankung ausschließlich für normalgewichtige mit einem BMI <25 KG/m<sup>2</sup> (HR = 0,62; 95% CI 0,45, 0,86) bestätigte (Chandler et al., 2020). Im Rahmen einer aktualisierten Meta-Analyse von RCT zur Vitamin D-Supplementierung ≤27,5 µg/d unter Einschluss der VITAL-Studie zeigte sich ein signifikantes Ergebnis der Risikoreduktion für Krebssterblichkeit von 13% (RR = 0,87; 95% CI 0,79, 0,96), jedoch nicht signifikant (RR 0,98; 95% CI 0,93, 1,03) hinsichtlich der Krebsinzidenz (Keum et al., 2019).

Krebsspezifische Meta-Analysen zeigten zudem, dass höhere 25(OH)D-Serumkonzentrationen bei Patienten mit kolorektalem Karzinom (Maalmi et al., 2018), Prostatakarzinom (Song et al., 2018), Brustkrebs (Hu et al., 2018; Maalmi et al., 2014), Pankreaskarzinom (Zhang et al., 2017) und auch hämatologischen Erkrankungen inklusive Lymphomen und Leukämie (Wang et al., 2015) mit verbessertem Gesamtüberleben sowie reduzierter Mortalität verbunden sind [zitiert nach (Heath et al., 2019)].

Zum Abschluss des Kapitels maligne Erkrankungen soll zumindest auch noch, der Vollständigkeit halber, auf das Verhältnis der Vitamin D-Produktion über UV-B-Strahlen der Sonne und möglicher Krebserkrankungen in Form des malignen Melanoms eingegangen werden. Wie in Kapitel 2.1.2 dargelegt, wird lediglich 10-20% des Vitamin D über die Nahrung aufgenommen und hauptsächlich über die UV-B-Strahlen der Sonne produziert. In Europa steigen die Inzidenzraten des malignen Melanoms von 100300 im Jahr 2012 (Ferlay et al., 2013) auf 144200 in 2018 (Ferlay et al., 2018). In der Fachwelt existiert ein Spannungsfeld mit kontroverser Diskussion, die sich in die Gruppe derjenigen einteilen lässt, die für eine konsequente Sonnenmeidung aufgrund schädlicher Risiken eintreten sowie in die Gruppe der Wissenschaftler, die für die Vorteile – natürlich in gewissen Maßen – der Sonnenstrahlen, Vitamin D-Produktion und hierdurch gesundheitsfördernder Aspekte stehen (Reichrath, 2021). Gerade in europäischen Breitengraden zeigt sich ein erhöhter Vitamin D-Mangel. Das richtige Maß an Sonnenstrahlen einerseits und zu bestimmten Zeiten unterstützende Supplemente andererseits könnte hier der gesunde Mittelweg sein. Vermieden werden sollten hohe UV-Dosen, die mit einem Sonnenbrand als Folge einhergehen ob der möglichen pathologischen Folgen. Dennoch synthetisiert die Haut pro Tag durch UV-B-Strahlen der Sonne ein Äquivalent von substituiertem 250 – 500 µg Vitamin D, ohne jedoch Intoxikationsrisiken hervorzurufen

(Reichrath, 2021). Teilweise wird als maßvolle Sonnenexposition an Armen, Beinen und Gesicht in der Fachwelt 1/3 bis 1/2 der minimalen Erythemdosis dreimal die Woche empfohlen. Zu berücksichtigen hier ist, als Beispiel für Deutschland und dessen hauptsächlich vorkommenden Hauttyp II, dass ausreichende Vitamin D-Bildung hier bereits nach 6-10 Minuten erreicht wäre, nach 20 Minuten bereits ein Sonnenbrand einträte. Auch zu berücksichtigen ist in dem Zusammenhang die Tageszeit für die Sonnenexposition (Reichrath, 2021). Um einerseits eine maßvolle und risikoarme Besonnung für ausreichende Vitamin D-Synthese zu gewährleisten sowie andererseits ausreichende Vitamin D-Konzentrationen auch in den Zeiten sicherzustellen, in denen die UV-Synthese nicht ausreichend möglich ist, empfehlen sich Supplementierung im Rahmen regelmäßiger ärztlicher Untersuchung der 25(OH)D-Konzentration, wie in Abbildung 8 dargestellt (Reichrath, 2021).

 <b>Vitamin D Status</b> (Konzentration von 25(OH)D i.B. <sup>1</sup> )	 <b>25(OH)D i.B.<sup>1</sup></b> 20 - 60 ng/ml	 <b>25(OH)D i.B.<sup>1</sup></b> 10 - < 20 ng/ml	 <b>25(OH)D i.B.<sup>1</sup></b> < 10 ng/ml oder > 60 ng/ml
<b>Ausgangswert</b> Untersuchungszeitpunkt I	Regelmäßiges und maßvolles <sup>2</sup> Besonnen der Haut <sup>3</sup>	Regelmäßiges und maßvolles <sup>2</sup> Besonnen der Haut <sup>3</sup> und Einnahme von 1000 - 2000 IE Vitamin D täglich <sup>4</sup>	<b>Arzt aufsuchen</b> um Ursache und mögliche gesundheitliche Folgen der stark erniedrigten oder stark erhöhten Blutwerte für 25(OH)D abzuklären.
<b>Nach 6 Monaten</b> Untersuchungszeitpunkt II	Regelmäßiges und maßvolles <sup>2</sup> Besonnen der Haut <sup>3</sup> und zuletzt praktizierte Einnahme von Vitamin D (1000 - 2000 IE täglich, oder keine Einnahme)	Regelmäßiges und maßvolles <sup>2</sup> Besonnen der Haut <sup>3</sup> und Einnahme von 2000 - 4000 IE Vitamin D täglich <sup>5</sup>	<b>Arzt aufsuchen</b> um Ursache und mögliche gesundheitliche Folgen der stark erniedrigten oder stark erhöhten Blutwerte für 25(OH)D abzuklären.
<b>Nach 12 Monaten</b> Untersuchungszeitpunkt III	Regelmäßiges und maßvolles <sup>2</sup> Besonnen der Haut <sup>3</sup> und zuletzt praktizierte tägliche Einnahme von Vitamin D (1000 - 2000 IE, 2000 - 4000 IE, oder keine Einnahme)	<b>Arzt aufsuchen</b> um Ursache und mögliche gesundheitliche Folgen der trotz regelmäßiger Besonnung und täglicher Einnahme von Vitamin D weiterhin erniedrigten oder erhöhten Blutwerte für 25(OH)D abzuklären.	<b>Arzt aufsuchen</b> um Ursache und mögliche gesundheitliche Folgen der stark erniedrigten oder stark erhöhten Blutwerte für 25(OH)D abzuklären.

**Abbildung 8: Vitamin D-Ampel nebst Empfehlungen**  
 Adaptiert nach (Reichrath, 2021)

### 2.2.5.6 DEPRESSIONEN

Depressionen sind eine seelische Erkrankung, die seit 1990 einen Anstieg von 53,5% zu verzeichnen hat und an der im Jahr 2019 weltweit 279,6 Millionen neu erkrankt sind (Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx), 2022). VDR und 1 $\alpha$ -Hydroxylase wurden auch im Gehirn nachgewiesen, was die Vermutung zulässt, dass Vitamin D dort ebenso parakrine/autokrine Eigenschaften aufweist (Eyles et al., 2005). Im Gehirn wird der Botenstoff Serotonin aus Tryptophan durch die Tryptophan-hydroxylase-2 synthetisiert, die durch Vitamin D transkriptionell aktiviert wird und bei Vitamin D- und Omega 3-

Fettsäuremangel auf suboptimale Serotoninsynthese im Gehirn hindeuten könnte (Patrick, Ames, 2015). Durch die UV-B vermittelte Stimulation der kutanen Vitamin D-Synthese werden auch zahlreiche Botenstoffe, wie Endorphine und das „Glückshormon“ Serotonin, produziert und freigesetzt (Reichrath, 2021). Im Zusammenhang mit Depressionen ist deshalb neben nicht-saisonalen auch an saisonale Depressionen (im Volksmund auch „Winterdepression“ genannt) zu denken. In einer Meta-Analyse von 14 Beobachtungsstudien (1 Fallkontrollstudie, 10 Querschnittstudien und 3 Kohortenstudien) mit insgesamt 31424 Erwachsenen im (mittleres Alter zwischen 27,5 und 77 Jahren) wurde der Zusammenhang von niedrigen Vitamin D-Serumkonzentrationen und Depressionen untersucht. In der Fallkontrollstudie, die gesunde mit depressiven Frauen verglich, betrug der mittlere Unterschied 17,5 nmol/L 25(OH)D-Serumkonzentration ( $p=0,002$ ), mit einem signifikanten, als moderat definierten, standardisierten Mittelwertunterschied (SMD) von 0,6 (95% CI 0,23, 0,97). Zwischen den niedrigsten (zwischen  $<25$  und  $<50$  nmol/L) und höchsten (zwischen  $\geq 50$  und  $>75$  nmol/L) Vitamin D-Kategorien der Querschnittsstudien war die Quote um 31% (OR = 1,31; 95% CI 1,0, 1,71) erhöht in der niedrigsten Vitamin D-Kategorie, an Depressionen zu erkranken. Im Rahmen der Kohortenstudien hatten die Teilnehmer der niedrigsten Vitamin D-Kategorie ( $<50$  nmol/L) ein signifikant 2-fach erhöhtes Risiko an Depressionen zu erkranken (Hazard Ratio, HR = 2,21; 95% CI 1,40, 3,49;  $p<0,001$ ) gegenüber der höchsten Vitamin D-Kategorie mit  $\geq 50$  nmol/L (Anglin et al., 2013). In einer von Li und Kollegen durchgeführten Meta-Analyse von 6 prospektiven Kohortenstudien mit insgesamt 16287 älteren Erwachsenen wurde eine Risikoreduktion für die Erkrankung an Depressionen von 12% je 25 nmol/L Serumkonzentrationsschritt (Hazard Ratio, HR = 0,88; 95% CI 0,78, 0,99,  $I^2 = 79\%$ ,  $p<0,001$  für Heterogenität) gezeigt (Li et al., 2019). Meta-Analysen von RCT konnten insgesamt hingegen keinen signifikanten Effekt von Vitamin D auf depressive Symptome zeigen (Shaffer et al., 2014; Li et al., 2014; Gowda et al., 2015). Limitierend wurden für die Ergebnisse jedoch die sehr hohe Heterogenität der Studienergebnisse und das hohe Verzerrungsrisiko kritisch gesehen (Li et al., 2014; Shaffer et al., 2014) sowie unterschiedliche Dosen, die Dauer der Nachbeobachtung oder die geringe Anzahl von Studien mit Vitamin D-defizienten Teilnehmern (Gowda et al., 2015).

#### 2.2.5.7 ATEMWEGSINFEKTIONEN INKL. COVID-19

Im Rahmen der autokrinen/parakrinen Stoffwechselfunktion hat Vitamin D neben Wirkungen auf die Zellproliferation und -differenzierung auch immunologische Effekte. Antigenpräsentierende Zellen, wie z.B. Makrophagen oder dendritische Zellen, aber auch T- und B-Zellen können durch VDR und ihre lokale  $1\alpha$ -Hydroxylase selbst  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  synthetisieren (Aranow, 2011; Gröber, Holick, 2020). Wirkungen bei bakteriellen Infektionen

konnte für  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  gezeigt werden durch Wechselwirkungsprozesse des Toll-like Rezeptors mit VDR, das zu einer verstärkten Produktion von u.a. Cathelicidine, einer antimikrobiellen Substanz führt, die bakterizid wirkt und Tuberkulosebakterien abtötet (Gröber, Holick, 2020; Liu et al., 2006). Diese antimikrobiellen Substanzen der angeborenen Immunantwort sind als inaktivierend bei viralen Atemwegserkrankungen ebenso von großer Bedeutung (Currie et al., 2016; Currie et al., 2013). Querschnittstudien haben eine Verbindung zwischen niedrigen Vitamin D-Serumspiegeln ( $<75$  nmol bzw.  $<40$  nmol/L) und erhöhten Infektionen der oberen Atemwege gezeigt (Ginde et al., 2009; Laaksi et al., 2007). In Meta-Analysen von RCT zu Vitamin D-Supplementierung und der Prävention von akuten Atemwegserkrankungen zeigten sich inkonsistente Ergebnisse. Beispielhaft sei hier eine Meta-Analyse von Mao und Huang erwähnt, in der 7 RCT mit 4827 Teilnehmenden eingeschlossen wurden, und keine signifikante Risikoreduktion (RR = 0,98; 95% CI 0,93, 1,03;  $p=0,45$ ) für die Verhinderung von akuten Atemwegserkrankungen gezeigt werden konnte (Mao, Huang, 2013). Auf der anderen Seite konnten Martineau und Kollegen in einer großen Meta-Analyse von individuellen Patientendaten aus 25 RCT mit 11321 Teilnehmenden im Alter von 0-95 Jahren eine 12% geringere Quote (OR = 0,88; 95% CI 0,81, 0,96;  $p=0,003$ ) für die Erkrankung an einer akuten Atemwegserkrankung aller Teilnehmenden zeigen. Lag zu Studienbeginn ein schwerer Vitamin D-Mangel ( $<25$  nmol/L) vor, konnte eine 48% geringere Quote in der Vitamin D-Gruppe, verglichen mit der Kontrollgruppe (OR = 0,58; 95% CI 0,40, 0,82;  $p=0,002$ ), konstatiert werden. Weitergehend konnten in einer Subgruppenanalyse protektive Effekte in der täglichen oder wöchentlichen Vitamin D-Gabe ohne zusätzlichen Bolus (OR = 0,81; 95% CI 0,72, 0,91;  $p<0,001$ ) gezeigt werden, hingegen in der Gruppe derjenigen mit einer oder mehreren Bolus-Gaben ( $p=0,67$ ) nicht (Martineau et al., 2017). Bestätigt wurden diese Ergebnisse in der aktualisierten Meta-Analyse von Jolliffe und Kollegen. Diese zeigte eine 8% niedrigere Quote für eine akute Atemwegsinfektion in der Vitamin D-Gruppe (0,92; 95% CI 0,86, 0,99) gegenüber der Kontrollgruppe aller Teilnehmenden. Keine Signifikanz konnte in den Subgruppen nach Baseline  $25(\text{OH})\text{D}$ -Konzentration gezeigt werden. Allerdings zeigten sich signifikante Signale in den Subgruppen der täglichen Dosis (OR = 0,78; 95% CI 0,65, 0,94) insgesamt sowie der mit  $10-25$   $\mu\text{g}/\text{d}$  Vitamin D (OR = 0,70; 95% CI 0,55, 0,89) als auch in der Subgruppe mit einer Studiendauer von weniger als 12 Monaten (OR = 0,82; 95% CI 0,72, 0,93) gegenüber derjenigen darüber (Jolliffe et al., 2021).

Als akute Atemwegserkrankung ist COVID-19, ausgelöst durch das Virus SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2), seit Ende 2019 eine weltweite Pandemie. Als Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Krankheitsverlauf wurden u.a. das Alter  $\geq 50$  Jahre (OR = 2,61; 95% CI 2,29, 2,98) als auch Komorbiditäten (OR = 2,635;

95% CI 2,098, 3,309) in einer derzeit lediglich als Preprint (nicht peer-reviewed) veröffentlichten Meta-Analyse von 30 Studien mit 53000 Teilnehmenden identifiziert (Ma et al., 2020).

In einer retrospektiven Kohortenstudie eines Zentrums mit 489 Teilnehmenden wurde der Zusammenhang zwischen dem COVID-19 Testresultat und des innerhalb eines Jahres zuvor bestimmten Vitamin D-Status untersucht. Von den positiv auf COVID-19 Getesteten zeigte sich ein 77% höheres Risiko an COVID-19 zu erkranken (RR = 1,77; 95% CI 1,12, 2,81;  $p=0,02$ ) für diejenigen mit einer Vitamin D-Defizienz ( $<50$  nmol/L) gegenüber denjenigen, die ausreichende Vitamin D-Spiegel ( $\geq 50$  nmol/L) aufwiesen (Meltzer et al., 2020). Eine weitere, israelische Studie untersuchte retrospektiv den Zusammenhang der COVID-19-Infektionen aus den ersten beiden Infektionswellen (vor der Verfügbarkeit von Impfstoffen) mit der vor Infektion bestimmten Vitamin D-Serumkonzentration. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit vor Infektion mit COVID-19 bestimmter Vitamin D-Defizienz ( $<50$  nmol/L) eine 14-fach erhöhte Quote (OR = 14; 95% CI 4, 51;  $p<0,001$ ) für eine schwerwiegende oder kritische COVID-19-Erkrankung haben als diejenigen Patienten mit Vitamin 25(OH)D-Konzentrationen von  $\geq 100$  nmol/L. Patienten mit schwerwiegender oder kritischer COVID-19-Erkrankung wiesen zu 87,4% einen defizienten Vitamin D-Status auf, während 34,3% ( $p<0,001$ ) mit Vitamin D-Defizienz milde oder moderate Krankheitsverläufe hatten (Dror et al., 2022). Bisherig veröffentlichte Meta-Analysen zu Beobachtungsstudien kommen zu gegenteiligen Ergebnissen. Beispielhaft seien hier zwei Arbeiten genannt. Die Arbeit von Liu und Kollegen zeigte in der Analyse der bis zum September 2020 eingeschlossenen Studien eine 43% erhöhte Quote (OR = 1,43, 95% CI 1,00–2,05) für Vitamin D-defiziente ( $<50$  nmol/L) oder -insuffiziente (52,5–72,5 nmol/L) Teilnehmende an COVID-19 zu erkranken (Liu et al., 2021). Hingegen konnte dies nicht bestätigt werden (OR = 1,35; 95% CI 0,80, 1,88) in der Meta-Analyse von Pereira und Kollegen, die Studien bis Oktober 2020 einschloss (Pereira et al., 2022). Daran änderte auch das Addendum von Damascena und Kollegen (OR = 1,21; 95% CI 0,83, 1,160) zu dieser Meta-Analyse nichts (Damascena et al., 2021). Limitationen beider Meta-Analysen war jedoch die hohe Heterogenität zwischen den Studienergebnissen. Da Forschung um COVID-19 derzeit zu einem der größten Forschungsfelder gehört, konnte hier lediglich ein kleiner, auf den derzeitigen Stand begrenzter, Überblick gegeben werden.

### 2.3 FRAGESTELLUNG UND ZIEL DER ARBEIT

Vitamin D-Unterversorgung ist ein weltweites Gesundheitsproblem. Speziell in Europa ist – mit Ausnahme Skandinaviens – der Vitamin D-Status in der Bevölkerung niedriger als auf anderen Kontinenten wie USA, Asien oder Australien. 80-90% der Vitamin D-Synthese wird über die Haut durch UV-B-Strahlen gebildet, hingegen lediglich 10-20% über die Nahrung

aufgenommen. Gerade in der Winterzeit von Oktober bis März ist in europäischen Breitengraden das Sonnenlicht nicht ausreichend, um die Vitamin D-Synthese zu aktivieren. Um generell vorherrschende Mangelzustände von Vitamin D und damit durch dies begünstigende Folgeerkrankungen möglichst zu vermeiden, ist eine Vitamin D-Supplementierung notwendig. Das Ziel dieses systematischen Reviews und Meta-Analyse ist, den Effekt von oralem Vitamin D auf den 25(OH)D-Serumspiegel in Europa in gesunden, erwachsenen Probanden zu untersuchen und hieraus Dosisempfehlungen für bestimmte Populationen abzuleiten, um einen ausreichenden Vitamin D-Status zu erreichen.

### 3 MATERIAL UND METHODEN

Zunächst wurde die Fragestellung entwickelt und die Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Die Forschungsfrage lautete: „Welchen Effekt hat die orale Vitamin D-Supplementierung auf die 25(OH)D-Serumkonzentration bei gesunden Erwachsenen in Europa?“ Zur Konkretisierung der Fragestellung wurde das PICO-Schema verwendet:

**P (Patienten, Population, Problem):** Gesunde Menschen ab 18 Jahre (ausgenommen schwangere Frauen und stillende Mütter), wohnhaft in Europa

**I (Intervention):** Orale Supplementierung von Vitamin D (ggf. in Kombination mit Calcium)

**C (Vergleich, Kontrolle):** Placebo

**O (Outcome, Behandlungserfolg):** mittlere Differenz der 25(OH)-D-Serumkonzentration

#### 3.1 EINSCHLUSS- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Die Einschluss- sowie Ausschlusskriterien wurden jeweils sowohl für Studienteilnehmende als auch für Studien festgelegt.

##### 3.1.1 EINSCHLUSS- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN FÜR STUDIENTEILNEHMENDE

Einschlusskriterien für Probanden jedweden Geschlechts war ein Mindestalter von 18 Jahren. Die Studienteilnehmenden lebten zur Studiendurchführung in Europa und waren offenkundig gesund.

Patienten mit Komorbiditäten sowie schwangere Frauen oder stillende Mütter wurden ausgeschlossen.

##### 3.1.2 EINSCHLUSS- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN FÜR STUDIEN

Es wurden ausschließlich Primärstudien in Form von RCT und nicht-randomisierten kontrollierten Studien (CT) an Menschen eingeschlossen, die eine Intervention von oralem Vitamin D gegen Placebo untersuchten. Studien mit einer zusätzlichen, oralen Supplementierung von Calcium wurden ebenso eingeschlossen. Voraussetzung für einen Einschluss war eine orale Supplementierung von Vitamin D, unabhängig von Dosis und Frequenz. Vitamin D konnte als Vitamin D<sub>2</sub>, Vitamin D<sub>3</sub> oder 25(OH)D, unabhängig von der

jeweiligen oralen Darreichungsform, als Intervention dienen. Die Berechnung des Interventionseffekts erfolgte anhand der Messergebnisse der 25(OH)D-Serumkonzentration.

Ausgeschlossen wurden Studien, deren Publikation nicht in englischer Sprache verfasst wurden. Studien an Tieren oder Zellkulturen sowie Studien an Menschen, deren Teilnehmer bei Durchführung nicht alle mindestens 18 Jahre alt waren, wurden exkludiert. Fallbeobachtungen, Beobachtungsstudien als auch systematische Reviews und Meta-Analysen wurden nicht berücksichtigt. Studien mit ausschließlich anderen Applikationsformen als oraler Zufuhr von Vitamin D (z.B. intramuskuläre Injektion) wurden genauso ausgeschlossen wie Studien, bei denen es keinen eigenständigen Vitamin D-Interventionsarm (ggf. in Kombination mit oralem Calcium) gab. Exkludiert wurden zudem Studien, die ausschließlich mit Vitamin D-angereicherten Lebensmitteln durchgeführt wurden.

### 3.2 LITERATURRECHERCHE

Bis einschließlich 02.01.2022 fand eine umfangreiche Literaturrecherche statt, das zeitgleich auch der Stand der Informationsquellen und Angaben dieser Arbeit ist. Als Suchmaschine nach Publikationen für die relevanten Fragestellungen dieser Arbeit wurde die Online-Datenbank PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) benutzt, das unter anderem auf das Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) zugreift. Mit der folgenden, bewusst breit angelegten, Suchstrategie wurde mit kombinierten MeSH-Terms und Freitextsuchbegriffen in englischer Sprache ohne zeitliche Einschränkung der Veröffentlichung der Publikationen gesucht:

#1 Search ("vitamin d"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR vitamin d[Text Word] OR "calcifediol"[MeSH Terms] OR calcifediol[Text Word] OR "25-hydroxyvitamin D"[All Fields] OR 25 hydroxyvitamin d[Text Word] OR "cholecalciferol"[MeSH Terms] OR cholecalciferol[Text Word] OR "vitamin d deficiency"[MeSH Terms] OR vitamin d deficiency[Text Word])

#2 Search ("dietary supplements"[MeSH Terms] OR dietary supplement[Text Word])

#3 Search (#1 AND #2)

Vorab gefiltert wurden diese Ergebnisse in PUBMED dann nach jedweder Art von Studientyp:

Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Dataset, Evaluation Study, Multicenter Study, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Research Support, American Recovery and Reinvestment Act, Research



Support, N.I.H., Extramural, Research Support, N.I.H., Intramural, Research Support, Non-U.S. Gov't, Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S., Research Support, U.S. Gov't, P.H.S., Research Support, U.S. Gov't, Twin Study, Validation Study.

Alle in dieser Primärsuche gefundenen Studien wurden via Titel und Abstract auf ihre Relevanz beurteilt. Der besseren Übersichtlichkeit halber wurde dies händisch in der internetbasierten Anwendung Rayyan durchgeführt (Ouzzani et al., 2016). Im Falle von Unschlüssigkeit wurde Rücksprache mit Herrn Prof. Dr. med. Jörg Reichrath gehalten. Von geeignet erschienenen Studien wurden die Volltexte gelesen und auf Eignung für den Einschluss überprüft.

Begleitet wurde die Literaturrecherche mit einer zusätzlichen Suche in PUBMED nach weiteren Referenzen in systematischen Reviews und Meta-Analysen mit dem Schlüsselbegriff *Vitamin D supplementation*. In den Suchergebnissen wurden jeweils die Referenzen nach zusätzlichen Studien via Titel und Abstract entsprechend durchsucht und – sofern geeignet – als Volltexte auf Einschluss hin überprüft.

Abschließend wurde im Register für klinische Studien des amerikanischen National Institutes of Health (NIH, <https://clinicaltrials.gov/>) nach weiteren Studien gesucht.

### 3.3 DATENEXTRAKTION

Es wurde eine Tabelle für die Extraktion der wichtigsten Informationen aus den Studien erstellt. Dieses beinhaltete (sofern verfügbar) den Erstautor der Studie, die Erfassung der Intervention nebst Dosierung und Studienteilnehmeranzahl, die Verabreichungssequenz, die Verblindung der Studie, das Land und der geographische Breitengrad, Alter und der Body-Mass-Index (BMI) der Teilnehmenden, Ethnizität, Dauer der Intervention, Jahreszeit der Studiendurchführung, Baseline und Post-Interventions-25(OH)D-Serumkonzentration in nmol/L sowie der Assay zur Serumkonzentrationsbestimmung. Mittelwerte und SD von jedem Studienarm wurden extrahiert. Bei fehlenden Daten wurden stets zuerst die Korrespondenzautoren der jeweiligen Studien schriftlich kontaktiert und um Übersendung der fehlenden Daten gebeten. Andere Maßeinheiten, wie beispielsweise Median und Interquartilsabstand (IQR) oder Median und Spannweite („range“) wurden anhand der Methoden von Lou et al. umgerechnet und auf Schiefverteilung nach Shi et al. überprüft (Luo et al., 2018; Shi et al., 2020). Bei Angabe von Standardfehlern (SE) des Mittelwertes in Studien, wurden diese in SD umgerechnet [siehe Kapitel 6.5.2.2 (Higgins, 2021)]. Sofern Studien lediglich Veränderungen von Baseline und keine finalen 25(OH)D-Serumkonzentrationen nebst SD berichteten, wurden diese entsprechend den Empfehlungen der Cochrane Collaboration berechnet bzw. geschätzt [Kapitel 6.5.2.8 (Higgins, 2021)].

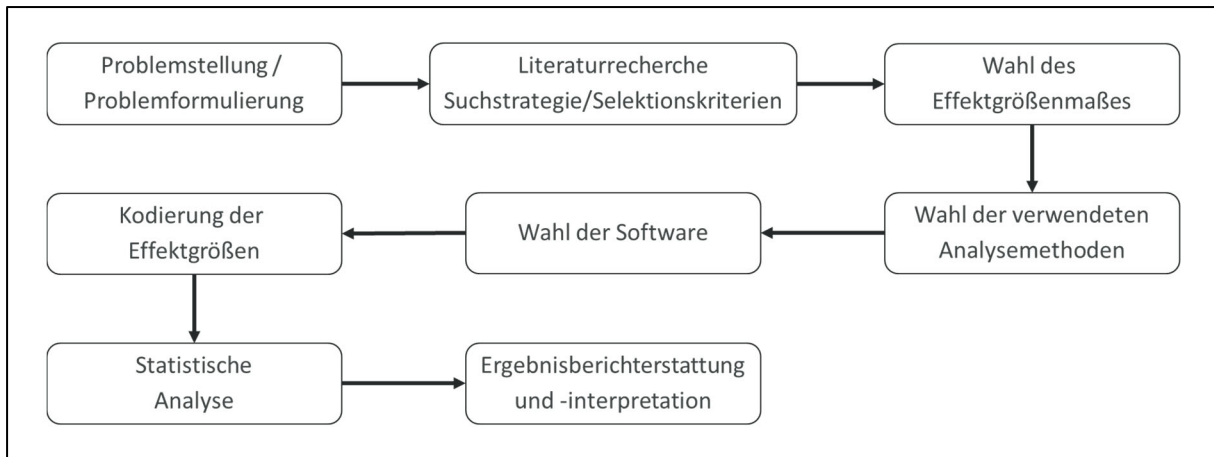
### 3.4 QUALITÄTSBEURTEILUNG UND SYSTEMATISCHES VERZERRUNGSRISIKO

Für die Beurteilung des Risikos systematischer Verzerrungen in den Studien wurde das Cochrane Risk of Bias Tool im Rahmen der Software Cochrane Review Manager genutzt (The Cochrane Collaboration, 2020). Das Risiko einer Verzerrung bezieht sich auf die Möglichkeit, dass die Ergebnisse einer Studie aufgrund von methodischen Mängeln bei der Planung, Durchführung oder Analyse über- oder unterschätzt werden können (Higgins et al., 2011). Die Überprüfung auf mögliche Verzerrungen innerhalb der Studien erfolgte in 7 evidenzbasierten Kriterien (Randomisierungssequenz, verdeckte Zuteilung zu den Studienarmen, Verblindung von Teilnehmern und Personal, Verblindung bei Endpunktbeurteilung, Unvollständige Daten für Endpunkte, selektive Berichterstattung sowie andere Formen von Bias). Jede Studie wurde in allen Bereichen nach Hinweisen für geringes, hohes oder unklares Risiko für einen Bias durchsucht und nach möglichen Auswirkungen auf das Ergebnis bewertet. Das Vorgehen erfolgte im Einklang mit den Vorgaben der Cochrane Collaboration. Abschließend wurde eine für jeden Bereich zusammenfassende Risikobewertung erstellt und diese beurteilt. Mit Herrn Prof. Dr. med. Jörg Reichrath wurde bei Unschlüssigkeit Rücksprache gehalten.

Die Bewertung der Robustheit der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien wurde anhand der Einteilung des „Oxford 2011 Levels of Evidence“ der Oxford Centre of Evidence Based Medicine in der überarbeiteten Version von 2011 vorgenommen. Das Evidenzniveau der Stufen von 1 bis 5 hängt ab von der Qualität der Studien, von Ungenauigkeit, Indirektheit sowie Inkonsistenz als auch von der Effektgröße und kann hiernach herauf- oder herabgestuft werden (OCEBM Levels of Evidence Working Group, 2011).

### 3.5 STATISTISCHE ANALYSE

Die statistische Analyse wurde anhand einer Meta-Analyse durchgeführt. Die Meta-Analyse ist eine Untergruppe des systematischen Reviews. Bei einem systematischen Review wird versucht, empirische Belege zusammenzutragen, die den vorgegebenen Auswahlkriterien entsprechen, um eine bestimmte Forschungsfrage zu beantworten. Die Meta-Analyse ist ein quantitatives, formales, epidemiologisches Studiendesign, das zur systematischen Bewertung der Ergebnisse früherer Forschungsarbeiten verwendet wird, um Schlussfolgerungen über den Forschungsstand abzuleiten. Die Ergebnisse einer Meta-Analyse können eine präzisere Schätzung der Wirkung einer Behandlung oder eines Risikofaktors für eine Krankheit oder andere Ergebnisse beinhalten als jede einzelne Studie, die zu der gepoolten Analyse beiträgt (Haidich, 2010). Abbildung 9 zeigt schematisch die einzelnen Schritte zur Durchführung einer Meta-Analyse.



**Abbildung 9: Schematischer Ablauf einer Meta-Analyse**

Modifiziert nach (Hansen et al., 2021)

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Meta-Analyse mit einer Mindestanzahl von 2 Studien(-armen) in der Gesamtpopulation und den Subgruppen durchgeführt. Die definierten Subgruppen wurden zur Identifizierung möglicher Quellen für die Heterogenität als auch auf die Effektstärke hin analysiert. Die eingeschlossenen Studien wurden in die Alterskategorien 18-59 und  $\geq 60$  Jahre unterteilt. Zudem wurden Subgruppen nach Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration anhand der überwiegend gängigen Definition der Fachgesellschaften gebildet. Hiernach wurde unterteilt in Vitamin D-Mangel ( $< 50$  nmol/L) sowie ausreichender Vitamin D-Status ( $\geq 50$  nmol/L) der 25(OH)D-Serumkonzentration (Lips et al., 2019). Zudem wurden die Studien der Dosierung des supplementierten Vitamin D nach gruppiert in: niedrige Tagesdosis ( $< 37,5$   $\mu\text{g}$   $\sim$   $< 1500$  IE), mittlere Tagesdosis ( $\geq 37,5$   $\mu\text{g}$  bis  $< 75$   $\mu\text{g}$   $\sim$   $\geq 1500$  IE bis  $< 3000$  IE) und hohe Tagesdosis ( $\geq 75$   $\mu\text{g}$   $\sim$   $\geq 3000$  IE). Da die eingeschlossenen Studien teilweise unterschiedliche Vitamin D-Dosierungsschemata und -frequenzen beinhalteten, wurden diese jeweils in Tage umgerechnet und den definierten Kategorien zugeordnet. Für einen Vergleich der unterschiedlichen Dosierungsgruppen wurde der gewichtete Mittelwert der Vitamin D-Dosierung und die 25(OH)D-Serumkonzentration berechnet. Für geographische Breitengrade wurden drei Subgruppen gebildet: südliche Breitengrade ( $36^\circ$  N bis  $< 46^\circ$  N), mittlere Breitengrade ( $\geq 46^\circ$  N bis  $< 55^\circ$  N) sowie nördliche Breitengrade ( $\geq 55^\circ$  N bis  $70^\circ$  N). Hierneben wurden weitere Subgruppen von Interesse betrachtet. Hierbei handelte es sich um Studien mit zusätzlicher Calcium-Supplementierung sowie geschlechterspezifische Studien als auch Gruppen ethnischer Minderheiten.

Bei Studien mit mehreren Interventions- und/oder Kontrollarmen mit zum Teil unterschiedlichen Dosierungen war eine Anpassung notwendig, um die Mehrfachzählung und -gewichtung eines Kontrollarms (sog. „Unit-of-analysis“-Fehler) zu vermeiden. Bei Studien mit mehreren Interventions- und nur einem Kontrollarm wurde die Patientenanzahl des

Kontrollarms auf die jeweiligen Interventionsarme aufgeteilt, Mittelwert und Standardabweichungen hingegen gleich belassen. Bei Studien mit mehreren Interventionsarmen, die jeweils einen separaten Kontrollarm zum Vergleich hatten, wurden diese als eigenständig in die Meta-Analyse aufgenommen [Kapitel 23.3.4 (Higgins, 2021)].

Zur statistischen Analyse wurde die Methode der inversen Varianz gewählt. Diese Methode gleicht die Ungenauigkeit der gepoolten Effektschätzung durch stärkere Gewichtung größerer Studien mit kleinerem SE gegenüber kleinerer Studien mit größerem SE aus [Kapitel 10.3 (Higgins, 2021)]. Das Modell der gemischten Effekte („random effects“) wurde dem Modell mit festen Effekten („fixed effects“) vorgezogen, da davon auszugehen ist, dass jede Studie einen anderen zugrunde liegenden wahren Effekt mit einer Normalverteilung hat, anstelle anzunehmen, dass alle Studien den gleichen, gemeinsamen Effekt haben [Kapitel 10.10.4.1 (Higgins, 2021; Tufanaru et al., 2015; DerSimonian, Laird, 1986)]. Die Berechnungsmethode von DerSimonian und Laird wurde hierzu verwendet (DerSimonian, Laird, 1986). Die gewichtete Mittelwertdifferenz (MWD) wurde in nmol/L sowie die Gewichtung der Studien in Prozenten angegeben. Statistische Signifikanz galt ab einem P-Wert  $<0,05$ . In der Regel indizieren nicht überlappende Konfidenzintervalle statistische Signifikanz. Dennoch kann eine Überlappung von Konfidenzintervallen zu einem gewissen Grad hingegen auch zu statistisch signifikanten Ergebnissen führen [Kapitel 10.11.3.1 (Higgins, 2021)]. Die WMD und SE errechneten sich Post-Intervention aus der mittleren Differenz des Anstiegs der 25(OH)D-Serumkonzentrationen in nmol/L nebst SD der Interventionsgruppe versus der Kontrollgruppe. Bei randomisierten Studien kann in der Regel davon ausgehen werden, dass die mittlere Differenz, die auf Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert basiert, genau die gleichen zugrunde liegenden Interventionseffekte erfasst wie Analysen, die auf Messungen nach der Intervention basieren. Das heißt, dass der Unterschied zwischen den mittleren Werten nach der Intervention im Durchschnitt derselbe ist wie der Unterschied zwischen den mittleren Veränderungswerten [Kapitel 10.5.2 (Higgins, 2021)]. Die Darstellung erfolgte in Tabellen sowie graphisch mittels Forest Plots. Zur Beurteilung des Risikos der Publikationsverzerrung („publication bias“) – dem Risiko des Nichtveröffentlichens negativer Ergebnisse – wurde ein Trichterdiagramm („Funnel Plot“) nur dann erstellt und statistisch mit dem Egger's Test berechnet, wenn mindestens 10 Studien(-arme) einbezogen wurden, da die Aussagekraft der Tests bei einer geringeren Anzahl von Studien reduziert ist [Kapitel 13.3.5.4 (Higgins, 2021)]. Die statistische Heterogenität, die Varianz zwischen den Studien, wurde untersucht anhand des Cochran Q-Tests nebst P-Wert, basierend auf einer Chi-Quadrat-Verteilung. Die Heterogenität wurde quantifiziert mittels der  $I^2$ -Statistik nach Higgins und Kollegen (Higgins et al., 2003). Anhaltspunkte zur Beurteilung dessen liefert die grobe Klassifizierung in geringe ( $I^2$

0-40%), mäßige ( $I^2$  30-60%), erhebliche ( $I^2$  50-90%) oder beträchtliche ( $I^2 > 75%$ ) Heterogenität [Kapitel 10.10.2 (Higgins, 2021)].

Die Auswertung sowie die Erstellung der Forest Plots wurde mit dem Softwareprogramm Review Manager v.5.4.1 der Cochrane Collaboration durchgeführt (The Cochrane Collaboration, 2020). Die Berechnung des Egger's Tests sowie die graphische Darstellung der Trichterdiagramme („Funnel Plot“) erfolgten mit dem Softwareprogramm JASP v.0.16.1 (JASP Team, 2022).

Des Weiteren wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Sensitivitätsanalysen dienen der Bewertung der Robustheit der Ergebnisse [Kapitel 10.14. (Higgins, 2021)]. Hierfür wurde der Effekt auf die Gesamtergebnisse untersucht anhand des Ausschlusses von besonders großen Studien mit vielen Probanden sowie anhand der Überprüfung bestimmter Einschlusskriterien dieser Arbeit.

Der Serumanstieg in nmol/L je 2,5 µg/d Vitamin D ( $\alpha$ ) wurde berechnet mittels jeweils gewichteter mittlerer erreichter WM 25(OH)D-Serumkonzentration (b), Baseline WM 25(OH)D-Serumkonzentration (c) und der Vitamin D-Dosis in µg/d (d) anhand der folgenden Formel von Mo und Kollegen (Mo et al., 2019):

$$\alpha = [(b - c)/d] * 2,5$$

Um 95% der Population durch die Dosisempfehlung auf den Zielerumwert zu heben bzw. diesen zu halten, wurde das 5. Perzentil ( $\beta$ ) des gewichteten mittleren Baseline Serumwertes der Studien (e) und Standardabweichung (f) unter Zuhilfenahme der Standardnormalverteilung herangezogen, das sich nach folgender Formel berechnet:

$$\beta = [e - (1,644854 * f)]$$

Die anschließende Dosisempfehlung Vitamin D, die für 95% der Population notwendig ist, um mindestens 50 nmol/L 25(OH)D-Serumkonzentration zu erreichen ( $\gamma$ ), wurde mittels Zielerumwert von 50 nmol/L bzw. 75 nmol/L (g), dem 5. Perzentil des gewichteten mittleren Baseline Serumwertes der Studien unter Zuhilfenahme der Standardnormalverteilung ( $\beta$ ) und dem gewichteten mittleren Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D ( $\alpha$ ) berechnet anhand der folgenden Formel:

$$\gamma = [(g - \beta)/(\alpha/2,5)]$$

## 4 ERGEBNISSE

Das Ziel dieses systematischen Reviews und Meta-Analyse war es, den Effekt von oral supplementiertem Vitamin D auf die 25(OH)D-Serumspiegel der gesunden, erwachsenen Bevölkerung in Europa zu untersuchen und hiervon Dosisempfehlungen zur Vitamin D-Supplementierung abzuleiten, um 95% der Population auf zumindest 50 nmol/L 25(OH)D-Serumkonzentration zu heben bzw. zu halten. Diese Ergebnisse sollen damit einen relevanten Beitrag zur Evidenz leisten, um Leitlinienempfehlungen weiterzuentwickeln.

### 4.1 LITERATURRECHERCHE UND SELEKTION

Für diesen systematischen Review und Meta-Analyse wurde eine umfangreiche Literaturrecherche in MEDLINE bis einschließlich 02.01.2022 durchgeführt. Abbildung 10 zeigt den schematischen Ablauf der Literatursuche und des Ein- bzw. Ausschlusses der gefundenen Studien. Die in Kapitel 2.2 dargelegte, bewusst breit angelegte Suchstrategie mit den Schlüsselbegriffen *Vitamin D*, *Ergocalciferol*, *Calcifediol*, *25-hydroxyvitamin D*, *Cholecalciferol*, *Vitamin D deficiency*, *Dietary supplements* ergab 3915 Suchtreffer. Querverweise in den Referenzen der gefundenen Studien wurden nach potentiellen weiteren Studien durchsucht. Hierneben erfolgte zudem eine zusätzliche Recherche in MEDLINE nach systematischen Reviews und Meta-Analysen zu Vitamin D Supplementierung, in deren Literaturangaben ebenso nach weiteren geeigneten Studien gesucht wurde. Insgesamt konnten auf diese Weise 90 weitere Abstracts in die Vorauswahl aufgenommen werden. Die 4005 identifizierten Studien wurden anhand des Titels und des Abstracts auf Eignung überprüft. Von diesen 4005 wurden 3836 Studien aufgrund der definierten Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen. Die häufigsten Gründe für den Ausschluss der Studien waren: Komorbiditäten (n=697), Review und/oder Meta-Analyse (n=595), Studie nicht in Europa durchgeführt (n=512), Studienteilnehmende unter 18 Jahre alt (n=487), andere Intervention (n=302), keine placebokontrollierte Interventionsstudie (n=266), Studie an Tieren/Zellkulturen (n=263) perinatale Teilnehmende (n=204), andere Zielstellung der Studie (n=133), Kommentare/Editorials/Empfehlungen (n=99) sowie Studienprotokolle (n=72).

Die verbliebenen 169 Studien wurden allesamt im Volltext gelesen, auf Eignung sowie auf Vollständigkeit der für die Fragestellung dieser Arbeit relevanten Daten überprüft. Wie bereits in Kapitel 2.3 beschrieben, wurde bei unvollständigen Daten zunächst der Kontakt zu den Korrespondenzautoren der jeweiligen Studien gesucht und um Übersendung der Daten gebeten. Der Ausschluss der nachfolgend bezeichneten 120 Studien gliederte sich in die folgenden Gründen:

44 Studien enthielten komorbide Teilnehmende [(Askmark et al., 2012; Bevilacqua et al., 2011; Bischoff et al., 2003; Bischoff-Ferrari et al., 2006; Bischoff-Ferrari et al., 2016; Bislev et al., 2018, 2019; Bjorkman et al., 2009; Ciavattini et al., 2016; Delomas et al., 2017; Didriksen et al., 2015; Godan Hauptman et al., 2021; Grimnes et al., 2012; Hampson et al., 2003; Hansen et al., 2020; Heijboer et al., 2015; Helde Frankling et al., 2020; Hin et al., 2017; Inkovaara et al., 1983; Isanejad et al., 2017; Isidro, Ruano, 2009; Karefylakis et al., 2018; Karim et al., 2013; Kärkkäinen et al., 2010; Karkkainen et al., 2010; Larsen et al., 2004; Magee et al., 2013; Martinaityte et al., 2017; Martineau et al., 2019; Merker et al., 2019; Neelemaat et al., 2012; Pasing et al., 2017; Perez-Castrillon et al., 2021; Pfeifer et al., 2000; Ruggiero et al., 2019; Salovaara et al., 2010; Serhan, Holland, 2005; Sollid et al., 2016; Süle et al., 2018; Tanakol et al., 2018; Tomson et al., 2017; Trivedi et al., 2003; Uusi-Rasi et al., 2015; Uusi-Rasi et al., 2019)].

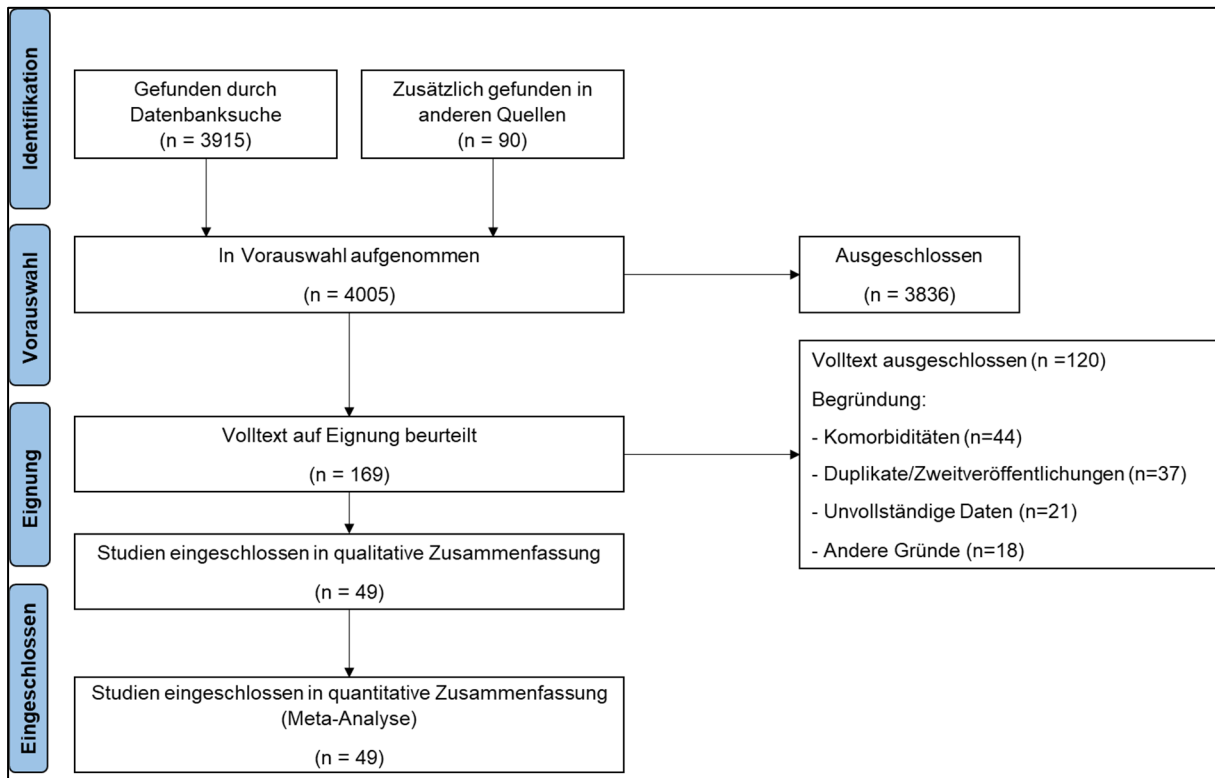
37 Duplikate bzw. Zweitveröffentlichungen wurden ausgeschlossen [(Andersen et al., 2009; Barnes et al., 2011; Beilfuss et al., 2012; Berlanga-Taylor et al., 2018; Bogaerts et al., 2011; Fernández-Arroyo et al., 2019; Grimnes et al., 2019; Grønborg et al., 2015; Gugger et al., 2019; Hangelbroek et al., 2019; Jetter et al., 2014; Jorde et al., 2019a; Jorde et al., 2010a; Jorde et al., 2010b; Jorde et al., 2010c; Jorde et al., 2019b; Kamycheva et al., 2013; Knutsen et al., 2014a; Komulainen et al., 1999a; Komulainen et al., 1999b; Lerchbaum et al., 2021; Lerchbaum et al., 2019b, c; Macdonald et al., 2017; Macdonald et al., 2018; Macdonald et al., 2013; Madar et al., 2016; Meyer et al., 2015; Muldowney et al., 2012; Obeid et al., 2018; Patil et al., 2016; Pilz et al., 2011; Pilz et al., 2018b; Seamans et al., 2010; Seibert et al., 2017; Wamberg et al., 2013b; Wood et al., 2014)].

21 Studien enthielten unvollständige Daten, die auch auf Nachfrage bei den Korrespondenzautoren nicht zu erhalten waren [(Adebayo et al., 2018; Baeksgaard et al., 1998; Boon et al., 2006; Bostock et al., 2017a; Bostock et al., 2017b; Carswell et al., 2018; Chapuy et al., 2002; Christiansen et al., 1980; Cianci et al., 2012; Graafmans et al., 1996; Grados et al., 2003; Johnson et al., 1980; Law et al., 2006; Owens et al., 2015; Owens et al., 2014; Patel et al., 2001; Pusceddu et al., 2017; Reginster et al., 2002; Tfelt-Hansen, Topping, 2004; Van Der Klis et al., 1996; Witham et al., 2013)].

18 Studien wurden ausgeschlossen aus anderen Gründen, u.a. eine andere Formulierung des Vitamin D im Interventionsarm als auch Studien, die nicht in Europa durchgeführt wurden [(Apaydin et al., 2018; Bischoff-Ferrari et al., 2006; Bock et al., 2011; Brunel et al., 2013; Franzke et al., 2019; Greco et al., 2018; Holvik et al., 2007; Jastrzębska et al., 2016; Kaehler et al., 2012; Lips et al., 2010; López-Torres Hidalgo, 2011; O'Sullivan et al., 2011a; Pilz et al.,

2017; Prietl et al., 2010; Schild et al., 2015; Smedshaug et al., 2007; Sunbul et al., 2015; Vujasinović-Stupar et al., 2009)].

Final wurden 49 Studien in den systematischen Review und die Meta-Analyse eingeschlossen. Bei 48 der eingeschlossenen Studien handelt es sich um RCT, eine der eingeschlossenen Studien ist eine CT.



**Abbildung 10: Ablauf der Literaturrecherche als Flussdiagramm**  
Adaptiert nach [(Page et al., 2021); <http://www.prisma-statement.org/>]

Zudem wurden auf der internetbasierten, klinischen Registerseite des NIH ([www.Clinicaltrials.gov](http://www.Clinicaltrials.gov)) zum Zeitpunkt dieser Arbeit 3 derzeit in Europa laufende klinische Studien zur hiesigen Fragestellung der oralen Vitamin D Intervention gegenüber Placebo bei offenkundig gesunden Erwachsenen identifiziert, die ihrerseits in der Zukunft weitere Ergebnisse liefern werden (NCT03963128, 2017; NCT04368520, 2020; NCT05014048, 2018).

## 4.2 BESCHREIBUNG DER EINGESCHLOSSENEN PRIMÄRSTUDIEN

Die 49 eingeschlossenen Studien werden im Folgenden zusammengefasst, unterteilt nach RCT und CT.

### 4.2.1 RANDOMISIERTE, KONTROLLIERTE STUDIEN (RCT)

Bei 48 der eingeschlossenen Studien handelte es sich um RCT.



1. (Agergaard et al., 2015)

Die doppelblinde RCT von Agergaard und Kollegen untersuchte den Einfluss von Vitamin D bei jungen und älteren Männern auf die Verbesserung der skelettalen Muskelhypertrophie und Körperkraft. 20 jüngere (Alter 20-30 Jahre) und 20 ältere (Alter 60-75 Jahre) männliche Probanden wurden für die 16-wöchige Intervention jeweils 1:1 randomisiert in eine Vitamin D- und Calciumgruppe (48 µg/d Vitamin D<sub>3</sub> + 800 mg/d Calcium) oder eine Placebogruppe (Placebo + 800 mg/d Calcium) begleitet von Körperkrafttraining in den letzten 12 Wochen. Die Studie wurde in Dänemark (56° nördlicher Breitengrad) zwischen Dezember 2010 und April 2011 durchgeführt. In den Vitamin D-Armen stieg die 25(OH)D-Serumkonzentration gegenüber den Placeboarmen sowohl bei den jüngeren (71,6 vs. 50,4 nmol/L) als auch älteren (111,2 vs. 66,7 nmol/L) Probanden signifikant an. Das Körperkrafttraining nach 12 Wochen führte bei jüngeren und älteren Probanden zu einer signifikanten Zunahme des Quadrizeps-Durchschnitts und der isometrischen Kraft, jedoch ohne Unterschied zu den Placebo-Armen. Der Anstieg in den Vitamin D-Armen war signifikant höher bei älteren Probanden. Eine prozentuale Veränderung der Muskelfasern des Typs 2a war signifikant höher im Vitamin D-Arm bei jüngeren Probanden gegenüber Placebo. Die Autoren fassten zusammen, ein zusätzlicher Effekt von Vitamin D<sub>3</sub> zum Krafttraining konnte nicht festgestellt werden. Auf eine Wirkung von Vitamin D<sub>3</sub> weist die verbesserte Muskelqualität bei Älteren sowie ein verbesserter Skelettmuskulaturumbau der Fasern bei jüngeren Probanden hin.

2. (Andersen et al., 2008)

Die randomisierte, doppelblinde Studie untersuchte eine einjährige placebokontrollierte Intervention von 10 µg/d und 20 µg/d Vitamin D<sub>3</sub> jeweils in drei Gruppen (26 Mädchen, 89 Frauen und 69 Männer) pakistanischer Einwanderer in Dänemark (Breitengrad 55° N). Endpunkte der Studie waren die Messung der 25(OH)D-Serumkonzentration, PTH, Knochenaufbaumarker und Knochenmasse. Die Baseline 25(OH)D-Serumkonzentrationen waren bei Mädchen und Frauen geringer als bei Männern. Die Gruppe der Frauen erreichte eine vierfache 25(OH)D-Konzentration, Männer eine zweifache mit 10 µg/d und 3 fache Steigerung mit 20 µg/d Vitamin D<sub>3</sub> gegenüber Placebo. Der Serumanstieg der ersten 6 Monate blieb hiernach gleich. Serum PTH-Konzentrationen verringerten sich nach 6 Monaten, jedoch war kein signifikanter Effekt auf die Knochenmasse und Knochenumbaumarker festzustellen.

3. (Bischoff-Ferrari et al., 2020)

In der doppelblinden RCT wurden für 3 Jahre in einem 2 x 2 x 2 faktoriellem Design insgesamt 2157 Probanden mit Mindestalter von 70 Jahren in 8 Gruppen zu Vitamin D<sub>3</sub>,

Omega-3 und Krafttraining allein oder in Kombination eingeschlossen. Primäre Endpunkte war der Effekt der Interventionen auf die Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks, die Beurteilung der geriatrischen Mobilität anhand des Short Physical Performance Battery, des Montreal Cognitive Assessment-Test sowie die Inzidenzraten von nicht-vertebralen Frakturen und Infektionen. Nach 3 Jahren gab es keine statistisch signifikanten Vorteile der einzelnen Maßnahmen oder ihrer Kombination für die 6 Endpunkte.

4. (Bolton-Smith et al., 2007)

Für 2 Jahre wurden in der RCT von Bolton-Smith und Kollegen 244 weibliche Probanden ( $\geq 60$  Jahre) in die 4 Arme – Vitamin K<sub>1</sub>, Vitamin D<sub>3</sub> (10 µg/d) + Calcium (500 mg/d), Vitamin K<sub>1</sub> + Vitamin D<sub>3</sub> + Calcium oder Placebo – eingeschlossen. In 6-monatigen Intervallen wurden die Knochendichte an Hüfte und Handgelenk, der Knochenumsatz sowie der Vitamin D-Status gemessen. Im Laufe von zwei Jahren stieg das Serumvitamin K<sub>1</sub> um 157 % ( $p < 0,001$ ), der Prozentsatz des untercarboxylierten Osteocalcins sank um 51 % ( $p < 0,001$ ), das Serum 25(OH)D stieg um 17 % ( $p < 0,001$ ) und das PTH sank um 11 % ( $p = 0,049$ ). Zwischen den Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied bei den Knochendichtemessungen an allen Messpunkten. Ein insgesamt signifikanter Knochenmineralverlust wurde insgesamt lediglich am mittleren distalen Radius festgestellt. Die Autoren schlussfolgerten, dass bei gesunden älteren Frauen eine geringe Synergie zwischen einer ernährungsbedingten Zufuhr von Vitamin K<sub>1</sub> und einer Ergänzung mit Calcium und Vitamin D<sub>3</sub> den Knochenmineralgehalt am ultradistalen Radius erhöht.

5. (Brazier et al., 2005)

192 Frauen ( $\geq 65$  Jahre) mit Vitamin D-Insuffizienz erhielten in dieser französischen multizentrischen, doppelblinden RCT für ein Jahr Vitamin D<sub>3</sub> (10 µg) + Calcium (500 mg) zweimal täglich oder Placebo. Primäres Ziel der Studie war die Untersuchung der Intervention auf die Knochenmineraldichte, Knochenbildungs- und Knochenresorptionsmarker, neben der klinischen und labortechnischen Sicherheit der Behandlung als sekundäres Ziel. Brazier und Kollegen präsentieren in dieser Arbeit die Sicherheitsergebnisse.  $>90\%$  der Frauen in der Interventionsgruppe erreichten 25(OH)D-Werte über dem Schwellenwert für Hypovitaminose D. Zusammengefasst schien die Supplementierung mit Calcium und Vitamin D<sub>3</sub> über ein Jahr hinweg gut verträglich zu sein. Es wurden keine signifikanten Auswirkungen auf die Kreatinin-Clearance beobachtet. Allerdings stieg der Anteil erhöhter Serumharnsäurekonzentrationen signifikant in der Interventionsgruppe gegenüber der Placebogruppe.

6. (Cashman et al., 2008)

Cashman und Kollegen untersuchten in dieser doppelblinden, placebokontrollierten RCT in Irland (51° N) und Nordirland (55° N) in der Winterzeit von Oktober 2006 bis März 2007 für 22 Wochen die Intervention mit Vitamin D<sub>3</sub> in unterschiedlichen Dosen (5, 10, 15 µg/d) bei 245 Probanden im Alter zwischen 20 und 40 Jahren (Studienregistrierung: ISRCTN20236112). Ziel war die Ermittlung des Bedarfs für die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Vitamin-D-Versorgung (Bereich 25(OH)D-Serumkonzentration von 25 nmol/L bis 80 nmol/L) im Spätwinter. Darüber hinaus wurde die Auswirkung der sommerlichen Sonneneinstrahlung (und der daraus resultierenden Vitamin D-Speicher im Gewebe) auf diesen Bedarf untersucht. Es wurde ein deutlicher, dosisabhängiger Anstieg (P<0,0001) des Serum 25(OH)D mit zunehmender Vitamin D<sub>3</sub>-Zufuhr festgestellt. Die Vitamin-D-Zufuhr, die bei 97,5% der Stichprobe Serum-25(OH)D-Konzentrationen von 25 nmol/L aufrechterhielt, betrug 8,7 µg/d. Diese Zufuhr reichte von 7,2 µg/d bei denjenigen, die sich gerne der Sonne aussetzten, über 8,8 µg/d bei denjenigen, die sich manchmal der Sonne aussetzten, bis hin zu 12,3 µg/d bei denjenigen, die die Sonne mieden. Die Vitamin D<sub>3</sub>-Zufuhr, die erforderlich ist, um bei 97,5% der Stichprobe eine Serumkonzentration von 25(OH)D von >37,5, >50 und >80 nmol/L aufrechtzuerhalten, betrug 19,9, 28,0 bzw. 41,1 µg/d. Zusammengefasst liegt der Bereich der erforderlichen Vitamin-D-Zufuhr, um bei 97,5% der 20- bis 40-Jährigen Erwachsenen die Aufrechterhaltung des Vitamin-D-Status im Winter zu gewährleisten, zwischen 7,2 und 41,1 µg/d, unter Berücksichtigung verschiedener Sonnenexpositionspräferenzen.

7. (Cashman et al., 2009)

Diese Publikation basiert auf der zuvor dargestellten Studie (Cashman et al., 2008). Publiziert wurden hier allerdings die Daten der 225 Probanden im Alter ≥64 Jahren, die im Zeitraum Oktober 2007 und März 2008 erhoben wurden. Ebenso wurde ein deutlicher, dosisabhängiger Anstieg (P<0,0001) des 25(OH)D-Serums mit steigender Vitamin D<sub>3</sub>-Zufuhr beobachtet. Die Vitamin D<sub>3</sub>-Zufuhr betrug 8,6 µg/d, um bei 97,5% der Probanden die 25(OH)D-Konzentration im Serum >25 nmol/L aufrecht zu erhalten. Die Zufuhr betrug 7,9 bzw. 11,4 µg/d bei denjenigen, die sich im Sommer täglich mindestens 15 Minuten oder weniger der Sonne aussetzten. Die erforderliche Zufuhr, um bei 97,5% der Stichprobe eine Serumkonzentration von 25(OH)D von >37,5, >50 und >80 nmol/L aufrechtzuerhalten, betrug 17,2, 24,7 bzw. 38,7 µg/d.

8. (Cashman et al., 2012)

Die in Irland (51° N) durchgeführte doppelblinde RCT untersuchte in der Winterzeit von Januar 2011 bis April 2011 für 10 Wochen die Effektivität der täglichen Intervention von

verschiedenen Vitamin D-Supplementen (20 µg Vitamin D<sub>3</sub>, 7 µg oder 20 µg 25(OH)D) gegenüber Placebo bei 56 Erwachsenen ≥50 Jahre. Die mittleren Erhöhungen (± SD) pro µg Supplement der Serum 25(OH)D-Konzentrationen gegenüber dem Ausgangswert betrugen 0,96 (±0,62) nmol/L in der 20µg Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppe, 4,02 (±1,27) nmol/L in der 7 µg/d sowie 4,77 (±1,04) nmol in der 25(OH)D-Gruppe. Der Vergleich der 7- und 20 µg 25(OH)D-Gruppen mit der 20 µg-Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppe ergab einen Umrechnungsfaktoren von 4,2 bzw. 5. Es gab keine Auswirkungen der Behandlung auf die Serum Calcium-Konzentrationen und kein Auftreten von Hypercalcämie. Die Autoren schlussfolgerten, dass jedes µg oral eingenommenes 25(OH)D bei älteren Erwachsenen im Winter etwa fünfmal wirksamer für die Erhöhung des 25(OH)D-Serums war als eine entsprechende Menge Vitamin D<sub>3</sub>. Dieser Umrechnungsfaktor könnte in Lebensmitteltabellen entsprechend verwendet werden.

9. (Cashman et al., 2014)

Diese doppelblinde RCT untersuchte in Irland (51° N) im Winter zwischen November 2012 bis März 2013 eine 15-wöchige Intervention von Vitamin D<sub>3</sub> (20 µg/d) mit entweder <700 mg/d oder >1000 mg/d Calcium gegenüber 2 Kontrollgruppen mit Placebo + niedriger Calciumdosis oder Placebo + hoher Calciumdosis bei 125 Probanden ≥50 Jahren. Die 25(OH)D-Serumkonzentration war primäres Ziel, explorative Ergebnisse waren Serumcalcium, PTH, 1,25(OH)<sub>2</sub>D, 24,25(OH)<sub>2</sub>D, das Verhältnis von 24,25(OH)<sub>2</sub>D zu 25(OH)D, VDBP und freies 25(OH)D. Es gab keinen signifikanten (p=0,2) Interaktionseffekt zwischen Zeit, Vitamin-D-Behandlung und Kalziumzufuhr auf die mittlere 25(OH)D-Serumkonzentration im Interventionszeitraum. Die 25(OH)D-Serumkonzentrationen stiegen (p≤0,005) und fielen (p≤0,002) in den Vitamin D<sub>3</sub>- bzw. Placebogruppen und waren bei Probanden mit einer Calciumzufuhr von <700 mg/d (und sogar <550 mg/d) im Vergleich zu >1000 mg/d ähnlich hoch. Das Ansprechen von Serum-PTH, 1,25(OH)<sub>2</sub>D, 24,25(OH)<sub>2</sub>D, dem Verhältnis von 24,25(OH)<sub>2</sub>D zu 25(OH)D und freiem 25(OH)D unterschied sich signifikant in den Vitamin D<sub>3</sub>- und Placebogruppen, aber nicht nach der Calciumaufnahme. Eine hohe Calciumzufuhr zeigte keinen Vitamin D-erhaltenden Effekt. Somit decken die aktuellen Schätzungen des Vitamin-D-Bedarfs in der Ernährung auch den von Personen, die nur unzureichend Calcium zu sich nehmen.

10. (Cefalo et al., 2018)

Cefalo und Kollegen untersuchten in dieser doppelblinden RCT in Rom/Italien von Oktober 2013 bis März 2014 den Effekt von zusätzlichem Vitamin D<sub>3</sub> [625 µg pro Woche (w)] oder Placebo zu hypokalorischer Ernährung für 3 Monate bei 18 Probanden mit Vitamin D-Mangel und einem BMI >25 kg/m<sup>2</sup>. Sekundäre Endpunkte waren Veränderungen

anthropometrischer Parameter, Körperzusammensetzung, Glukosetoleranz sowie der Insulinsekretion im Vergleich zum Baselinewert. Das Körpergewicht nahm in beiden Gruppen deutlich ab (-7.5 % in der Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppe und -10 % in der Placebogruppe; P<0,05), ohne Unterschiede zwischen den Gruppen. Der 25(OH)D-Serumspiegel in der Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppe stieg erheblich an (von 36,7 ±13,2 nmol/L auf 74,8 ±18,7 nmol/L; P<0,001). Die Insulinempfindlichkeit in der Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppe verbesserte sich (P<0,001), während in der Placebogruppe keine Veränderungen beobachtet wurden (P=0,84). Die Einnahme von Cholecalciferol in Kombination mit einem Gewichtsreduktionsprogramm verbessert die Insulinsensitivität bei gesunden Menschen mit Übergewicht und könnte ein personalisierter Ansatz für insulinresistente Personen mit Übergewicht darstellen.

11. (Chel et al., 2008)

338 Probanden (≥70 Jahre) wurden in dieser RCT in den Niederlanden für 4,5 Monate in drei Interventionen Vitamin D<sub>3</sub> [15 µg/d, 105 µg/w sowie 450 µg/Monat (m)] zuzüglich Calcium (320 mg/d oder 640 mg/d) in den letzten 14 Tagen der Intervention, jeweils gegenüber Placebo, randomisiert. Endpunkte waren die Messung der 25(OH)D-Serumkonzentration, PTH sowie Knochenumbaumarker. Der mittlere Serum 25(OH)D-Spiegel lag bei 25,0 nmol/L (SD 10,9) zu Beginn der Studie und bei 98% betrug der Spiegel <50 nmol/L. Nach 4 Monaten stieg der mittlere 25(OH)D-Serumspiegel auf 62,5 nmol/L (tägliches Vitamin D 69,9 nmol/L, wöchentliches 67,2 nmol/L und monatliches 53,1 nmol/L, p<0,001 zwischen den Gruppen). Der mediane Serum-PTH-Spiegel sank um 23% (p<0,001). Die Knochenumsatzmarker nahmen nicht ab. Die Calcium-Supplementierung hatte keinen Einfluss auf das Serum-PTH und den Knochenumsatz. Zusammengefasst war die tägliche Vitamin D<sub>3</sub>-Gabe wirksamer als die wöchentliche und die monatliche Verabreichung zeigte den geringsten Effekt.

12. (Close et al., 2013)

30 Rugby- und Fußballspieler auf Vereinsebene wurden in dieser doppelblinden RCT aus Großbritannien (53° N) in der Zeit von Januar bis April 2012 für 12 Wochen in zwei Interventionsgruppen Vitamin D<sub>3</sub> (500 µg/w oder 1000 µg/w) oder Placebo randomisiert. Endpunkte waren die Messung des Effekts von Vitamin D<sub>3</sub> auf die 25(OH)D-Serumkonzentration und die körperliche Leistungsfähigkeit. 57 % der Probanden wiesen bei Studienbeginn einen Vitamin D-Mangel auf (<50 nmol/l). Nach der 6- bzw. 12-wöchigen Supplementierung mit 500 µg/w (79±14 und 85±10 nmol/l) oder 1000 µg/w Vitamin D (98±14 bzw. 91±24 nmol/l) stiegen die Serum Vitamin D-Konzentrationen bei allen Teilnehmern an, wobei jede einzelne Konzentrationen von ≥50 nmol/l erreichte. Die Vitamin D-Konzentration in der Placebogruppe nahm hingegen nach 6 und 12 Wochen ab

( $37\pm 18$  bzw.  $41\pm 22$  nmol/l). Die Erhöhung der 25(OH)D- Serumkonzentration hatte keine signifikante Auswirkung auf einen der körperlichen Leistungsparameter ( $p>0.05$ ).

13. (Goncalves-Mendes et al., 2019)

In dieser französischen, doppelblinden RCT untersuchten Goncalves-Mendes und Kollegen, ob Vitamin D<sub>3</sub> bei 40 Vitamin D-defizienten (<75 nmol/L) älteren Probanden (>65 Jahre) einen Effekt auf die Immunantwort sowie auf die Seroprotektion gegen Influenza hat. 2013 und 2014 wurden die Probanden im Zeitraum von 2 Jahren rekrutiert und in die Vitamin D-Gruppe (2500 µg/15d) oder Placebo, jeweils beginnend im Juni, für 3 Monate randomisiert. Nach Ende dieser Zeit wurde die Influenzavakzine verabreicht. Der 25(OH)D-Serumspiegel stieg signifikant bis zum Ende der Supplementierung an ( $p<0,001$ ). Kein Unterschied wurde beobachtet bei den Serum Cathelicidin-Spiegeln, Antikörpertitern und der reaktiven Sauerstoffspezies-Produktion zum Ende des Messzeitpunktes der Grippeimpfung. Hingegen wurden hier signifikant niedrigere Plasmaspiegel von TNF-α ( $p=0,040$ ), IL-6 ( $p=0,046$ ) und höhere Werte für TGF-β ( $p=0,0028$ ) beobachtet. Das Th1/Th2-Verhältnis war signifikant niedriger in der Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppe ( $p=0,039$ ). Schlussfolgerung der Autoren war, dass Vitamin D als Reaktion auf eine Grippeimpfung höhere TGF-β-Plasmaspiegel vermittelt, ohne die Antikörperproduktion zu verbessern. Es scheint eine Lymphozytenpolarisierung in Richtung einer tolerogenen Immunantwort zu lenken.

14. (Grimnes et al., 2011)

Von November 2008 bis April 2009 wurden in dieser norwegischen Studie Probanden zunächst in eine Fallkontrollstudie mit dem Ziel rekrutiert, die Insulinsensitivität sowie -sekretion und die Lipide bei Probanden mit niedrigen und hohen 25(OH)D-Serumspiegeln zu vergleichen. Im Rahmen einer doppelblinden RCT wurde die Wirkung einer Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung [(500 µg/2x wöchentlich (biw))] gegenüber Placebo auf dieselben Parameter bei den Teilnehmern mit niedrigen 25(OH)D-Serumspiegeln untersucht. Nach der Supplementierung stieg die 25(OH)D-Serumkonzentration der Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppe mit  $142,7\pm 25,7$  nmol/L signifikant gegenüber der Placebogruppe mit  $42,9\pm 17,3$  nmol/L an. Die Studie ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich Insulinsekretion und -sensitivität oder Lipiden.

15. (He et al., 2016)

He und Kollegen untersuchten in Großbritannien (53° N) im November 2013 in dieser doppelblinden RCT die Wirkung einer 14-wöchigen Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung (125

µg/d) gegen Placebo auf die Ruheplasmakonzentration von Cathelicidin sowie die Speichelkonzentrationen und Sekretionsraten Immunglobulin A, Cathelicidin, Lactoferrin und Lysozym bei jungen Probanden (18-35 Jahre), die während einer Wintertrainingsperiode regelmäßig Sport (z.B. Rugby, Volleyball, Schwimmen, Triathlon, Radfahren und Schläger-Sportarten) treiben. Die 25(OH)D-Plasmakonzentration stieg in der Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppe um 130 % und sank in der Placebogruppe um 43 % (beide p=0,001). Die prozentuale Veränderung der Plasma-Cathelicidin-Konzentration war in der Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppe höher als in der Placebogruppe (p=0,025). Nur in der Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppe nahmen die Immunglobulin- und Cathelicidin-Sekretionsraten des Speichels im Laufe der Zeit zu (beide p=0,03). Eine tägliche Vitamin D<sub>3</sub>-Ergänzung von 125 µg/d wirkt sich positiv auf die Expression von Immunglobulin und Cathelicidin bei Sportlern während des Wintertrainings aus, was die Resistenz gegen Atemwegsinfektionen verbessern könnte.

16. (Heikkinen et al., 1998)

Die Substudie einer 4-armigen placebokontrollierten RCT aus Finnland untersuchte 72 weibliche Probanden im Alter von 47-56 Jahren auf den Effekt von Vitamin D<sub>3</sub> und Hormonersatztherapie für 12 Monate, beginnend im Winter von März und April 1990. Die Studiengruppen bestanden aus Hormonersatztherapie, Vitamin D<sub>3</sub> + Calcium (7,5 µg/d + 500 mg/d), Hormonersatztherapie + Vitamin D<sub>3</sub> + Calcium und der Placebogruppe (Calcium 500 mg/d). Die Serumkonzentrationen von 25(OH)D stiegen in der Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppe (33,5%, p<0,001) und in der Hormonersatztherapie + Vitamin D<sub>3</sub> + Calciumgruppe (38,2%, p<0,001), aber nicht signifikant in den übrigen Studiengruppen. Die Serumkonzentration von 1,25(OH)<sub>2</sub>D stieg jedoch nur in der Hormonersatztherapiegruppe (p<0,05) und blieb in den anderen Gruppen unverändert. Die PTH-Konzentration im Serum sank in der Placebogruppe um 23,2 % (p<0,05), während sie sich in den anderen drei Gruppen nicht signifikant veränderten. Die Serumcalcium-Konzentration stieg in den Nicht-Hormongruppen (p<0,001), während die Serumphosphat-Konzentration in den Hormongruppen abnahmen (p<0,05 und 0,001). Die Autoren schlussfolgerten, ihre Ergebnisse bestätigen die positive Wirkung einer einjährigen Hormonersatztherapie auf das Serumcalcitriol. Die Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung erhöhte die 25OHD-Konzentrationen, hatte aber keinen Einfluss auf die Calcitriol-Konzentration, obwohl die Ausgangswerte niedrig waren. Interessanterweise erhöhte die Kombination von Hormonersatztherapie und Vitamin D<sub>3</sub> die Serumcalcitriol-Konzentration nicht so stark wie die Hormonersatztherapie allein.

17. (Holmlund-Suila et al., 2016)

Ziel der finnischen placebokontrollierten und doppelblinden RCT von Holmlund-Suila und Kollegen war es, den Effekt von Vitamin D<sub>3</sub> (50 µg/d) für 12 Wochen im Zeitraum November 2012 bis Mai 2013 auf die Gesamt- und freien Serum 25(OH)D- und VDBP-Konzentrationen bei 36 fettleibigen und normalgewichtigen jungen Erwachsenen zu vergleichen. Zu Baseline wiesen fettleibige Probanden im Vergleich zu normalgewichtigen Personen signifikant niedrigere Gesamt 25(OH)D-Konzentrationen ( $p=0,041$ ) und freie 25(OH)D-Konzentrationen im Serum auf ( $p=0,001$ ), keine Unterschiede ergaben die VDBP-Konzentrationen ( $p=0,212$ ). Vitamin D<sub>3</sub> erhöhte sowohl das gesamte als auch das freie 25(OH)D (ANCOVA  $p<0,001$  und  $p=0,021$ ). Die Reaktion des gesamten 25(OH)D auf die Supplementierung war bei den fettleibigen im Vergleich zu den normalgewichtigen Probanden geringer ( $p=0,027$ ), hingegen die Veränderung der freien 25(OH)D-Konzentration in den Gruppen ähnlich ( $p=0,487$ ). Zusammengefasst zeigte sich, dass übergewichtige junge Erwachsene eine niedrigere Gesamt- und freie 25(OH)D-Konzentration aufweisen, deren Erklärung nicht direkt durch Unterschiede im VDBP-Status erklärt werden konnten. Das Ansprechen bei freiem 25(OH)D auf eine Supplementierung unterschied sich nicht zwischen fettleibigen und normalgewichtigen Probanden.

18. (Itkonen et al., 2016)

In der Winterzeit Februar bis April 2014 in Helsinki/Finnland (60° N) untersuchte die verblindete und placebokontrollierte RCT 8 Wochen lang die Bioverfügbarkeit von Vitamin D<sub>2</sub> angereichertem Brot. 33 junge Frauen (Alter 20-37 Jahre) wurden in 4 Studienarme randomisiert und erhielten entweder normales Brot + Placebo, normales Brot + 25 µg/d Vitamin D<sub>2</sub>, normales Brot + 25 µg/d Vitamin D<sub>3</sub> oder mit 26,3 µg Vitamin D<sub>2</sub> pro Portion angereichertes Brot + Placebo. Die mittlere Gesamt 25(OH)D-Serumkonzentration betrug bei Baseline 65,1 nmol/l. Vitamin D<sub>2</sub>-Brot hatte keinen Einfluss auf die Serum Gesamt-25(OH)D ( $p=0,707$ ) oder 25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentration ( $p=0-490$ ), erhöhte aber 25(OH)D<sub>2</sub> im Vergleich zu Placebo ( $p<0,001$ ). Die Anreicherung mit Vitamin D<sub>2</sub> im Brot war jedoch wirksamer bei der Erhöhung von 25(OH)D<sub>2</sub> ( $p<0,001$ ). Sowohl die Supplementierung mit D<sub>2</sub> als auch mit D<sub>3</sub> erhöhte das gesamte 25(OH)D im Serum im Vergleich zu Placebo ( $p=0,030$  bzw.  $p=0,001$ ), jedoch führte die Supplementierung mit D<sub>2</sub> zu einer niedrigeren 25(OH)D<sub>3</sub>-Serumkonzentration ( $p<0,001$ ). Somit war Vitamin D<sub>2</sub> aus UV-bestrahlter Hefe im Brot für den Menschen nicht bioverfügbar. Das Fazit der Autoren war, dass die Ergebnisse den Nachweis unterstützen, dass Vitamin D<sub>2</sub> die Gesamtkonzentration von 25(OH)D im Serum weniger ansteigen lässt, als Vitamin D<sub>3</sub>, was auch auf eine Abnahme des prozentualen Anteils von 25(OH)D<sub>3</sub> am gesamten Vitamin-D-Pool hinweist.



19. (Jastrzebski et al., 2016)

Die polnische placebokontrollierte und doppelblinde RCT von Jastrzebski und Kollegen untersuchte im März in der Winterzeit für 4 Wochen den Effekt von Vitamin D<sub>3</sub> (125 µg/d) auf die Serumlipide bei professionellen Rudersportlern. Festgestellt wurde ein signifikanter Abfall des Gesamtcholesterinspiegels in der Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppe ( $p < 0,05$ ) und des high-density lipoprotein (HDL-) Cholesterins, während das low-density lipoprotein (LDL-) Cholesterin abnahm, jedoch nicht signifikant. Die 25(OH)D-Serumkonzentration steigt signifikant durch die Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung um 98% an. Weder das Training noch Vitamin D<sub>3</sub> zeigten einen Effekt auf den Gesamt-Antioxidativen-Status. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die in dieser Studie festgestellten Veränderungen im Lipoproteinprofil darauf hindeuten, dass regelmäßige, sportliche Betätigung und der Vitamin-D<sub>3</sub>-Status mit den Auswirkungen auf das Lipoproteinprofil zusammenhängen könnten.

20. (Kashi et al., 2021)

Kashi und Kollegen untersuchten in dieser Arbeit im britischen Armeeumfeld zum einen in einer prospektiven Kohortenstudie den Zusammenhang zwischen 25(OH)D und 1,25(OH)<sub>2</sub>D im Serum und der Hepatitis-B-Impfung. Zudem wurde in einer 4-armigen doppelblinden und placebokontrollierten RCT die Auswirkungen des Erreichens einer Vitamin-D-Suffizienz [Serum 25(OH)D  $\geq 50$  nmol/L] auf die Hepatitis-B-Impfung durch einen 12-wöchigen Vergleich von simuliertem Sonnenlicht und oraler Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung (25 µg/d für 4 Wochen and 10 µg/d für 8 Wochen) im Winter bei 231 Probanden untersucht. Auf Letzteres beschränkt sich auch diese Zusammenfassung. Die Vitamin-D-Supplementierung war erfolgreich bei der Erreichung der Vitamin-D-Suffizienz und Erhaltung der Serum-25(OH) D-Konzentrationen, so dass in den Wochen 5 und 12 die Serum-25(OH)D-Konzentrationen in beiden Gruppen höher waren als in den Placebogruppen ( $p < 0,05$ ). Beide Strategien zur Vitamin D-Ergänzung waren ähnlich wirksam bei der Erreichung einer ausreichenden Vitamin D-Versorgung ab dem Vitamin D-Nadir im Winter in ~ 95%. Die 3 Tage nach der Erstimpfung beginnenden Interventionen hatten keinen Einfluss auf die Impfreaktion.

21. (Kasproicz et al., 2020)

In dieser polnischen doppelblinden RCT (54° N) wurde der Effekt von 14 Tage Vitamin D<sub>3</sub>-Supplement (250 µg/d) gegenüber Placebo bei 20 männlichen Amateurläufern (40,75 ± 7,15 Jahre) auf das Ansprechen von Hepicidin, Eisen und Interleukin-6 (IL-6) nach einem 100 KM Ultramarathon im Herbst 2016 untersucht. Der 25(OH)D-Serumspiegel der Interventionsgruppe stieg signifikant höher an als in der Placebogruppe ( $p < 0,05$ ). Es gab

keine Unterschiede zwischen den Gruppen vor und nach dem Lauf in den zirkulierenden Hcpidin- und IL-6-Spiegeln. Die Abnahme der Eisenkonzentration unmittelbar nach dem 100 KM Ultramarathon war in der Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppe geringer als in der Placebogruppe ( $p < 0,05$ ). Diese Daten zeigen, dass ein unterschiedlicher Vitamin D<sub>3</sub>-Status den Metabolismus des Serumeisens nach dem Training beeinflussen kann.

22. (Kjaergaard et al., 2012)

Diese norwegische Studie (69° N) bestand aus einer verschachtelten Fall-Kontroll-Studie, in der Teilnehmern mit niedrigem und hohem 25(OH)D-Serumspiegel verglichen wurde und einer RCT, in der bei 243 Teilnehmern mit niedrigem 25(OH)D-Serumspiegel eine 6-monatige Supplementierung mit hochdosiertem Vitamin D<sub>3</sub> (1000 µg/w) gegenüber Placebo auf einen Effekt bei depressiven Symptomen untersucht wurde. Ausschließlich auf die RCT beschränkt sich diese Zusammenfassung. Die Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppe wies im Vergleich zum Baselinewert nach 6 Monaten signifikant höhere Serum-25(OH)D- und Calciumwerte sowie niedrigere PTH-Plasmaspiegel auf (Anstieg von  $47,4 \pm 15,8$  nmol/l auf  $147,7 \pm 29,2$  nmol/l). In der Placebogruppe war ein leichter, aber signifikanter Anstieg des 25(OH)D-Serums von  $47,7 \pm 15,5$  nmol/l auf  $52,5 \pm 16,1$  nmol/l nach 6 Monaten zu verzeichnen, jedoch keine signifikante Veränderung des Serumcalciums oder des Plasma-PTH. Hochdosiertes Vitamin D<sub>3</sub> zeigte im Vergleich zu Placebo keinen signifikanten Effekt auf depressive Symptomwerte. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine hochdosierte Vitamin D-Ergänzung in der RCT bei einer gesunden Bevölkerung keine Auswirkungen auf depressive Symptome hatte, obwohl Menschen mit niedrigen 25(OH)D-Serumspiegeln häufiger depressiv sind. Dies könnte darauf hindeuten, dass ein niedriger Vitamin D-Spiegel eher die Folge als die Ursache depressiver Symptome ist.

23. (Knutsen et al., 2014b)

Knutsen und Kollegen untersuchten in der norwegischen 3-armigen RCT ob eine Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung (25 µg/d oder 10 µg/d) für 16 Wochen die Muskelkraft und -leistung im Vergleich zu Placebo bei 250 Erwachsenen (Alter 18 bis 50 Jahre) mit nicht-westlichem Migrationshintergrund erhöht. Primärer Endpunkt war die Messung eines Unterschied in der Sprunghöhe prä- und post-Intervention. Sekundäre Endpunkte waren Unterschiede in der Handgriffstärke und im Stuhlaufstehetest. Es wurde weder eine Veränderung der Sprunghöhe zwischen den Studienarmen ( $p=0,44$ ), noch eine signifikante Wirkung in der bei der Handgriffkraft oder dem Stuhlaufstehetest festgestellt. Die mittlere 25(OH)D-Serumkonzentration stieg von 27 auf 52 nmol/L (25 µg/d) bzw. von 27 auf 43 nmol/L (10 µg/d) in den Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppen, während sich dies in der Placebogruppe nicht veränderte. Fazit der Autoren war, dass Vitamin D<sub>3</sub> (25 oder 10 µg/d) für 16 Wochen die

Muskelkraft oder Leistung, gemessen durch den Sprungtest, den Handgrifftest oder den Stuhlaufstehetest, in dieser Population mit niedrigem Vitamin D-Ausgangswert nicht verbesserte.

24. (Kubiak et al., 2018)

Ziel dieser doppelblinden, placebokontrollierten RCT aus Norwegen war die Untersuchung des Effekts einer 4-monatigen hochdosierten Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung (2500 µg Initialdosis gefolgt von 500 µg/w) auf Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-erkrankungen bei 422 Vitamin D-insuffizienten Probanden zwischen 50 und 80 Jahren. Der durchschnittliche 25(OH)D-Serumspiegel betrug 34 nmol/L. Dieser stieg in der Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppe um 56 nmol/L an und sank in der Placebogruppe um 4 nmol/L. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bei einem der gemessenen kardiovaskulären Risikofaktoren gefunden, mit der Ausnahme eines geringfügigen Anstiegs des Serumrezeptors des fortgeschrittenen Glykosylierungsendprodukts in der Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppe. Stratifizierte Analysen von Probanden mit niedrigen Serum-25(OH)D-Ausgangswerten allein oder in Kombination mit Blutdruck-, Lipid- und HOMA-IR-Werten, die über dem Median der Kohorte lagen, führten nicht zu verzerrten Ergebnissen zugunsten einer Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung. Das Fazit der Autoren war, dass eine Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung bei Probanden mit einer Vitamin D-Insuffizienz nicht das kardiovaskuläre Risikoprofil verbessert.

25. (Laaksi et al., 2010)

Die vorliegende doppelblinde, placebokontrollierte RCT aus Finnland untersuchte an 164 jungen Erwachsenen (18-28 Jahre) aus den Verteidigungsstreitkräften, ob 6 Monate Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung (10 µg/d) zwischen Oktober 2005 und März 2006 die Anzahl der Fehltage aufgrund einer akuten Atemwegsinfektion verringert. Der 25(OH)D-Baselinewert beider Gruppen unterschied sich nicht signifikant voneinander (78,7 ± 14,9 nmol/L vs. 74,4 ± 20,8 nmol/L; p=0,35). Am Ende der Studie betrug die mittlere Serum 25(OH)D-Konzentration 71,6 ± 22,9 nmol/L in der Interventionsgruppe und 51,3 ± 15,5 nmol/L in der Placebogruppe (p<0,001). Die Anzahl der Abwesenheitstage vom Dienst aufgrund einer Atemwegsinfektion als primärer Endpunkt der Studie, unterschied sich nicht zwischen den Gruppen (2,2 ± 3,2 vs. 3,0 ± 4,0 Tage; p=0,096). Die Autoren schlussfolgerten, die Ergebnisse der vorliegenden Studie liefern einige Belege für die Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung zur Prävention von Atemwegsinfektionen.

26. (Lehmann et al., 2016)

In der von Januar bis April 2013 in Halle/Saale in Deutschland (51° N) durchgeführten doppelblinden und placebokontrollierten RCT sollte die Wirksamkeit von 12 Wochen Vitamin D<sub>3</sub> (20 µg/d) zur Verbesserung des Vitamin D-Status untersucht und Prädiktoren für das Ansprechen bei 105 Probanden (Alter 20 bis 71 Jahre) bewertet werden. Endpunkte waren die Messung zirkulierender Spiegel von 25(OH)D<sub>3</sub> und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, sowie Biomarker des Calcium- und Phosphatstoffwechsels. Die 25(OH)D-Serumkonzentrationen in der Placebogruppe sanken signifikant innerhalb der 12 Wochen von 38 ± 15 nmol/L auf 32 ± 13 nmol/L (p<0,01). In der Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppe stieg diese signifikant im gleichen Zeitraum von 38 ± 14 nmol/L auf 73 ± 16 nmol/L (p<0,001) an. Infolgedessen erreichten 94 % der mit Vitamin D<sub>3</sub> supplementierten Probanden 25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentrationen von ≥50 nmol/L und davon 46 % bis zum Ende der Studie 25(OH)D<sub>3</sub>-Werte von ≥75 nmol/L. Das Ausmaß des 25(OH)D<sub>3</sub>-Anstiegs nach der Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung hing von den 25(OH)D<sub>3</sub>-Baselinewerten, dem Alter, dem Körpergewicht und den zirkulierenden Triglyceridwerten ab. Im Gegensatz zu 25(OH)D wurde das Ansprechen von 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> auf die Vitamin D<sub>3</sub>-Gabe nur von den Baselinewerten von 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> und dem Alter beeinflusst. Fazit der Autoren war, die durchschnittliche Verbesserung um 41 nmol/L gegenüber Placebo war geeignet, um im Winter defiziente oder insuffiziente 25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentrationen auf 50 nmol/L und mehr zu verbessern. Die Eignung von 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> als Marker für den Vitamin D-Status muss weiter untersucht werden.

27. (Lerchbaum et al., 2017)

Lerchbaum und Kollegen untersuchten zwischen Dezember 2012 und Januar 2017 in dieser österreichischen, doppelblinden und placebokontrollierten RCT, ob eine Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung (500 µg/w) bei 98 gesunden Männern zwischen 18 und 70 Jahren mit normalen Testosteronwerten von ≥10,4 nmol/L und 25(OH)D-Werten <75 nmol/L den Gesamttestosteronspiegel erhöht (Studienregistrierung: EudraCT Nr. 2011-003575-11; NCT01748370). Primäres Studienziel waren die mittels Massenspektrometrie gemessenen Testosteronwerte. Sekundäre Ergebnisse waren die Werte von freiem Testosteron, Sexualhormon-bindendem Globulin, Östradiol, Follikel-stimulierendem Hormon und luteinisierendem Hormon, der freie Androgen-Index, metabolische Eigenschaften und die Körperzusammensetzung. Es gab keinen signifikanten Unterschied der 25(OH)D-Serumkonzentration zwischen Verum- und Placebogruppe in der Gesamtpopulation (p=0,596). Stratifiziert nach Behandlungsmonat gab es signifikante Effekte, sowohl für 25(OH)D (p<0,001) als auch für PTH (p=0,035). Stratifiziert nach Saison gab es für 25(OH)D (p<0,001) einen signifikanten Effekt und lediglich einen nicht

signifikanten Trend bei PTH ( $p=0,056$ ). Die Autoren schlussfolgerten, dass kein signifikanter Behandlungseffekt auf die Testosteronwerte bei gesunden Männern festgestellt wurde; es gab jedoch signifikante Auswirkungen auf den quantitativen Insulinempfindlichkeits-Check-Index (QUICKI) und einen Trend zu einem verringerten Matsuda-Index.

28. (Lerchbaum et al., 2019a)

Diese Publikation basiert auf der zuvor unter Nr. 27 (Lerchbaum et al., 2017) dargestellten Studie (Studienregistrierung: EudraCT Nr. 2011-003575-11; NCT01748370). Die Einschlusskriterien der RCT unterschieden sich von oben beschriebenen ausschließlich darin, dass 100 Probanden mit niedrigen Testosteronwerten  $<10,4$  nmol/L zwischen März 2013 und November 2017 eingeschlossen wurden. Ein signifikanten Unterschied der 25(OH)D-Serumkonzentration zwischen Verum- und Placebogruppe konnte sowohl in der Gesamtpopulation ( $p<0,001$ ) als auch in der Subgruppe der Probanden mit Baseline 25(OH)D-Werten  $<50$  nmol/L ( $p<0,001$ ) gezeigt werden. Hingegen keinen signifikanten Unterschied gab es für PTH, weder in der Gesamtpopulation ( $p=0,727$ ) noch in der zuvor genannten Subgruppe ( $p=0,452$ ). Zudem gab es keinen signifikanten Behandlungseffekt von Vitamin D<sub>3</sub> auf das Serum-Testosteron oder auf die übrigen sekundären Endpunkte.

29. (Lithgow et al., 2018)

Ziel dieser doppelblinden und placebokontrollierten RCT aus Edinburgh/Schottland war die Untersuchung, ob es einen synergistischen metabolischen Effekt von 6 Wochen hochintensivem Intervalltraining (HIIT) und Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung (100 µg/d) auf die Blutzuckerkontrolle gibt. Randomisiert wurden 20 übergewichtige oder fettleibige Probanden (Alter:  $34 \pm 9$  Jahre; BMI:  $31,4 \pm 2,8$  kg/m<sup>2</sup>). Das Ansprechen auf einen oralen Glukosetoleranztest (OGTT) wurde zu Beginn und 72 Stunden nach der Intervention bestimmt. Die Glukosetoleranz wurde durch die HIIT-Intervention verbessert, was sich in einem signifikanten Rückgang der Glukose ( $p=0,043$ ) und des Insulins ( $p=0,049$ ) zeigte. Die Supplementierung erhöhte die 25(OH)D-Serumkonzentration um 120 % in einen suffizienten Bereich ( $P<0,001$ ). Allerdings schien die Einnahme von Vitamin D<sub>3</sub> die Glukosereaktion während Glukosetoleranztests abzuschwächen. Der Triglyceridgehalt wurde durch die Intervention gesenkt ( $p=0,025$ ). Die Intervention hatte keinen Einfluss auf die Insulinsensitivitätsindizes (Matsuda und HOMA-IR). Die Autoren fassten zusammen, dass HIIT die Glukosetoleranz bei nicht-diabetischen, übergewichtigen und fettleibigen, Erwachsenen verbessert. Eine Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung hatte jedoch keine zusätzlichen positiven Auswirkungen auf die gemessenen Indizes der metabolischen Gesundheit.

30. (Maboshe et al., 2021)

In dieser schottischen (57° N), doppelblinden RCT wurde untersucht, ob eine Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung (10 µg/d) gegenüber Placebo die natürlichen regulatorischen T-Zellpopulationen (nTreg) bei Probanden kurzfristig (12 Wochen) und langfristig (43 Wochen) beeinflusst. Die 62 Probanden wurden im März 2015 randomisiert und zu Studienbeginn, im April (4 Wochen), Juni (12 Wochen), September (25 Wochen) und Januar 2016 (43 Wochen) untersucht. Gemessen wurden zirkulierende nTregs, Ex-vivo-Proliferation, IL-10- und IFN-γ-Produktion. Die Vitamin D-Metaboliten und die Sonnenlichtexposition wurden ebenfalls untersucht. Der durchschnittliche Serumspiegel von 25(OH)D stieg im April von 35,8 ± 3,0 auf 65,3 ± 2,6 nmol/L und blieb unter Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung über 75 nmol/L, während er unter Placebo im Juni von 36,4 ± 3,2 auf 49,8 ± 3,5 nmol/L anstieg und im Januar auf 39,6 ± 3,5 nmol/L zurückging. Die Immunmarker schwankten zwischen den Gruppen in ähnlicher Weise je nach Jahreszeit, jedoch unabhängig von 25(OH)D. Bei den nTregs wurde der Tiefstwert im März beobachtet sowie der Höhepunkt im September. Die mittlere T-Zell-Proliferation erreichte im Juni ihren Höhepunkt und kehrte im Januar auf den Tiefpunkt zurück, während IL-10 im Juni seinen Höhepunkt und im September seinen Tiefpunkt erreichte. Vitamin D dämpfte den saisonalen Anstieg von IFN-γ gegenüber Placebo um ~28 % im April (p=0,02); im Juni (p=0,02) und im Januar (p=0,04). Die Schlussfolgerung der Autoren lautete, die tägliche Einnahme einer niedrigen Dosis Vitamin D hatte keinen Einfluss auf die nTregs-Population. Es gab saisonale Schwankungen bei den nTregs, der proliferativen Reaktion und den Zytokinen, was darauf hindeutet, dass Umweltveränderungen die Immunantwort beeinflussen, aber der Mechanismus unabhängig vom Vitamin D-Status zu sein scheint. Vitamin D schwächte die saisonalen Veränderungen bei der von T-Zellen produzierten IFN-γ ab, was auf eine Abnahme der Effektorreaktion hindeutet, die mit einer Entzündung einhergehen könnte.

31. (Martineau et al., 2015)

Martineau und Kollegen untersuchten für ein Jahr in der doppelblinden und placebokontrollierten RCT in London/England bei 240 Bewohnern von 108 betreuten Wohnanlagen und deren Betreuern zwei unterschiedliche Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierungsregime (2400 µg Vitamin D<sub>3</sub> einmal alle zwei Monate +10 µg/d für die Bewohner, 3000 µg einmal alle zwei Monate für das Pflegepersonal) mit gleicher äquivalenten Tagesdosis gegenüber Placebo (Placebo einmal alle zwei Monate + Vitamin D<sub>3</sub> 10 µg/d für die Bewohner, Placebo einmal alle zwei Monate für das Pflegepersonal) zur Vorbeugung von akuten Atemwegsinfektionen. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zur

ersten akuten Atemwegsinfektion; sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zur ersten Infektion der oberen/unteren Atemwege sowie Symptombdauer. Einen unzureichenden Vitamin D-Status ( $<75$  nmol/L) hatten 92% zu Studienbeginn. Die 25(OH)D-Serumkonzentration in der Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppe gegenüber der Placebogruppe stieg im Untersuchungszeitraum signifikant an ( $p<0.001$ ), allerdings ohne Einfluss auf die Zeit bis zur ersten akuten Atemwegsinfektion ( $p=0,42$ ). Die Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppe hatte sogar ein erhöhtes Risiko ( $p=0,039$ ) für eine Infektion der oberen Atemwege sowie eine längere Dauer der Symptome ( $p=0,005$ ). Unverändert war das Risiko oder die Dauer von Infektionen der unteren Atemwege. Fazit der Autoren war, die intermittierende Bolus-Dosis Vitamin D<sub>3</sub> hatte keinen Einfluss auf akute Atemwegsinfektionen, war hingegen aber verbunden mit einem erhöhten Risiko für und einer längeren Dauer einer unteren Atemwegsinfektion.

32. (Mielgo-Ayuso et al., 2018)

Das Hauptziel dieser spanischen (43° N), doppelblinden und placebokontrollierten RCT war die Bewertung des Effekts von 8 Wochen Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung (75 µg/d) auf das hämatologische Profil, Eisenstoffwechsel sowie auf Testosteron- und Cortisolwerte bei 36 männlichen Elite-Ruderern (27±6 Jahre). Das sekundäre Ziel war, ob das Serum 25(OH)D ein Prädiktor für Testosteron- und Cortisolwerte ist. Die 25(OH)D-Serumkonzentration stieg während der Studie in der Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppe signifikant an ( $p<0,001$ ). Ebenso bei Veränderungen des Hämoglobins ( $p=0,009$ ), Hämatokrit ( $p=0,019$ ) und Transferrin ( $p=0,007$ ). Hormonelle Parameter hingegen zwischen den Gruppen ergaben keine Unterschiede ( $p>0,05$ ). Die multivariate Regressionsanalyse zeigte, dass die Cortisol- und Testosteronspiegel mit den 25(OH)D-Spiegeln assoziiert waren ( $p<0,05$ ). Die Autoren schlussfolgerten, die Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung über 8 Wochen erwies sich als ausreichend, um einen Rückgang von Hämoglobin und Hämatokrit zu verhindern sowie Transferrinspiegel als auch 25(OH)D-Serumkonzentrationen zu verbessern. Letztere erwies sich als ein Prädiktor, wenngleich eine Verbesserung der Muskelerholung anhand der beobachteten Testosteron- und Cortisolreaktionen nicht festzustellen war.

33. (Nygaard et al., 2014)

In dieser doppelblinden, placebokontrollierten dänischen RCT an 40 Vitamin D-insuffizienten ( $<50$  nmol/L 25(OH)D-Serumkonzentration) erwachsenen Probanden wurden die Veränderungen im Mineralstoffwechsel während einer 4-monatigen Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung (40 µg/d) untersucht. Sowohl 25(OH)D als auch 1,25(OH)<sub>2</sub>D stiegen signifikant in der aktiv behandelten Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe an (beides  $p<0,001$ ). Keine Veränderung wurde bei der renalen Kalziumausscheidung zwischen den

Gruppen festgestellt ( $p=0,891$ ). Der FGF-23 stieg in der Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppe signifikant an ( $p<0,018$ ), zwischen den Behandlungsgruppen gab es keinen Unterschied ( $p=0,457$ ). Die Autoren kamen zu dem Fazit, dass die Spiegel von 25(OH)D und 1,25(OH)<sub>2</sub>D signifikant im Vergleich zu Placebo anstiegen. Es gab keine Veränderungen bei der renalen Calciumausscheidung oder anderen gemessenen Komponenten des Mineralstoffwechsels zwischen den Gruppen.

34. (O'Sullivan et al., 2011b)

O'Sullivan und Kollegen untersuchten in dieser doppelblinden, irischen RCT den Effekt von Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung (15 µg/d) gegenüber Placebo auf die 25(OH)D-Serumkonzentration und auf biochemische Marker des metabolischen Syndroms. 160 gesunde Teilnehmer wurden in die RCT eingeschlossen, 126 davon in die finale Analyse. In der Vitamin D-Gruppe erhöhte sich der 25(OH)D-Serumspiegel signifikant auf eine Endpunktkonzentration von  $78,1 \pm 20,0$  nmol/L ( $p<0,001$ ). Eine k-means-Clusteranalyse auf der Grundlage von 13 biochemischen Markern des metabolischen Syndroms und der 25(OH)D-Konzentrationen ergab fünf diskrete Biomarker-Cluster. Eines dieser Cluster, das durch niedrigere 25(OH)D-Serumspiegel und höhere Adipokinspiegel gekennzeichnet war, zeigte signifikante Reaktionen bei Insulin (15 % Rückgang), den Homöopathie-Modell-Bewertungsergebnissen (19 % Rückgang) und dem c-reaktiven Protein (54 % Rückgang). Die Metabolomanalyse ergab weitere Veränderungen und das Ausmaß der Veränderung des Vitamin D-Serums korrelierte negativ mit den Veränderungen des Glukosespiegels. Das Fazit der Autoren ergab bei der metabolischen Phänotypisierung einen Phänotyp, der auf eine Vitamin D-Supplementierung reagiert.

35. (Ooms et al., 1995)

In dieser niederländischen doppelblinden RCT wurde 2 Jahre lang die Wirkung von Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung (10 µg/d) gegenüber Placebo auf die Knochenmineraldichte beider Hüften (Oberschenkelhals und Trochanter) und des distalen Radius sowie biochemische Marker des Knochenumsatzes bei 348 älteren Frauen (Alter  $\geq 70$  Jahre) untersucht. Die Messungen wurden bei 283 Frauen nach 1 Jahr und bei 248 Frauen nach 2 Jahren wiederholt. Die Vitamin D-Supplementierung führte zu einem signifikanten Anstieg des Serumspiegels von 25(OH)D (+35 nmol/L), 1,25(OH)<sub>2</sub>D (+7.0 pikomol/L), dem renalen Kalzium-/ Kreatininverhältnis (+0.5%) sowie einem signifikant verringerten PTH. Für die Parameter des Knochenumsatzes wurde keine Wirkung festgestellt. Die Wirkung auf die Knochenmineraldichte des linken Oberschenkelhalses betrug +1,8 % im ersten Jahr, +0,2 % im zweiten Jahr und +1,9 % während des gesamten Zeitraums. Am rechten Oberschenkelhals betrug die Auswirkung +1,5 %, +1,1% bzw. +2,6% insgesamt.



Keine Wirkung wurde am Trochanter des Oberschenkels und am distalen Radius festgestellt. Die Autoren schlussfolgerten, die Supplementierung mit 10 µg/d Vitamin D bei älteren Frauen senkt die PTH-Sekretion leicht und erhöht die Knochenmineraldichte am Oberschenkelhals.

36. (Osmancevic et al., 2016)

Diese schwedische Publikation beinhaltet zwei Studien. Einerseits eine doppelblinde, placebokontrollierte RCT mit Vitamin D<sub>3</sub> (20 und µg/d) gegenüber Placebo für 12 Wochen sowie eine einfach verblindete, placebokontrollierte Studie mit UV-B-Bestrahlung (43-87 J/cm<sup>2</sup>) oder Woods-Lampe (Placebo) auf Oberkörper oder auf Gesicht und Hände. Diese Zusammenfassung bezieht sich ausschließlich auf erstgenannte RCT. Ziel der Studie war die Untersuchung des Effekts von Vitamin D<sub>3</sub> gegenüber Placebo auf den Vitamin D-Status bei 102 gesunden, in Schweden lebenden, somalischen Frauen (Alter 18-56 Jahre). Der mittlere Anstieg von 25(OH)D nach 12 Wochen bei Probandinnen, die mit 20 µg/d behandelt wurden, betrug 18 nmol/l (p=0,006), der mittlere Anstieg bei Probandinnen, die mit 40 µg/d behandelt wurden, 29 nmol/l (p=0,002). Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen dem Anstieg von S-25(OH)D von 12 Wochen und der Dosis (P = 0001, stratifizierter Jonckheere-Terpstra-Test). Das Fazit der Autoren war, dass Vitamin D-Mangel verbreitet bei Immigranten ist, die in höheren Breitengraden lebten. Die Behandlung mit Vitamin D<sub>3</sub> bei in Schweden lebenden, somalischen Frauen erhöhte den 25(OH)D-Serumspiegel dosisabhängig. Die Wirkung blieb für weitere 3 Monate erhalten. Mindestens 40µg/d sollten verabreicht werden. Die Abbrecherquote in der Studie war jedoch hoch.

37. (Prietl et al., 2014)

In dieser österreichischen, doppelblinden und placebokontrollierten RCT an 60 Probanden wurde 12 Wochen die Wirkung einer hochdosierten Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung (3500 µg/m) auf die Anzahl und Funktion von regulatorischen T-Zellen (Tregs). Untersucht wurde auch die klinische Sicherheit der Supplementierung und die Wirkung auf die Häufigkeit anderer Immunzellen wie Monozyten, dendritischen Zellen, natürlichen Killerzellen, natürlichen Killer-T-Zellen, B Zellen und Subgruppen von T-Zellen. Es wurde auch die In-vitro-Wirkung von Vitamin D<sub>3</sub> auf Tregs in menschlichen Zellkulturen getestet. 32% der Probanden hatten zu Beginn einen 25(OH)D-Serumspiegel <50nmol/L, 37% hatten 25(OH)D-Serumspiegel zwischen 50-75 nmol/L. Die 25(OH)D-Serumkonzentration stieg in der Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppe signifikant um 116% an (p≤0,001) und sank signifikant in der Placebogruppe (p=0,003). Die 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Serumspiegel waren in beiden Gruppen bei Studienbeginn ähnlich und änderte sich nur in der Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppe signifikant um 35%

( $p=0,016$ ), gegenüber gleichbleibend in der Placebogruppe ( $p=0,7$ ). Gezeigt werden konnte auch eine signifikant erhöhte Anzahl von peripheren Tregs in vivo. Funktion der Tregs sowie Häufigkeit anderer Immunzellen blieben unverändert, auch wurden keine klinisch relevanten Sicherheitsbedenken festgestellt. Die In-vitro-Exposition menschlicher peripherer mononukleärer Blutzellen gegenüber Vitamin D<sub>3</sub> unterstützte auch die In-vivo-Ergebnisse. Das Fazit der Autoren lautete, die Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung deute auf eine erhebliche Wirkung auf das Immunsystem gesunder Menschen in vivo hin.

38. (Sneve et al., 2008)

Sneve und Kollegen untersuchten in Norwegen (70°N) im Rahmen einer doppelblinden RCT, ob die Einnahme von Vitamin D<sub>3</sub> [500 µg/2x Woche (biw) oder 500 µg/w + Placebo] oder Placebo (biw), jeweils in Kombination mit 500mg Calcium, über 12 Monaten bei 445 übergewichtigen und fettleibigen Erwachsenen (Alter 21-70 Jahre, BMI 28-47 kg/m<sup>2</sup>) zu Gewichtsverlust führt. Körpergewicht, Fettgehalt und Fettverteilungsparameter wurden gemessen sowie Blutproben und 24-Stunden Urinproben gesammelt. Zu Beginn der Studie gab es ein signifikant inversen Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel und dem BMI sowie ein signifikant positiven Zusammenhang zwischen Kalorienaufnahme und BMI. Keine signifikanten Veränderung des Gewichts, des Verhältnisses von Taille zu Hüfte oder dem prozentualen Körperfettanteil in keiner der Gruppen und auch nicht zwischen den Gruppen wurde festgestellt. 25(OH)D stieg in beiden Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppen signifikant gegenüber Placebo an (jeweils  $p<0,05$ ) und stabilisierte sich nach 3 Monaten, während PTH signifikant sank (jeweils  $p<0,05$ ). Die wöchentliche Gabe von 500-1000 µg über 12 Monate war mit einem geringen Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen verbunden. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine signifikante Gewichtsreduktion bei übergewichtigen und fettleibigen Personen durch Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung unwahrscheinlich ist.

39. (Trummer et al., 2020)

Ziel der österreichischen doppelblinden, placebokontrollierten RCT im Verhältnis 2:1 war es, zwischen März 2013 und Oktober 2017 zu untersuchen, ob eine Vitamin D-Supplementierung (500 µg/w) für 24 Wochen signifikante Auswirkungen auf metabolische und endokrine Parameter bei 150 gesunden prämenopausalen Frauen mit 25(OH)D-Serumkonzentrationen <75 nmol/L hat. Primärer Endpunkt war die Fläche unter der Plasmaglukosekurve (AUCgluc). Die 25(OH)D-Serumkonzentration stieg im Beobachtungszeitraum in der Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppe gegenüber Placebo signifikant an ( $p<0,001$ ). Die Vitamin-D-Supplementierung hatte jedoch keinen signifikanten Effekt auf die AUCgluc ( $p=0,069$ ), während sie einen signifikanten Behandlungseffekt auf die HOMA-

IR ( $p=0,019$ ) und den QUICKI ( $p=0,013$ ) aufwies. Es gab keinen signifikanten Effekt auf die übrigen sekundären Ergebnisparameter. Die Autoren schlussfolgerten, dass sich zwar ein signifikanter Behandlungseffekt der Vitamin-D-Supplementierung auf HOMA-IR und QUICKI zeigte, während es keinen signifikanten Behandlungseffekt auf die AUCgluc gab, dies aber weiterer Bestätigung in RCT bedarf und lediglich hypothesengenerierend sei.

40. (Urbain et al., 2011)

Urbain und Kollegen untersuchten in dieser 5-wöchigen, einfach verblindeten, placebokontrollierten RCT aus Deutschland 26 junge Probanden (Alter 18-45 Jahre) mit einem 25(OH)D-Serumwert  $\leq 50$  nmol/l in drei Gruppen: (a) Pilze, (b) Vitamin D<sub>2</sub>-Supplement und (c) Placebo. Sie erhielten wochenweise während des Winters (a) 700 µg Vitamin D<sub>2</sub> über die Versuchssuppe oder (b) 700 µg Vitamin D<sub>2</sub> in flüssiger Tropfenform (c) Placebo als konventionelle Pilzsuppe. Das Ziel war es, die Bioverfügbarkeit von Vitamin D<sub>2</sub> aus mit Vitamin D<sub>2</sub> angereicherten Pilzen durch UV-B-Bestrahlung beim Menschen zu untersuchen und sie mit einem Vitamin-D<sub>2</sub>-Supplement zu vergleichen. Nach 2 Wochen war das Serum 25OHD in der Pilzgruppe signifikant höher als in der Placebogruppe ( $p<0,001$ ). Die 25OHD-Konzentrationen im Serum stiegen in der Pilz- und in der Supplementgruppe während des Studienzeitraums signifikant und in ähnlicher Weise um 3,9 nmol/l bzw. um 4,7 nmol/l pro Woche. Das Fazit der Autoren lautete, zum ersten Mal wurde am Menschen die Bioverfügbarkeit von den Vitamin D-Status wirksam verbesserndem Vitamin D<sub>2</sub> aus durch UV-B-Bestrahlung angereicherten Champignons nachgewiesen, die sich nicht von einem Vitamin D<sub>2</sub>-Supplement unterscheidet.

41. (Vaes et al., 2018)

In dieser 6 Monate dauernden doppelblinden, placebokontrollierten RCT untersuchten Vaes und Kollegen die Wirkung einer 25(OH)D<sub>3</sub>- (10 µg/d) oder Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung (20 µg/d) auf die Muskelkraft und die körperliche Leistungsfähigkeit bei 78 älteren Erwachsenen (Alter  $\geq 65$  Jahre), deren 25(OH)D-Baselinewert zwischen 20 und 50 nmol/L liegt. Primärer Endpunkt war die maximale isometrische Knieextensionskraft; zu den sekundären Ergebnissen gehörten die Kniebeuge- und Handgriffkraft, der Short-Physical Performance Battery Score, der Timed Up and Go Score, das Haltungsschwanken, die Muskelmasse (Dual-Energy X-ray Absorptiometry) sowie Muskelfasertyp und -größe. Der mittlere 25(OH)D-Baselinewert betrug 37,7 nmol/L. Nach 6 Monaten Supplementierung stiegen die Konzentrationen in der 25(OH)D<sub>3</sub>-Gruppe auf 98,7 nmol/L und in der Vitamin-D<sub>3</sub>-Gruppe auf 72,0 nmol/L, verglichen mit 47,5 nmol/L in der Placebogruppe ( $p<0,01$ ). Die Kniestreckkraft veränderte sich weder signifikant in der 25(OH)D<sub>3</sub>-Gruppe, noch in der Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppe oder der Placebogruppe ( $p=0,74$ ).

Darüber hinaus unterschieden sich die mittleren Veränderungen bei körperlichen Leistungstests, Muskelmasse sowie Muskelfasertyp und -größe nicht zwischen den Gruppen. Die Autoren schlussfolgerten, die Erhöhung der Serum 25(OH)D-Konzentration über einen Zeitraum von 6 Monaten veränderte weder die Muskelkraft noch die körperliche Leistungsfähigkeit älteren Erwachsenen signifikant.

42. (Välimäki et al., 2016)

Välimäki und Kollegen untersuchten in dieser finnischen (60-61° N) placebokontrollierten RCT, ob eine intermittierende Verabreichung die Adhärenz der Vitamin D-Therapie verbessern kann. Um optimale 25(OH)D-Serumspiegel über ein Jahr hinweg aufrechtzuerhalten, wurden 60 Frauen (Alter  $75 \pm 2,9$  Jahre) randomisiert in Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppen (1D: 2500 µg oder 2D: 5000 µg) oder Placebo alle 3 Monate plus 1000 mg/d Calcium. Der primäre Endpunkt war der Prozentsatz der erreichten Zielwerte 50 oder 75 nmol/l 25(OH)D-Serumkonzentration. Der Serumspiegel von 25(OH)D stieg an, aber der Unterschied zwischen den beiden Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppen war grenzwertig signifikant ( $p=0,0554$ ; Analyse der Fläche unter der Kurve). Unmittelbar nach der Verabreichung war der Anstieg in der 2D-Gruppe höher als in der 1D-Gruppe ( $p<0,05$ ), und zwar nach 3 und 6 Monaten der Verabreichung. In der 1D- und 2D-Gruppe erreichten 51,2 % bzw. 57,7 % den Zielwert von 75 nmol/l. Die PTH-Werte unterschieden sich geringfügig ( $p=0,0759$ ), da sie unmittelbar nach den Vitamin-D-Bolusgaben tendenziell sanken. Der renale Calciumspiegel unterschied sich zwischen den Gruppen ( $p=0,0193$ ), da er eine Woche nach der Vitamin-D-Gabe anstieg. Das Fazit der Autoren lautete, beide Dosen Vitamin D<sub>3</sub> alle 3 Monate waren nicht in der Lage, den 25(OH)D-Spiegel über den Zielwert von 75 nmol/l über ein Jahr hinweg zu stabilisieren. Um die Wirksamkeit einer hochdosierten Vitamin D-Therapie zu verbessern, muss das Intervall zwischen den Bolus-Dosen verkürzt werden, anstatt sie zu erhöhen.

43. (Viljakainen et al., 2009)

In dieser finnischen (60° N), doppelblinden und placebokontrollierten RCT, wurde untersucht, ob es saisonale Schwankungen bei calciotropen Hormonen, Knochenumbau-Markern und Knochendichte bei gesunden Männern gibt, nebst Ermittlung, welche Vitamin D-Zufuhr erforderlich ist, um diese Schwankungen zu verhindern. 48 Probanden im Alter von 21-49 Jahren erhielten 6 Monate lang von November bis April täglich entweder 20 µg, 10 µg Vitamin D<sub>3</sub> oder Placebo. Im Winter wurden signifikante Schwankungen bei den Serumkonzentration 25(OH)D ( $p<0,001$ ), PTH ( $p=0,012$ ) sowie TRACP, der Tartrat-resistente saure Phosphatase ( $p<0,05$ ) festgestellt, nicht jedoch in der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BALP) oder der Knochendichte in der

Placebogruppe. Die Supplementierung hemmte die winterliche PTH-Erhöhung ( $p=0,035$ ), verringerte die BALP-Serumkonzentration ( $p<0,05$ ), wirkte sich aber nur geringfügig auf die kortikale Knochendichte aus ( $p=0,09$ ). Die Autoren schlussfolgerten, dass gesunde Männer im Winter einen Rückgang von Vitamin D haben, der sich auf die PTH-Konzentration auswirkt. Eine Vitamin-D-Supplementierung verbesserte den Vitamin D-Status und hemmte den winterlichen Anstieg der PTH-Konzentration und verringerte auch die BALP-Konzentration. Das Verhältnis von TRACP zu BALP zeigt die Kopplung des Knochenumbaus auf robuste Weise an. Ein stabiles Verhältnis wurde bei denjenigen beobachtet, die während der gesamten Studie einen stabilen PTH-Wert aufwiesen.

44. (Wamberg et al., 2013a)

Die dänische doppelblinde und placebokontrollierte RCT von Wamberg und Kollegen untersuchte die Auswirkungen einer Vitamin D-Supplementierung auf die Fettverteilung und Komplikationen bei fettleibigen Erwachsenen mit niedrigen 25OHD-Plasmaspiegeln, wie chronische niedriggradige Entzündungen, Insulinresistenz, Bluthochdruck und Dyslipidämie. 52 Probanden im Alter von 18 bis 50 Jahren mit einem BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup> und einem 25OHD-Plasmaspiegel von  $<50$  nmol/l erhielten 26 Wochen lang Vitamin D<sub>3</sub> (175 µg/d) oder Placebo. Die Körperzusammensetzung wurde mittels DXA bestimmt, das subkutane Fettgewebe (SAT), viszerale Fettgewebe (VAT), die intrahepatischen (IHL) und intramyozelluläre Lipide (IMCL) wurden mittels MRT und Magnetresonanztomographie untersucht. Die Insulinresistenz (HOMA-IR), der Blutdruck, die Plasmalipide und die zirkulierenden Entzündungsmarker wurden ebenfalls untersucht. Der mittlere Plasmaspiegel von 25(OH)D erhöhte sich signifikant von 33 nmol/l auf 110 nmol/l ( $p<0,0001$ ) und senkte den mittleren PTH-Spiegel von 5,3 auf 4,5 pmol/l ( $p<0,01$ ) in der Interventionsgruppe. Die Behandlung führte im Vergleich zu Placebo nicht zu einer Veränderung von Körperfett, SAT, VAT, IHL oder IMCL. Die Behandlung wirkte sich auch nicht auf den HOMA-IR-Wert, den Blutdruck, die Plasmalipide oder einen der verschiedenen untersuchten Entzündungsmarker einschließlich hsCRP aus. Die Schlussfolgerung der Autoren lautete, die Erhöhung des 25(OH)D-Spiegels durch eine 26-wöchige Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung hat keine Auswirkungen auf die Komplikationen der Fettleibigkeit bei fettleibigen Erwachsenen mit niedriger Baseline 25(OH)D-Plasmakonzentration.

45. (Wood et al., 2012)

Diese irische (57° N), doppelblinde und placebokontrollierte RCT untersuchte an 305 gesunden, postmenopausalen Frauen im Alter von 60-70 Jahren ob über den Zeitraum von einem Jahr Vitamin D<sub>3</sub>-Dosen (10 µg/d oder 25 µg/d) konventionelle Marker für das

Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen beeinflussen. Primärer Endpunkt waren das Serumlipidprofil (Gesamt-, High-Density-Lipoprotein- und Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin, Triglyceride und Apolipoproteine A-1 und B100), die Insulinresistenz (Homeostatic Model Assessment), entzündliche Biomarker (hochsensibles Creaktives Protein, IL-6, lösliches intrazelluläres Adhäsionsmolekül-1) und der Blutdruck. Geringe Unterschiede zwischen den Gruppen bei der Veränderung des Apolipoprotein-B<sub>100</sub>-Serums ( $p=0,04$ ) wurden nicht als klinisch signifikant angesehen. Andere systemische Marker für das kardiovaskuläre Risiko blieben unverändert. Es gab signifikante saisonale Schwankungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks unabhängig von der Vitamin D-Dosis ( $p<0,001$ ). Die mittlere Senkung des systolischen Blutdrucks vom Winter zum Sommer betrug  $-6,6$  (SD 10,8) mmHg. Die Autoren schlossen aus den Ergebnissen, dass eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos unwahrscheinlich ist durch Verbesserung des Vitamin D-Status mittels Supplementen. Die Beeinflussung durch saisonale Faktoren sollte erkannt und in zukünftigen Studien zu Vitamin D berücksichtigt werden.

46. (Wyon et al., 2016)

In dieser doppelblinden und placebokontrollierten RCT aus England ( $52^\circ$  N), erhielten 22 junge männliche Probanden, die Judo täglich auf nationalem Niveau 4-6 Stunden trainieren, einmalig Vitamin D<sub>3</sub> (3750  $\mu$ g) oder Placebo. Ausschlusskriterien waren die Einnahme von Vitaminen, Auslandsreisen in sonnige Gefilde und/oder eine Verletzung in den letzten 3 Monaten vor dem Test. Die Probanden wurden zweimal im Abstand von 8 Tagen getestet, und zwar an einem Morgen vor Beginn des Judotrainings und nach zwei Tagen Ruhezeit. Neben einer Untersuchung der 25(OH)D-Konzentration folgten isokinetische, konzentrische Muskelfunktionsmessungen. Die Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppe zeigte einen signifikanten Anstieg des Serumspiegels an 25(OH)D ( $p<0,001$ ) und der Muskelkraft ( $p=0,01$ ) zwischen Tag 1 und 8. In der Placebogruppe wurden für den gleichen Zeitraum keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Ein einmaliger Bolus von Vitamin D<sub>3</sub> (3750  $\mu$ g) hatte eine signifikant positive Wirkung auf den Serum-25(OH)D-Spiegel und die Muskelfunktion bei Vitamin D-insuffizienten Elite-Hallensportlern.

47. (Wyon et al., 2021)

Wyon und Kollegen untersuchten in England ( $52^\circ$  N) im Rahmen einer doppelblinden und placebokontrollierten RCT die Veränderungen des 25(OH)D-Serumspiegels verschiedener Verabreichungsmethoden über einen Zeitraum von 4 Wochen im März bei 62 weiblichen Probanden aus dem universitären Umfeld (Studentinnen und Akademikerinnen). Diese wurden randomisiert in 3 aktive Vitamin D-Gruppen mit einer jeweiligen Gesamtdosis von 2500  $\mu$ g (100 Pillen sowie 100 orale Flüssigkeit in Tropfenform

zu jeweils 25 µg sowie als Hautölanwendung 2x täglich) oder eine jeweilige Placebogruppe. Die Teilnehmerinnen hatten die ihnen zugewiesenen Präparate über einen Zeitraum von 24 Stunden einzunehmen; das Serum 25(OH)D wurde 4 Wochen später erneut gemessen. Zwischen den Gruppen gab es einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ). Eine getrennte Analyse der Verabreichungsmethoden (Pille, orale Flüssigkeit und Hautölanwendung) ergab signifikante Unterschiede zwischen der aktiven und der Placebogruppe ( $p < 0,01$ ). Die Post-hoc-Analyse der absoluten Veränderungen zeigte, dass die Vitamin D<sub>3</sub>-Pille und Hautölanwendung + ätherisches Öl einen signifikanten Anstieg ( $p < 0,05$ ) des 25(OH)D-Serums im Vergleich zu allen anderen Interventionen aufwies, ohne dass es einen signifikanten Unterschied zwischen ihnen gab. Das Fazit der Autoren war, dass bei den Probanden die orale Vitamin D<sub>3</sub>-Pille die größte Wirkung auf den Serum-25(OH)D-Spiegel hatte. Die Verabreichung von Vitamin D über Haut-Öl unter Verwendung eines Penetrationsverstärkers hat sich ebenfalls als wirksame Methode erwiesen.

48. (Zittermann et al., 2009)

Zwischen Dezember 2005 und November 2007 untersuchte die deutsche doppelblinde und placebokontrollierte RCT die Wirkung von 12 Monate Vitamin D<sub>3</sub> (5 Tropfen/d ~ 83,3 µg/d) auf die Gewichtsabnahme sowie auf traditionelle und nicht-traditionelle Risikomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen bei 200 übergewichtigen Personen mit einer durchschnittlichen 25(OH)D-Konzentrationen von 30 nmol/L, während sie an einem Gewichtsreduktionsprogramm teilnahmen. Der Gewichtsverlust wurde weder durch Vitamin D<sub>3</sub> noch durch Placebo signifikant beeinflusst. Allerdings stiegen die mittleren 25(OH)D- und Calcitriol-Konzentrationen in der Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppe um 55,5 nmol/L bzw. 40,0 pmol/L, in der Placebo-Gruppe jedoch nur um 11,8 nmol/L bzw. 9,3 pmol/L ( $p < 0,001$ ). In der Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppe sanken die Blutkonzentrationen von PTH ( $p = 0,014$ ), Triglyzeriden ( $p < 0,001$ ) und des Entzündungsmarkers TNF-α ( $p = 0,049$ ) signifikant gegenüber der Placebogruppe. Die positiven biochemischen Effekte waren unabhängig von der Abnahme des Körpergewichts, der Fettmasse und des Geschlechts. Im Vergleich zu Placebo erhöhte die Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung jedoch auch die LDL-Cholesterinkonzentration ( $p < 0,001$ ). Die Autoren schlussfolgerten, dass die Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung die Gewichtsabnahme nicht nachteilig beeinträchtigt und in der Lage ist, mehrere Risikomarker für Herz-Kreislauf-Erkrankungen signifikant zu verbessern bei übergewichtigen Personen mit unzureichendem Vitamin D-Status, die an einem Gewichtsreduktionsprogramm teilnehmen.

#### 4.2.2 KONTROLLIERTE STUDIEN (CT)

Eine der insgesamt 49 eingeschlossenen Studien war eine nicht-randomisierte, placebokontrollierte Studie.

1. (Kujach et al., 2020)

Kujach und Kollegen untersuchten in dieser polnischen (54° N) nichtrandomisierten und placebokontrollierten Studie (CT) die Auswirkungen einer 8-wöchigen hochdosierten Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung (150 µg/d) und ihre Auswirkungen auf die zirkulierende 25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentration und ausgewählte Indikatoren der körperlichen Leistungsfähigkeit von 28 Probanden (Alter 21,1 ± 1,6 Jahre). Die 25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentration im Serum sowie die aerobe und anaerobe Kapazität wurden vor und nach der Supplementierung bestimmt. Die mittlere 25(OH)D-Baselinekonzentration war mangelhaft (<50 nmol/L) und stieg in der Vitamin D<sub>3</sub>-Gruppe im Laufe der Zeit signifikant an (p<0,01), während sie in der Placebogruppe unverändert blieb. Außerdem bewirkte die Supplementierung eine signifikante Verbesserung der maximalen aeroben (p<0,05) und anaeroben Leistung (p<0,01), während in der Placebogruppe keine Veränderungen beobachtet wurden. Die VO<sub>2max</sub>-Veränderungen waren in der supplementierten Gruppe ebenfalls signifikant (p<0,05). Zusammenfassend hielten die Autoren fest, dass die in dieser Studie beobachteten Veränderungen der aeroben und anaeroben Kapazität mit der Serumkonzentration von 25(OH)D<sub>3</sub> zusammenhängen. Die Daten deuten darauf hin, dass eine Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung mit einer Dosis von 150 µg/d über 8 Wochen ausreicht, um die körperliche Leistungsfähigkeit und den Vitamin D<sub>3</sub>-Status zu verbessern.

#### 4.2.3 MERKMALE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN

In Tabelle 4 sind die wichtigsten Charakteristika der insgesamt 49 für die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien abgebildet. Eine weitergehende, ausführliche Auflistung der Studiencharakteristika findet sich im Anhang in Tabelle 10.



**Tabelle 4: Charakteristika der Primärstudien (n=49)**

Autor und Jahr	Studien-typ	Dosis-kategorie	Verblindung	Land	Breitengrad-kategorien	Alters-kategorien	Dauer der Intervention	Jahreszeit	ITT (N)
Agergaard 2015	RCT	Mittel	Doppelblind	Dänemark	Nord	18-59 & ≥60	16 Wochen	Nov-Apr	34
Andersen 2008	RCT	Niedrig	Doppelblind	Dänemark	Nord	18-59	12 Monate	Rekrutierung: Jan-Nov	173
Bischoff-Ferrari 2020	RCT	Mittel	Doppelblind	Schweiz, Frankreich, Portugal, Deutschland, Österreich	Mittel	≥60	36 Monate	n.a.	2157
Bolton-Smith 2007	RCT	Niedrig	Doppelblind	Großbritannien	Nord	≥60	24 Monate	n.a.	123
Brazier 2005	RCT	Niedrig	Doppelblind	Frankreich	Süd	≥60	12 Monate	n.a.	192
Cashman 2008	RCT	Niedrig	Doppelblind	Irland/Großbritannien	Mittel	18-59	22 Wochen	Okt-Apr	245
Cashman 2009	RCT	Niedrig	Doppelblind	Irland	Nord	≥60	22 Wochen	Okt-Mrz	216
Cashman 2012	RCT	Niedrig	Doppelblind	Irland	Mittel	18-59	10 Wochen	Jan-Apr	58
Cashman 2014	RCT	Niedrig	Doppelblind	Irland	Mittel	18-59	15 Wochen	Nov-Mrz	125
Cefalo 2018	RCT	Hoch	Doppelblind	Italien	Süd	18-59	3 Monate	n.a.	18
Chel 2008	RCT	Niedrig	Offen	Niederlande	Mittel	≥60	4 Monate	n.a.	338
Close 2013	RCT	Mittel / Hoch	Doppelblind	Großbritannien	Mittel	18-59	12 Wochen	Jan-Apr	30
Goncalves-Mendes 2019	RCT	Hoch	Doppelblind	Frankreich	Mittel	≥60	3 Monate	Jun-Okt	40

Abkürzung: CT = (Nicht-randomisierte) Kontrollierte Studie, ITT = Intention-to-treat-Population, n.a. = nicht angegeben, RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie

Fortsetzung von **Tabelle 4**

Autor und Jahr	Studien- typ	Dosis- kategorie	Verblindung	Land	Breitengrad- kategorien	Alters- kategorien	Dauer der Intervention	Jahreszeit	ITT (N)
Grimnes 2011	RCT	Hoch	Doppelblind	Norwegen	Nord	18-59	6 Monate	n.a.	104
He 2016	RCT	Hoch	Doppelblind	Großbritannien	Mittel	18-59	14 Wochen	n.a.	39
Heikkinen 1998	RCT	Niedrig	Offen	Norwegen	Nord	18-59	12 Monate	n.a.	35
Holmlund-Suila 2016	RCT	Mittel	Doppelblind	Finnland	Nord	18-59	12 Wochen	Nov-Mai	42
Itkonen 2016	RCT	Niedrig	Doppelblind	Finnland	Nord	18-59	8 Wochen	Feb-Apr	31
Jastrzebski 2016	RCT	Hoch	Doppelblind	Polen	Mittel	18-59	4 Wochen	Mar-Apr	16
Kashi 2021	RCT	Niedrig	Doppelblind	Großbritannien	Nord	18-59	12 Wochen	n.a.	61
Kasprowicz 2020	RCT	Hoch	Doppelblind	Polen	Mittel	18-59	2 Wochen	Autumn	20
Kjaergaard 2012	RCT	Hoch	Doppelblind	Norwegen	Nord	18-59	6 Monate	n.a.	230
Knutsen 2014	RCT	Niedrig	Doppelblind	Norwegen	Nord	18-59	16 Wochen	Jan-Jun	251
Kubiak 2018	RCT	Hoch	Doppelblind	Norwegen	Nord	18-59	4 Monate	n.a.	411
Kujach 2020	CT	Hoch	Einfach verblindet	Polen	Mittel	18-59	8 Wochen	Jan-Mrz	28
Laaksi 2010	RCT	Niedrig	Doppelblind	Finnland	Nord	18-59	6 Monate	Oct-Mrz	164
Lehmann 2015	RCT	Niedrig	Doppelblind	Deutschland	Mittel	18-59	12 Wochen	Jan-Apr	106
Lerchbaum 2017	RCT	Mittel	Doppelblind	Österreich	Mittel	18-59	12 Wochen	n.a.	100
Lerchbaum 2019	RCT	Mittel	Doppelblind	Österreich	Mittel	18-59	12 Wochen	n.a.	100
Lithgow 2018	RCT	Hoch	Doppelblind	Großbritannien	Nord	18-59	6 Wochen	Oct-Jun	20
Maboshe 2021	RCT	Niedrig	Doppelblind	Großbritannien	Nord	18-59	43 Wochen	Mrz-Jan	59
Martineau 2015	RCT	Mittel	Doppelblind	Großbritannien	Mittel	≥60	12 Monate	n.a.	240

Abkürzung: CT = (Nicht-randomisierte) Kontrollierte Studie, ITT = Intention-to-treat-Population, n.a. = nicht angegeben, RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie

Fortsetzung von **Tabelle 4**

Autor und Jahr	Studien- typ	Dosis- kategorie	Verblindung	Land	Breitengrad- kategorien	Alters- kategorien	Dauer der Intervention	Jahreszeit	ITT (N)
Mielgo-Ayuso 2018	RCT	Hoch	Doppelblind	Spanien	Süd	18-59	8 Wochen	Apr-Jun	36
Nygaard 2014	RCT	Hoch	Doppelblind	Dänemark	Nord	18-59	16 Wochen	Dez-Apr	50
Ooms 1995	RCT	Niedrig	Doppelblind	Niederlande	Mittel	≥60	1 Jahr	n.a.	348
Osmancevic 2016	RCT	Niedrig / Mittel	Doppelblind	Schweden	Nord	18-59	12 Wochen	n.a.	114
O'Sullivan 2011	RCT	Niedrig	Doppelblind	Irland	Mittel	18-59	4 Wochen	n.a.	126
Prieti 2014	RCT	Hoch	Doppelblind	Österreich	Mittel	18-59	3 Monate	n.a.	60
Sneve 2008	RCT	Mittel / Hoch	Doppelblind	Norwegen	Nord	18-59	12 Monate	n.a.	445
Trummer 2020	RCT	Mittel	Doppelblind	Österreich	Mittel	18-59	24 Wochen	n.a.	150
Urbain 2011	RCT	Hoch	Einfach verblindet	Deutschland	Mittel	18-59	5 Wochen	Jan-Mrz	18
Vaes 2018	RCT	Niedrig	Doppelblind	Niederlande	Mittel	≥60	6 Monate	Dez-Dez	78
Välimäki 2016	RCT	Niedrig / Mittel	Offen	Finnland	Nord	≥60	12 Monate	Mrz-Mrz	60
Viljakainen 2009	RCT	Niedrig	Doppelblind	Finnland	Nord	18-59	6 Monate	Nov-Apr	48
Wamberg 2013	RCT	Hoch	Doppelblind	Dänemark	Nord	18-59	26 Wochen	n.a.	52
Wood 2012	RCT	Niedrig	Doppelblind	Großbritannien	Nord	≥60	12 Monate	Jan-Jan	305
Wyon 2016	RCT	Hoch	Doppelblind	Großbritannien	Mittel	18-59	7 Tage	Jan	22
Wyon 2021	RCT	Hoch	Doppelblind	Großbritannien	Mittel	18-59	4 Wochen	Mrz	40
Zittermann 2009	RCT	Hoch	Doppelblind	Deutschland	Mittel	18-59	12 Monate	n.a.	200

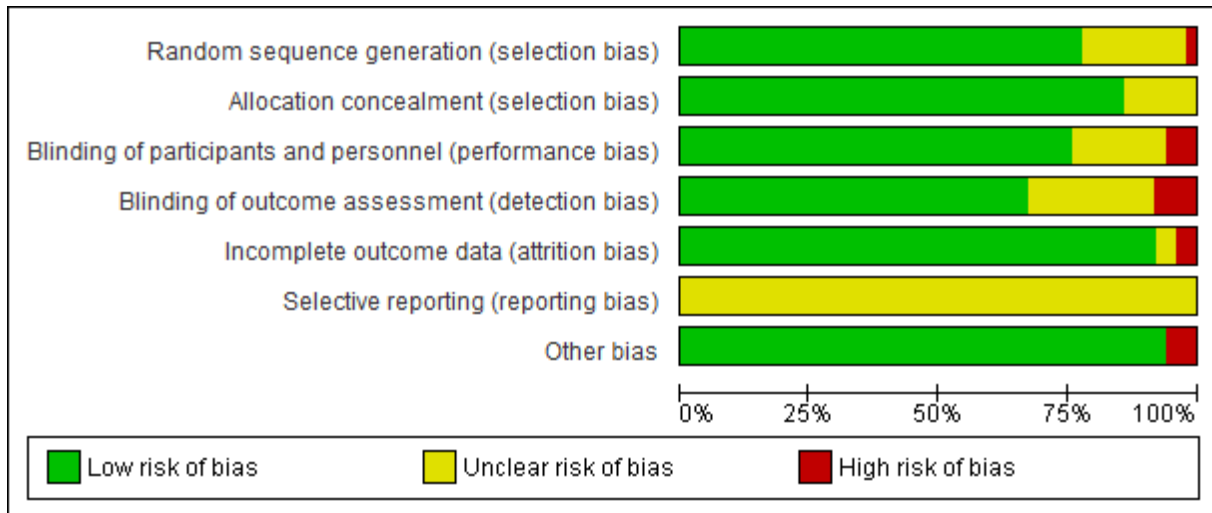
Abkürzung: CT = (Nicht-randomisierte) Kontrollierte Studie, ITT = Intention-to-treat-Population, n.a. = nicht angegeben, RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie

Wie im Kapitel 3.5 dargestellt, war zur Verhinderung des sog. „Unit-of-Analysis“-Fehler eine Anpassung notwendig. Die Aufsplittung der Patientenzahl des Kontrollarms betraf die Studien Cashman 2008, Cashman 2009, Cashman 2012, Chel 2008, Close 2013, Itkonen 2016, Knutsen 2014, Osmanovic 2016, Sneve 2008, Vaes 2008, Viljakainen 2009, Wood 2012. Die mehrarmigen Studien, die auch einen separaten Kontrollarm zum jeweiligen Interventionsarm verglichen haben, waren: Agergaard 2015, Andersen 2008, Cashman 2014, Holmlund-Suila 2016 sowie Wyon 2021. Somit ergaben sich insgesamt 73 Studienarme, die in die Meta-Analyse eingeschlossen wurden und im Folgenden jeweils mit einem entsprechenden Zusatz gekennzeichnet sind.

Die Studie von Bischoff-Ferrari 2020 war eine Multiländer-Studie in mehreren europäischen Ländern in mittlerem und südlichem Breitengrad der hier verwendeten Definition. Ca 72% der eingeschlossenen Patienten kamen aus Zentren mittleren Breitengrades, so dass die Studie in der Charakteristik der hier verwendeten Definition der mittleren Breitengrade zugeordnet wurde.

#### 4.3 QUALITÄTSBEURTEILUNG UND SYSTEMATISCHES VERZERRUNGSRIKIO DER STUDIEN

Die 49 eingeschlossenen Studien in der Meta-Analyse wurden allesamt auf ihr Potential für Verzerrungen (Bias) untersucht. Das Cochrane Risk of Bias-Tool beinhaltet 7 Kategorien, mit der eine jede Studie untersucht wird auf Verzerrungen in der Randomisierung, der nicht manipulierbaren Zuteilung, der Verblindung der Teilnehmenden, Behandelnden und Beurteilenden, dem Datenverlust in der Studie, der selektiven Berichterstattung oder anderen Verzerrungsmöglichkeiten (Higgins et al., 2011). Die Bewertung erfolgte anhand von 3 Graduierungen, dem geringen Verzerrungsrisikos („low risk of bias“), dem unklaren Verzerrungsrisiko („unclear risk of bias“) sowie dem hohen Verzerrungsrisiko („high risk of bias“). Das Gesamtergebnis des Verzerrungspotentials der Studien war insgesamt, über alle Studien betrachtet, als recht niedrig zu bewerten (Abbildung 11). Einheitlich wurde bei allen Studien das Potential für selektive Berichterstattung als unklar bewertet, da bei keiner der 49 eingeschlossenen Studien überprüft werden konnte, ob alle im Protokoll präspezifizierten Analysen auch berichtet wurden.



**Abbildung 11: Zusammenfassung Verzerrungspotential aller Studien**

Die Bewertungen der Einzelstudien sind in der Abbildung 12 zu jeder einzelne Studie dargestellt. Als unklar bezeichnetes Risiko wurde jeweils bewertet, wenn es zum bestimmten Kriterium keine weiterführenden Informationen gab, die entweder ein Risiko bestätigen oder widerlegen konnten. Bei den Studien Chel et al. 2008 und Heikkinen et al. 1998 bestand unklares bzw. auch erhöhtes Risiko aufgrund einer Blockrandomisierung bei einem unverblindeten Studiendesign. Die Studie von Kujach et al. 2020 wurde mit erhöhtem Verzerrungsrisiko aufgrund des nicht-randomisierten Studiendesigns sowie unklares Verzerrungspotential bei der Kategorie Verblindung von Personal und Probanden wegen der einfachen Verblindung bewertet. In den Studien von Laaksi et al. 2010 sowie Osancevic et al. 2016 wurde eine sehr hohe Abbruchquote ohne nähere Informationen berichtet, die ein hohes Verzerrungsrisiko beinhalteten. Das erhöhte Verzerrungsrisiko wurde in der Studie von Nygaard et al. 2014 zuerkannt, da die Datenanalyse als unverblindet beschrieben wurde.

Die Bewertung der Robustheit der Studienergebnisse erfolgte nach den Evidenzgradkriterien des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 und sind ebenso in Abbildung 12 dargestellt. Randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien sind grundsätzlich in der nach Evidenzgrad aufsteigenden 5-stufigen Skala auf Stufe 2 kategorisiert, nicht randomisierte, kontrollierte Studien auf Stufe 3. Die Stufe kann aufgrund der Qualität der Studie, der Ungenauigkeit, der Indirektheit (PICO der Studie stimmt nicht mit dem PICO der Fragen überein), aufgrund von Inkonsistenzen zwischen den Studien oder aufgrund einer sehr geringen absoluten Effektgröße herabgestuft werden oder weil die absolute Effektgröße sehr gering ist; eine Höherstufung ist möglich, wenn eine große oder sehr große Effektgröße vorhanden ist (OCEBM Levels of Evidence Working Group, 2011). Die 49 eingeschlossenen Studien wurden alle mit dem Evidenzgrad der Stufen 2 oder 3 bewertet, von denen 27 der Studien mit Stufe 2 und 22 Studien mit Stufe 3 bewertet wurden anhand der vorgenannten Kriterien. Hierunter fiel, neben dem zuvor Benannten auch die Bewertung von Abbruchquoten

(<20% und >20%), die Auswirkungen hinsichtlich der Konsistenz der Studien und auch auf Effektgrößen haben.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias	Oxford 2011 Level of evidence
Agergaard 2015	+	?	+	+	+	?	+	2
Andersen 2008	+	+	+	?	+	?	+	3
Bischoff-Ferrari 2020	+	+	+	+	+	?	+	2
Bolton-Smith 2007	+	+	+	+	+	?	+	2
Brazier 2005	+	+	?	?	+	?	+	3
Cashman 2008	+	+	+	+	+	?	+	2
Cashman 2009	+	+	+	+	+	?	+	2
Cashman 2012	+	+	+	+	+	?	+	2
Cashman 2014	+	+	+	+	+	?	+	2
Cefalo 2018	+	+	+	+	+	?	+	3
Chel 2008	+	?	?	?	+	?	-	3
Close 2013	+	+	+	+	+	?	+	3
Goncalves-Mendes 2019	+	+	+	+	+	?	+	3
Grimnes 2011	+	+	+	+	+	?	+	2
He 2016	+	+	?	?	+	?	+	3
Heikkinen 1998	+	?	?	?	+	?	-	3
Holmlund-Suila 2016	?	+	?	?	+	?	+	3
Itkonen 2016	?	?	?	?	+	?	+	3
Jastrzebski 2016	?	+	?	?	+	?	+	3
Kashi 2021	+	+	+	+	+	?	+	3
Kasprówicz 2020	?	?	+	?	+	?	+	3
Kjaergaard 2012	+	+	+	?	+	?	+	2
Knutsen 2014	+	+	+	+	+	?	+	2
Kubiak 2018	+	+	+	+	+	?	+	2
Kujach 2020	-	+	?	?	?	?	-	3
Laaksi 2010	+	+	+	+	-	?	+	3

Lehmann 2015	+	+	+	+	+	?	+	2
Lerchbaum 2017	+	+	+	+	+	?	+	2
Lerchbaum 2019	+	+	+	+	+	?	+	2
Lithgow 2018	+	+	+	+	+	?	+	2
Maboshe 2021	+	+	+	+	+	?	+	2
Martineau 2015	+	+	+	+	+	?	+	2
Mielgo-Ayuso 2018	+	+	+	+	+	?	+	2
Nygaard 2014	+	+	+	-	+	?	+	2
O'Sullivan 2011	+	+	+	+	+	?	+	2
Ooms 1995	+	+	+	+	+	?	+	3
Osmanovic 2016	?	+	?	?	-	?	+	3
Priettl 2014	+	+	+	+	+	?	+	2
Sneve 2008	?	+	+	+	+	?	+	3
Trummer 2020	+	+	+	+	+	?	+	2
Urbain 2011	+	+	-	-	+	?	+	3
Vaes 2018	+	+	+	+	+	?	+	2
Välimäki 2016	?	?	?	?	?	?	+	3
Viljakainen 2009	?	?	?	?	+	?	+	3
Wamberg 2013	+	+	+	+	+	?	+	3
Wood 2012	+	+	+	+	+	?	+	2
Wyon 2016	+	+	+	+	+	?	+	2
Wyon 2021	+	+	+	+	+	?	+	2
Zittermann 2009	+	+	+	+	+	?	+	2

**Abbildung 12: Bewertung des Verzerrungspotentials der Studien sowie deren Robustheit**

#### 4.4 META-ANALYSE

Das primäre Ziel der Meta-Analyse war die Untersuchung des Effekts des oral supplementierten Vitamin D gegenüber Placebo im gesunden, europäischen Bevölkerungskollektiv der eingeschlossenen Studien, um aus diesen Ergebnissen Vitamin D-Dosis-Supplement-Empfehlungen für einen ausreichenden Vitamin D-Status für bestimmte Populationen abzuleiten.

Die 49 interventionellen und placebokontrollierten Studien enthielten insgesamt 73 Vitamin D-Studienarme, die in die Meta-Analyse eingeschlossen wurden. 48 Studien davon waren RCT sowie eine CT. Die Studien wurden im Zeitraum von 1995 bis 2021 publiziert und umfassen somit einen Forschungszeitraum von 26 Jahren. Alle Studien wurden in Europa durchgeführt. 22 Studien wurden in der in Kapitel 3.5 dargelegten Definition nach in nördlichen Breitengraden, 24 in mittleren Breitengraden sowie 3 in südlichen Breitengraden durchgeführt.

Alle Studien verglichen eine orale Form von Vitamin D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> oder 25(OH)D mit einem Placebo enthaltenden Kontrollarm. Geschlechterspezifische Studien(-arme) gab es in 22 Studien bzw. 31 Studienarme, die im Rahmen einer Subgruppenanalyse untersucht wurden.

Neben denen in Kapitel 3.5 dargestellten Subgruppeneinteilungen (Alter, Dosis, Breitengrad, Baseline 25(OH)D-Konzentration) und einer geschlechterspezifischen Subgruppenanalyse, wurden zudem noch diejenigen Studien separat analysiert, die eine zusätzliche Calcium-Gabe beinhaltete gegenüber keiner zusätzlichen Calcium-Gabe sowie eine Subgruppe mit ethnischen Minderheiten als Studienteilnehmende.

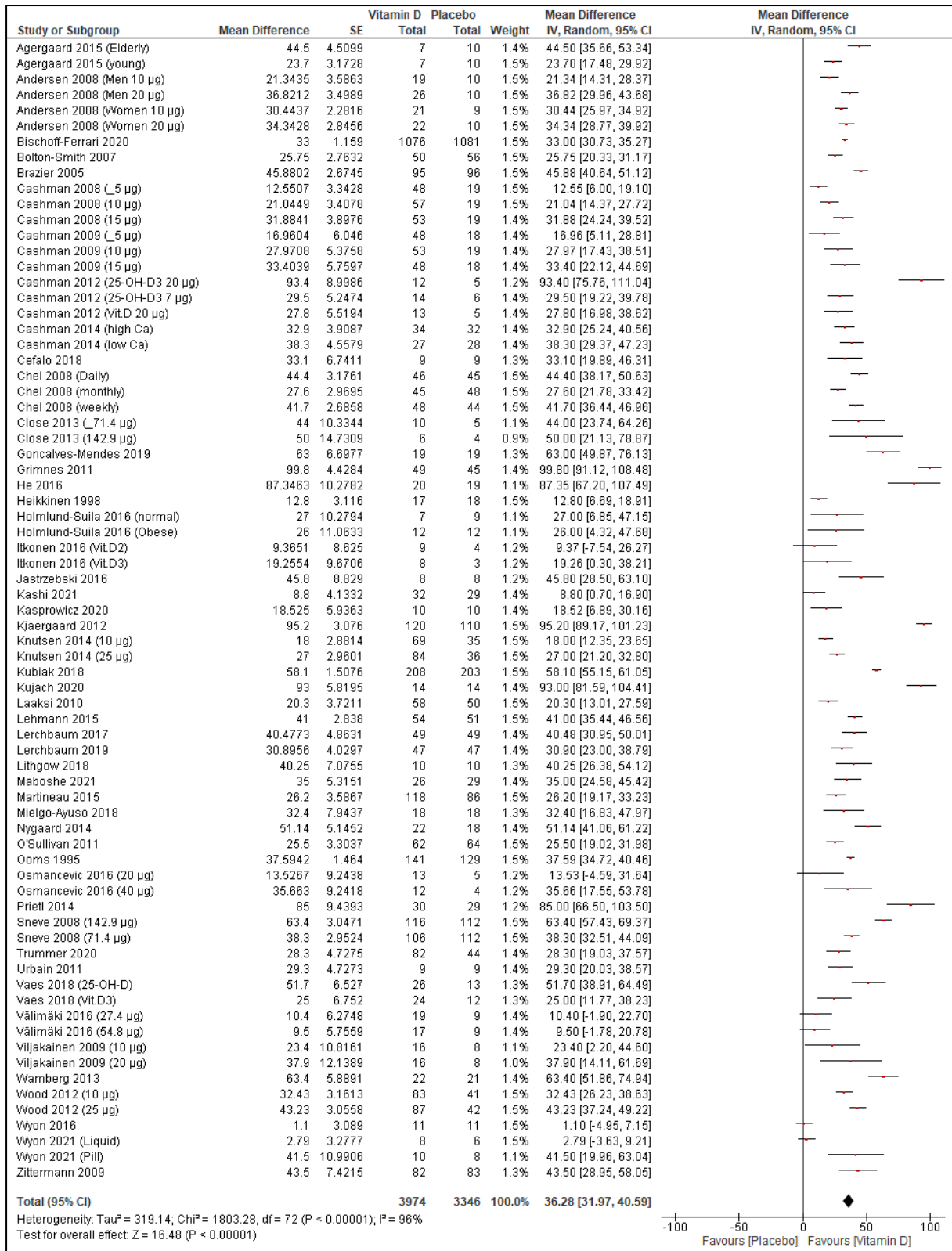
Es wurden 7320 auswertbare Probanden in diese primäre Meta-Analyse eingeschlossen und ausgewertet, davon 3974 mit Vitamin D-Intervention und 3346 Teilnehmer in Placeboarmen. Das mittlere Alter der Vitamin D-Gruppen lag bei 46,8 Jahren (Spannweite 63,9) sowie bei 44,8 Jahren (Spannweite 64,2) in der Placebogruppe. Das Verhältnis Frauen zu Männer betrug über alle Studien(-arme) hinweg sowohl in der Vitamin D-Gruppe als auch in der Placebogruppe 61% zu 39%. Die mittlere Dauer der Vitamin D- oder Placebo-Intervention betrug 136,78 Tage (Spannweite 1088 Tage). In der Vitamin D-Gruppe betrug die mittlere gewichtete Baseline 25(OH)D-Konzentration 33,01 nmol/L und in der Placebogruppe 33,84 nmol/L. Die mittlere gewichtete Dosis lag bei 35,64 µg/d Vitamin D. Der verhältnismäßige Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D betrug 1,77 nmol/L.

Die Darstellung des Forest Plot in Abbildung 13 zeigt den Vergleich des gewichteten mittleren Effekts der Intervention mit Vitamin D gegenüber Placebo auf die 25(OH)D-Serumkonzentration in den eingeschlossenen Studien(-armen) in nmol/L. Der gepoolte Effektschätzer der WMD (als „Diamant“ ♦ im Forest Plot dargestellt) lag bei 36,28 nmol/L (95% CI 31,97, 40,59,  $p < 0,00001$ ). Der 25(OH)D-Serumspiegel stieg absolut in der Vitamin D-Gruppe gegenüber Placebo signifikant im Mittel um 36,28 nmol/L an. Lediglich die Studien(-arme) von Itkonen 2016 Vit.D2, Osmancevic 20 µg, Välimäki 27,4 µg und 54,8 µg, Wyon 2016 sowie Wyon 2021 Liquid überschritten mit ihrem Konfidenzintervall die „Keine-Effekt-Linie“. In diesen Studien(-armen) gab es also keinen statistisch signifikanten Effekt von Vitamin D gegenüber Placebo auf die 25(OH)D-Serumkonzentration in der hier durchgeführten Analyse.

Der Heterogenitätstest war signifikant ( $\text{Chi}^2 = 1803,28$ ,  $p < 0,00001$ ) und die Heterogenität war mit einem  $I^2$ -Wert von 96% als beträchtlich zu quantifizieren. Diese Variabilität der Studienergebnisse beruhte demnach zu einem beträchtlichem Maße auf methodischen Unterschieden zwischen den Studien.



– Ergebnisse –



**Abbildung 13: Forest Plot der Meta-Analyse aller eingeschlossenen Studienarme**

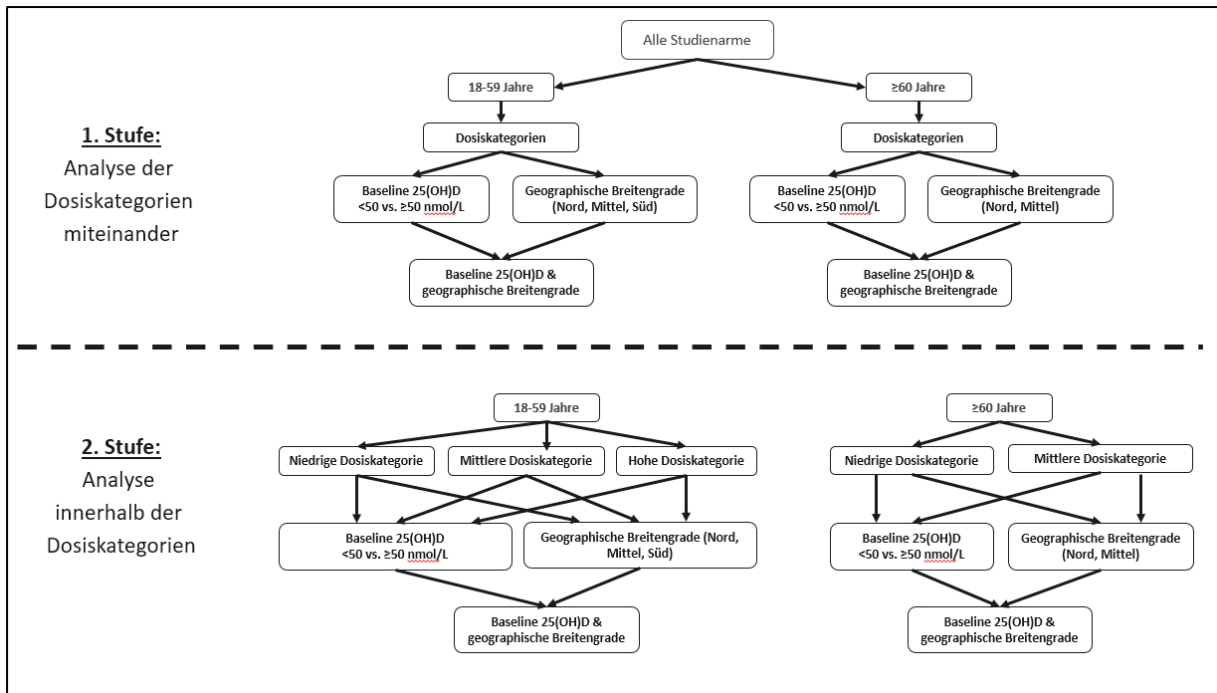
Zur Überprüfung des Einflusses einer Publikationsverzerrung („Publikationsbias“), dem Risiko der Nichtveröffentlichung negativer Ergebnisse, auf die Validität des Effektschätzers wurde ein

Funnel Plot („Trichterdiagramm“) erstellt. Der Funnel Plot trägt auf der X-Achse die Effektstärke in nmol/L in den Studien(-armen) auf und auf der Y-Achse den jeweiligen Standardfehler des Effektschätzers der Studien(-arme). Jede Studie wird als Punkt dargestellt. Zur Überprüfung einer möglichen Publikationsverzerrung wurde einerseits der Funnel Plot optisch begutachtet sowie statistisch mittels des Egger's Tests auf signifikante Verzerrung analysiert. Der Funnel Plot im Anhang in Abbildung 37 zeigte optisch eine leicht asymmetrische Verteilung der Publikationen. Diese war nach dem Egger's Test mit einem p-Wert von 0,189 hingegen nicht signifikant. Einen signifikanten Einfluss auf die Validität des Effektschätzers dieser Meta-Analyse durch eine Publikationsverzerrung war nicht gegeben.

#### 4.5 SUBGRUPPENANALYSEN

Um einerseits aus diesen Ergebnissen Signale zum unterschiedlichen verhältnismäßigen und absoluten Serumanstieg in bestimmten Populationen zu identifizieren, wurden bestimmte Subgruppen analysiert, das zugleich auch der Untersuchung der beträchtlichen Heterogenität der Studien diene. Hierfür wurden prädefinierte Subgruppen nach Altersgruppen (18-59 und  $\geq 60$  Jahre) unterteilt und diese dann weiter subgruppiert nach Tagesdosis (niedrig, mittel und hoch), geographischer Breitengrad (Nord, Mittel, Süd) sowie Vitamin D-Status zu Studienbeginn ( $< 50$  nmol/L,  $\geq 50$  nmol/L), vgl. Kapitel 3.5. Die Diskriminierung erfolgte zunächst nach Alter. Bei zunehmendem Alter halten sich ältere Personen weniger im Freien in der Sonne auf, die Haut wird dünner, was die Fähigkeit verringert, 7-DHC zu bilden und dies führt häufig zu Vitamin D-Mangel (Gröber, Holick, 2020; Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin, Calcium, 2011; Meehan, Penckofer, 2014).

Die Subgruppenanalysen erfolgten mehrstufig. Zunächst wurden die Subgruppen der unterschiedlichen Dosiskategorien miteinander verglichen, um Dosis-Response-Effekte zu identifizieren. In einem weiteren Schritt wurden dann innerhalb der jeweiligen Dosiskategorien die weiteren Subgruppenanalysen entsprechend durchgeführt. Abbildung 14 zeigt die schematische Darstellung der Subgruppenanalysen.



**Abbildung 14:** Schematische Darstellung der Subgruppenanalysen

Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenunterteilung nach Alter sowie Dosiskategorie nebst gewichtetem Mittelwert der Dosis in  $\mu\text{g}/\text{d}$ , Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration, WMD gegenüber Placebo als auch den Serumanstieg in  $\text{nmol}/\text{L}$  je  $2,5 \mu\text{g}/\text{d}$  ( $\sim 100 \text{ IE}/\text{d}$ ) Vitamin D. Die Berechnung des Serumanstiegs erfolgte nach der gleichen Formel, die u.a. Mo und Kollegen (Mo et al., 2019) bereits verwendeten, vgl. Kapitel 3.5. Dies ergab einen höheren verhältnismäßigen Serumanstieg in  $\text{nmol}/\text{L}$  je  $2,5 \mu\text{g}/\text{d}$  Vitamin D bei der Population  $\geq 60$  Jahre gegenüber den 18-59-Jährigen, der sich in beiden Alterspopulationen mit zunehmender Dosiskategorie verringerte. Besonders ausgeprägt waren die verhältnismäßigen Serumanstiege als auch die Unterschiede der Alterspopulation in der niedrigen Dosiskategorie. Insgesamt zeigte sich ein höherer verhältnismäßiger 25(OH)D-Serumanstieg je  $2,5 \mu\text{g}/\text{d}$  Vitamin D jeweils abhängig vom Baseline-Status. Dieser fiel höher bei  $< 50 \text{ nmol}/\text{L}$  als  $\geq 50 \text{ nmol}/\text{L}$  aus. Auch hier war der Unterschied in der Population  $\geq 60$  Jahre stärker ausgeprägt, als in der Population 18-59 Jahren.

**Tabelle 5: Charakteristika unterschiedlicher Populationen nach Alter und Dosiskategorie/Baseline 25(OH)D**

Alterskategorie	Dosis-kategorie / Baseline 25(OH)D	Studien- arme, N	Dosis, µg/d*	Vitamin D- Gruppe, N	Baseline 25(OH)D, nmol/L*	WMD in nmol/L	Serumanstieg in nmol/L je 2,5 µg/d Vit.D.†
18-59 Jahre	Niedrig	25	15,23	810	43,79	27,53	3,31
	Mittel	9	63,21	332	50,75	32,44	1,49
	Hoch	20	142,90	782	43,57	51,63	0,91
	<50 nmol/L	31	75,86	1035	33,05	39,00	1,35
	≥50 nmol/L	23	60,65	889	61,05	34,69	1,07
≥60 Jahre	Niedrig	14	13,94	813	37,90	33,92	5,68
	Mittel	4	50,54	1218	57,54	29,00	1,63
	Hoch	1	166,67	19	51,75	-	0,89
	<50 nmol/L	10	17,84	713	29,50	37,66	5,77
	≥50 nmol/L	9	41,54	1337	59,27	29,41	1,35

\*: Gewichteter Mittelwert (WM) ist das Produkt aus prozentualer Gewichtung der Studien und entsprechendem Parameter  
† Anstieg 25(OH)D in nmol/L je 2,5µg/d (100 IE/d) wurde wie folgt berechnet: [(Erreichte WM 25(OH)D-Konzentration – Baseline WM 25(OH)D-Konzentration)/Vitamin D Dosis µg/d] × 2,5

Fast alle im Folgenden analysierten Vitamin D-Subgruppen zeigten für sich, jeweils gegenüber Placebo, einen signifikanten Anstieg der absoluten 25(OH)D-Serumkonzentration. Wie beschrieben, dienen die Subgruppenanalysen der weitergehenden Untersuchung der Heterogenität sowie der Identifikation von Effektivitätsunterschieden in bestimmten Subgruppen zueinander.

#### 4.5.1 SUBGRUPPENANALYSE ALTERSGRUPPE 18-59 JAHRE

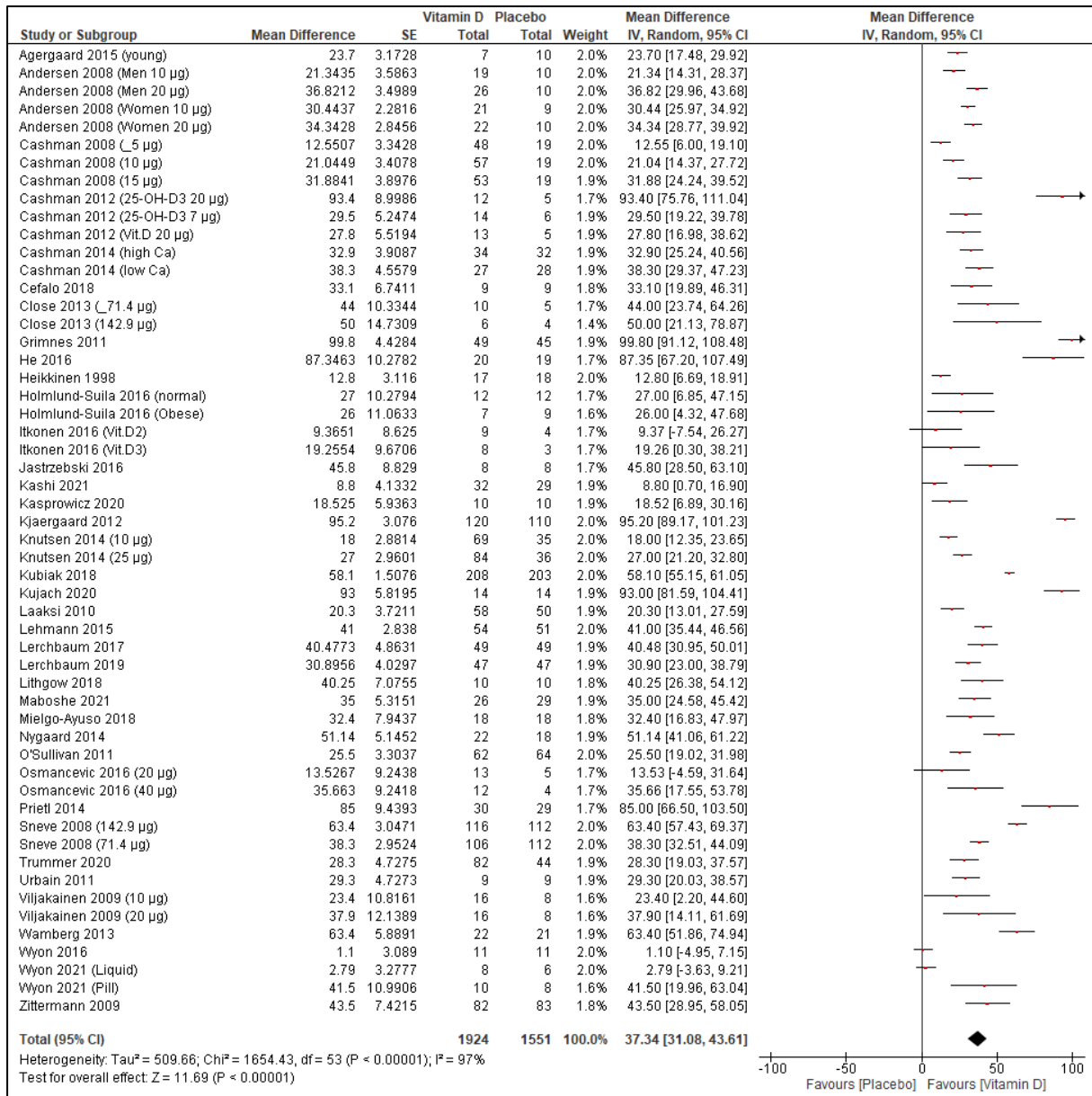
Wie in Abbildung 14 schematisch gezeigt, wurden in den folgenden Subgruppenanalyse jeweils der mittlere gewichtete Serumanstieg der Vitamin D-Intervention im Vergleich zu Placebo gegenübergestellt. Zunächst wurde die Gesamtpopulation der 18-59-Jährigen untersucht und diese dann anschließend noch subgruppiert nach Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration (<50 vs. ≥50 nmol/L). Die Bildung dieser und der weiteren Subgruppen diente der Untersuchung sowohl auf Unterschiede im verhältnismäßigen und absoluten 25(OH)D-Serumanstieg als auch der Untersuchung der Heterogenität. In den hierauf folgenden Kapiteln (4.5.1.1.1, 4.5.1.1.2, 4.5.1.1.3 und 4.5.1.1.4) wurde dann der jeweilige Serumanstieg der Vitamin D Intervention gegenüber Placebo der spezifizierten Dosiskategorien (niedrig, mittel und hoch) miteinander verglichen und in weitergehenden Untersuchungen jeweils noch zusätzlich subgruppiert nach Baseline 25(OH)D und geographischen Breitengraden. Zusätzlich wurde auch eine Subgruppe ethnischer Minderheiten separat untersucht.

In den dann folgenden Kapiteln 4.5.1.2, 4.5.1.3, 4.5.1.4 und 4.5.1.5 wurden weitere Analysen innerhalb der jeweiligen Dosiskategorien (niedrig, mittel und hoch) durchgeführt, die dann jeweils auch weiter subgruppiert und untersucht wurden nach Baseline 25(OH)D-

Serumkonzentration sowie geographischen Breitengraden. Auch diese Subgruppierungen dienten der Untersuchung der Heterogenität einerseits als auch der Untersuchung von Unterschieden im verhältnismäßigen und absoluten 25(OH)D-Serumanstieg der verschiedenen Subgruppen.

Die Gesamtpopulation der 18-59-Jährigen beinhaltete 54 Studienarme mit 1924 Probanden in der Vitamin D-Gruppe sowie 1551 Probanden in der Placebogruppe. Das mittlere Alter der Vitamin D-Gruppe lag bei 36,7 Jahren (Spannweite 36,6) sowie bei 37,5 Jahren (Spannweite 44,2) in der Placebogruppe. Das Verhältnis Frauen zu Männer bei den 18-59-Jährigen betrug in der Vitamin D-Gruppe 55% zu 45% und in der Placebogruppe 54% zu 46%. In der Vitamin D-Gruppe betrug die mittlere gewichtete Baseline 25(OH)D-Konzentration 44,98 nmol/L und die mittlere gewichtete Dosis 70,04 µg/d Vitamin D. Der verhältnismäßige Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D betrug 1,25 nmol/L. Der Forest Plot in Abbildung 15 zeigt einen signifikanten, mittleren Anstieg des 25(OH)D-Serumspiegel von 37,34 (95% CI 31,08, 43,61;  $p < 0,00001$ ) der Vitamin D-Gruppe gegenüber Placebo in der Population 18-59 Jahre. Die Heterogenität war statistisch signifikant ( $p < 0,00001$ ) und nach  $I^2$  mit 97% als beträchtlich zu quantifizieren.

– Ergebnisse –



**Abbildung 15: Forest Plot aller Studien der Altersgruppe 18-59 Jahre**

Der Funnel Plot zeigte optisch eine asymmetrische Verteilung, die jedoch mit einem p-Wert von 0,244 im Egger's Test keine signifikante Publikationsverzerrung zeigte, um eine relevante Auswirkung auf die Validität des Effektschätzers zu haben (im Anhang: Abbildung 38).

Die Subgruppenunterteilung der Studien der Altersgruppe 18-59 Jahren nach Baseline 25(OH)D-Konzentration <50 oder ≥50 nmol/L zeigte zwischen diesen Subgruppen weder einen unterschiedlichen Effekt im absoluten Serumanstieg zueinander (p=0,46) noch Signale in der Heterogenität (im Anhang: Tabelle 11). Unterschiede in den Charakteristika der Subgruppen zeigte sich, neben der Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration (<50 nmol/L: 33,05 nmol/L vs. ≥50 nmol/L: 61,05 nmol/L), in der Vitamin D-Dosis (75,86 µg/d vs. 60,65) und im

verhältnismäßigen 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D (1,35 nmol/L vs. 1,07 nmol/L), vgl. Tabelle 5.

Die Publikationsverzerrung wurde für beide Subgruppen erstellt, optisch begutachtet und mit dem Egger's Test analysiert (im Anhang: Abbildung 39 und Abbildung 40). Die Funnel Plots waren leicht asymmetrisch, jedoch gab es keine signifikante Publikationsverzerrung ( $p=0,461$  bzw.  $p=0,171$ ).

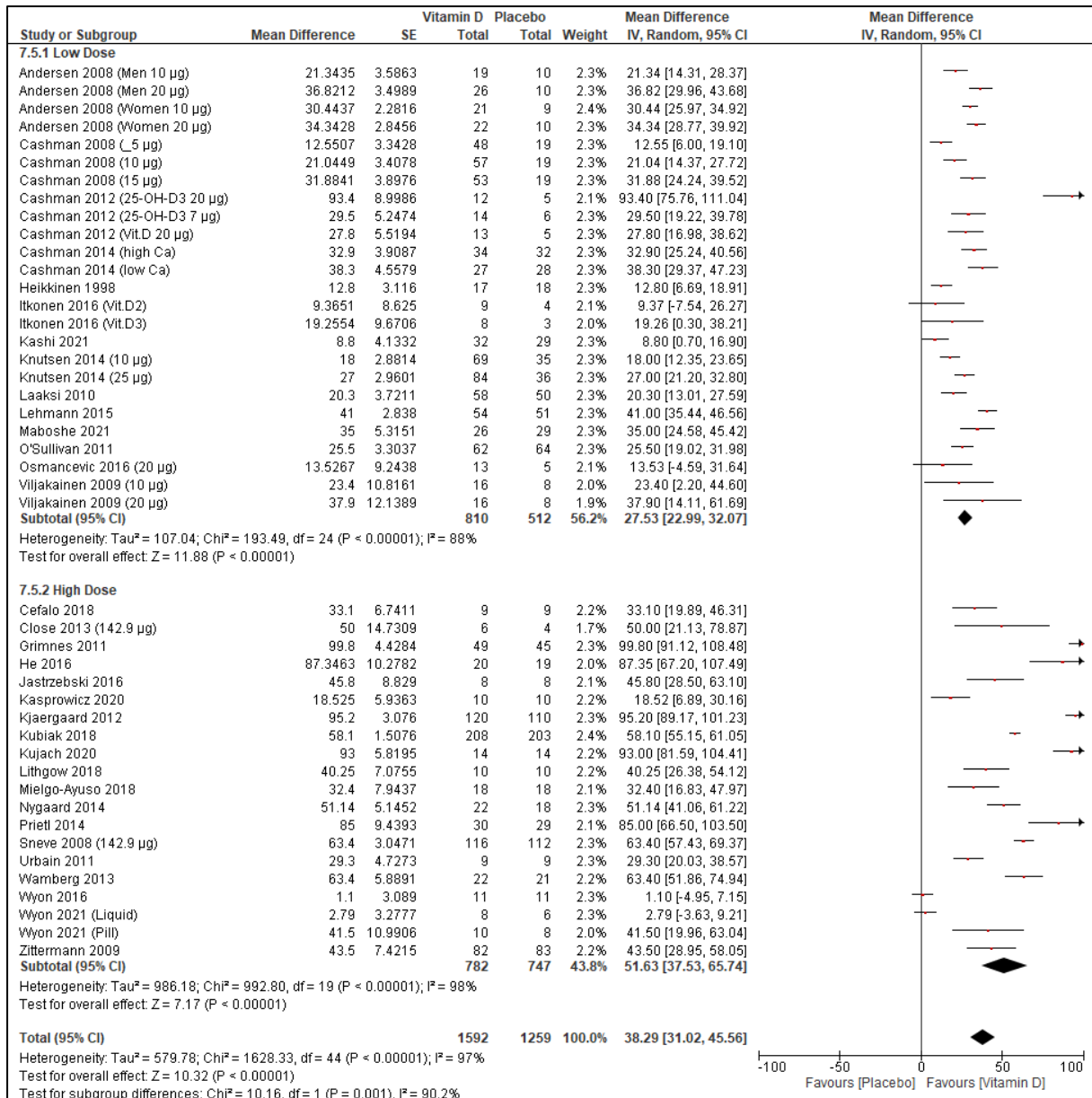
#### 4.5.1.1 SUBGRUPPENANALYSE DER UNTERSCHIEDLICHEN DOSISKATEGORIEN

Wie in Tabelle 5 gezeigt, war der 25(OH)D-Serumanstieg im Verhältnis zur Vitamin D-Dosis in der niedrigen Dosiskategorie stärker im Vergleich zu den anderen beiden Dosiskategorien. Der verhältnismäßige Anstieg der 25(OH)D-Serumkonzentration je 2,5µg/d Vitamin D lag bei 3,31 nmol/L in der niedrigen, 1,49 nmol/L in der mittleren sowie 0,91 nmol/L in der hohen Dosiskategorie.

Die niedrige Dosiskategorie umfasste 810 Probanden in 25 Studien(-armen) mit einer mittleren Dosis von 15,23 µg/d Vitamin D, in der mittleren Dosiskategorie 332 Probanden in 9 Studien(-armen) mit 63,21 µg/d Vitamin D-Dosis im Mittel sowie 782 Probanden in 20 Studien(-armen) mit einer mittleren Dosis von 142,90 µg/d Vitamin D in der hohen Dosiskategorie. Die mittlere Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration lag bei 43,79, 50,75 und 43,57 nmol/L in der niedrigen, mittleren und hohen Dosiskategorie (Tabelle 5).

Es zeigten sich dosisbedingte Unterschiede im absoluten Anstieg des 25(OH)D-Serumspiegel. Die mittlere Dosiskategorie zeigte im Vergleich zur niedrigen Dosiskategorie keinen signifikant höheren absoluten 25(OH)D-Serumanstieg der Vitamin D-Intervention gegenüber Placebo ( $p=0,16$ ), vgl. im Anhang: Abbildung 41. Hingegen stieg in der hohen Dosiskategorie die absolute 25(OH)D-Serumkonzentration des Vitamin D vs. Placebo mit 51,63 nmol/L (95% CI 37,53, 65,74) signifikant höher an gegenüber den beiden Subgruppen der niedrigen Dosiskategorie [27,63 nmol/L (95% CI 22,99, 32,07);  $p=0,001$ ] als auch der mittleren Dosiskategorie [32,44 nmol/L (95% CI 27,29, 37,58);  $p=0,01$ ] (vgl. Abbildung 16 und Abbildung 17).

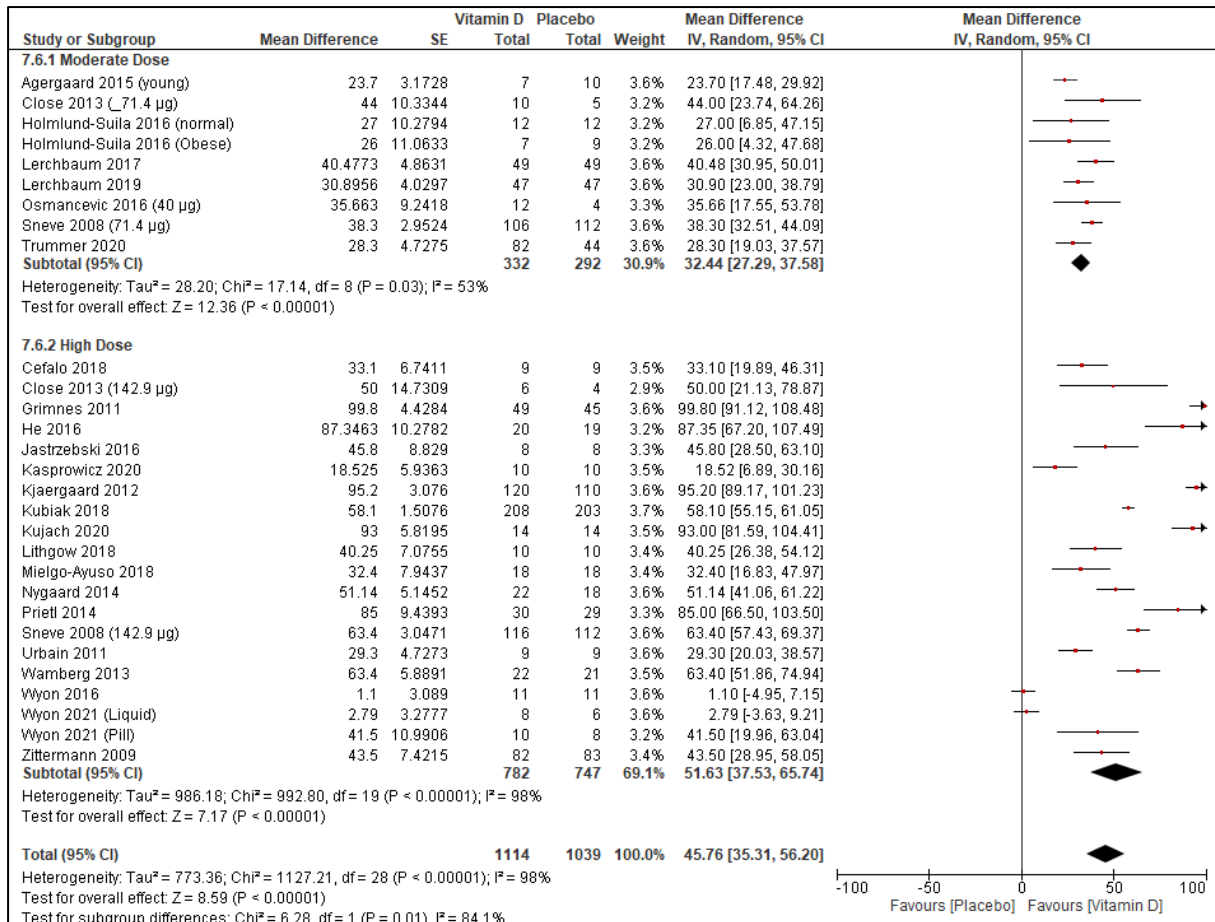
– Ergebnisse –



**Abbildung 16: Forest Plot niedrige vs. hohe Dosis bei 18-59-Jährigen**



– Ergebnisse –



**Abbildung 17: Forest Plot mittlere vs. hohe Dosis bei 18-59-Jährigen**

Die Heterogenität der Subgruppen der niedrigen und hohen Dosis war signifikant (jeweils  $p < 0,00001$ ) und beträchtlich ( $I^2 = 88\%$  und  $I^2 = 98\%$ ). Ein Trend zu mäßig bis erheblich quantifizierter Heterogenität zeigte sich in der mittleren Dosiskategorie ( $I^2 = 53\%$ ), wenngleich diese in der Subgruppe dennoch statistisch signifikant war ( $p = 0,03$ ).

Wie in Kapitel 3.5 dargestellt, wurden Funnel Plot und Egger's Test lediglich durchgeführt, wenn die Mindestanzahl der Studien  $\geq 10$  beträgt. Die Funnel Plots für die Subgruppe der geringen Dosis (vgl. im Anhang: Abbildung 42) sowie der hohen Dosis (vgl. im Anhang: Abbildung 43) waren optisch leicht asymmetrisch, jedoch in beiden Fällen nicht statistisch signifikant ( $p = 0,304$  bzw.  $p = 0,766$ ).

#### 4.5.1.1.1 <50 NMOL/L BASELINE +/- NÖRDLICHE BREITENGRAD

Es zeigte sich insgesamt mit steigender Dosiskategorie ein jeweils geringerer Anstieg des verhältnismäßigen 25(OH)D-Serumspiegel je 2,5  $\mu\text{g}/\text{d}$  Vitamin D in diesen Subgruppen. Die Baseline 25(OH)D-Werte waren in der niedrigen Dosiskategorie stets am geringsten und in der mittleren Dosiskategorie stets am höchsten ausgeprägt. Die Dosis der mittleren gegenüber der niedrigen Dosiskategorie entsprach dem 3-fachen, der der hohen gegenüber der niedrigen

Dosiskategorie dem 8 bis 9-fachen sowie der hohen gegenüber der mittleren Dosiskategorie dem 2- bis 3-fachen (vgl. im Anhang: Tabelle 12).

Der stärkere absolute 25(OH)D-Serumanstieg der hohen Dosiskategorie zeigte sich im Vergleich zur niedrigen und mittleren Dosiskategorie zudem sowohl in der Subgruppe der Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration <50 nmol/L als auch in der Subgruppe der nördlichen Breitengrade gesamt und zusätzlicher Baseline <50 nmol/L 25(OH)D-Serumkonzentration (Tabelle 6). Es wurde hier ebenso kein signifikanter Unterschied im absoluten Serumanstieg der jeweiligen Vitamin D-Intervention gegenüber Placebo zwischen der niedrigen und mittleren Dosiskategorie der 18-59-Jährigen festgestellt. Die Heterogenität in den Subgruppen war stets signifikant und beträchtlich. Heterogenitätssignale gab es in den – jeweils die identischen Studienarme beinhaltenden – Subgruppen der mittleren Dosiskohorte mit einer Baseline 25(OH)D-Konzentration <50 nmol/L sowie der nördlichen Breitengrade mit <50 nmol/L Baseline 25(OH)D-Konzentration. Die Heterogenität in diesen Studienarmen war nicht signifikant mit einem p-Wert von 0,47. Der I<sup>2</sup>-Wert betrug 0%, was auf eine geringe Varianz zwischen den Studien hindeutete und die Unterschiede in den Ergebnissen eher Zufallsschwankungen unterlagen (Tabelle 6).

**Tabelle 6: Analyse der Subgruppen: <50nmol/L Baseline, nördliche Breitengrade und <50 nmol/L Baseline in nördlichen Breitengraden**

Subgruppe	Studienarme (Teilnehmer I/K), N	Dosis-kateg.	WMD (95% CI) in nmol/L	p-Wert (Effekt)	Heterogenität: p-Wert und I <sup>2</sup> in %
18-59 Jahre <50nmol/L Baseline	14 (422/258)	Niedrig	29,66 (23,07, 36,25)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =91%
	3 (26/23)	Mittel	25,03 (19,36, 30,71)	p<0,00001	<b>p&lt;0,47; I<sup>2</sup>=0%</b>
	14 (582/555)	Hoch	49,91 (31,88, 67,94)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =99%
Subgruppenvergleich niedrig vs. mittel			28,32 (22,40, 34,24)	p=0,16	
<b>Subgruppenvergleich niedrig vs. hoch</b>			<b>40,09 (30,26, 49,92)</b>	<b>p=0,04</b>	
<b>Subgruppenvergleich mittel vs. hoch</b>			<b>46,21 (30,44, 61,98)</b>	<b>p=0,01</b>	
18-59 Jahre Nördliche Breitengrade	15 (436/264)	Niedrig	23,47 (18,46, 28,48)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =82%
	5 (144/147)	Mittel	30,65 (21,94, 39,37)	p<0,00001	p<0,02; I <sup>2</sup> =67%
	7 (547/519)	Hoch	67,69 (52,92, 82,47)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =97%
Subgruppenvergleich niedrig vs. mittel			25,03 (20,64, 29,43)	p=0,16	
<b>Subgruppenvergleich niedrig vs. hoch</b>			<b>37,60 (26,94, 48,27)</b>	<b>p&lt;0,00001</b>	
<b>Subgruppenvergleich mittel vs. hoch</b>			<b>52,69 (39,23, 66,14)</b>	<b>p&lt;0,0001</b>	

– Ergebnisse –

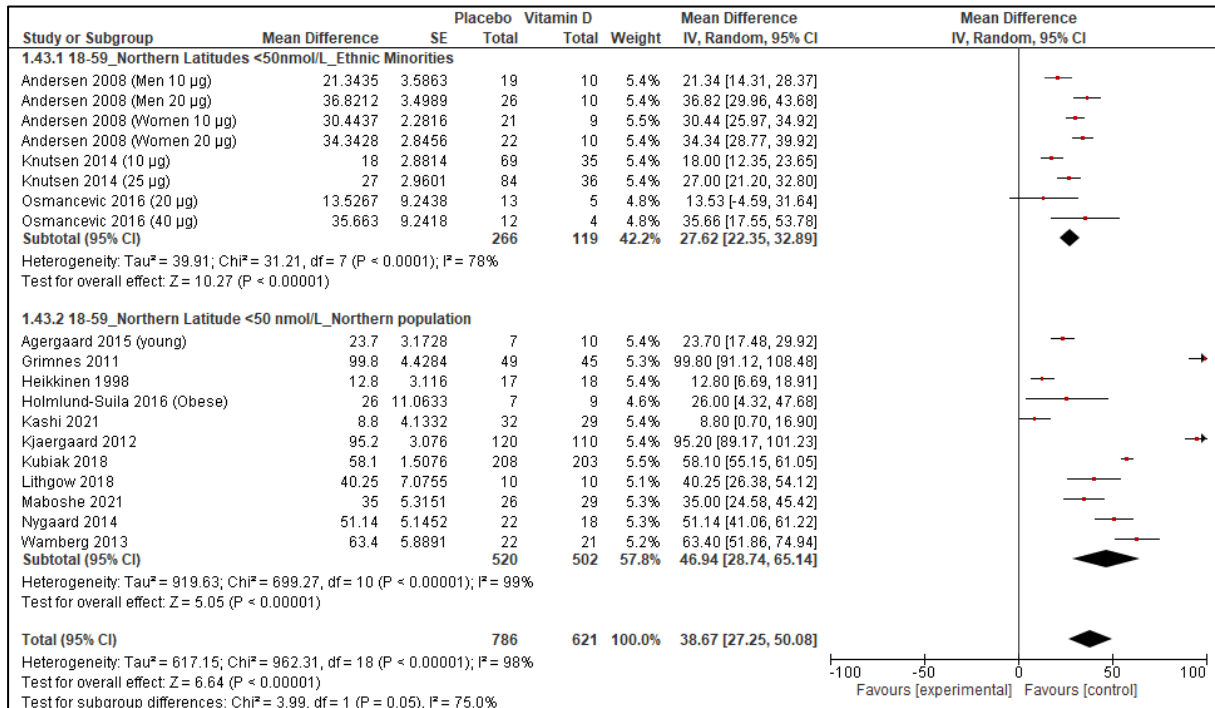
18-59 Jahre	10 (329/191)	Niedrig	24,26 (18,27, 30,26)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =87%
Nördliche Breitengrade	3 (26/23)	Mittel	25,03 (19,36, 30,71)	p<0,00001	<b>p&lt;0,47; I<sup>2</sup>=0%</b>
<50 nmol/L Baseline	6 (431/407)	Hoch	68,32 (49,81, 86,84)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =97%
Subgruppenvergleich niedrig vs. mittel			24,81 (19,72, 29,90)	p=0,85	
<b>Subgruppenvergleich niedrig vs. hoch</b>			<b>40,47 (27,78, 53,15)</b>	<b>p&lt;0,00001</b>	
<b>Subgruppenvergleich mittel vs. hoch</b>			<b>55,49 (37,88, 73,10)</b>	<b>p&lt;0,0001</b>	
Abkürzung: I/K = Intervention/Kontrolle					

Es wurden Funnel Plots erstellt und mit dem Egger's Test analysiert für die 4 Subgruppen mit einer Mindestanzahl von 10 Studienarmen (vgl. jeweils im Anhang: Abbildung 44, Abbildung 45, Abbildung 46 und Abbildung 47). Die optische Begutachtung der Funnel Plots zeigte bei allen eine leicht asymmetrische Darstellung. Allerdings war diese Asymmetrie lediglich signifikant in der Subgruppe der 18-59-Jährigen mit geringer Dosis und 25(OH)D-Baseline <50 nmol/L (p=0,046; Abbildung 44), das Auswirkungen auf den Effektschätzer der Subgruppe 18-59 Jahre mit geringer Dosis und 25(OH)D-Baseline <50 nmol/L haben könnte. Die Subgruppen 18-59-jährige Probanden mit niedriger Dosis aus nördlichen Breitengraden (p=0,641; Abbildung 46 im Anhang) und mit Baseline <50 nmol/L aus nördlichen Breitengraden (p=0,453; Abbildung 47 im Anhang) als auch für diejenigen 18-59-jährigen Probanden mit hoher Dosis und einer Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration (p=0,901; Abbildung 45 im Anhang) wiesen keine signifikante Publikationsverzerrung auf.

#### 4.5.1.1.2 ETHNISCHE MINDERHEITEN

In nördlichen Breitengraden mit Baseline <50 nmol/L beinhalteten 8 der 19 Studien(-arme) ausschließlich die Population dort lebender ethnischer Minderheiten (aus dem Mittleren Osten, Afrika, Südasien), so dass eigens hierfür eine Subgruppenanalyse durchgeführt wurde. Die Subgruppen wiesen in ihren Charakteristika die folgenden Unterschiede auf: Baseline 25(OH)D-Konzentration (ethnische Minderheiten: 20,11 vs. nordeuropäische Population: 37,60 nmol/L) und Vitamin D-Dosis (17,43 vs. 78,26 µg/d). Der verhältnismäßige Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D betrug 3,65 nmol/L in der Subgruppe der ethnischen Minderheiten sowie 1,69 nmol/L in der Gruppe der nordeuropäischen Population. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p=0,05) im absoluten 25(OH)D-Serumanstieg in nördlichen Breitengraden <50 nmol/L zwischen ethnischen Minderheiten (27,62 nmol/L, 95% CI 22,35, 32,89) und der nordeuropäischen Bevölkerung (46,94 nmol/L, 95% CI 28,74, 65,14), sondern lediglich ein numerischer Trend (Abbildung 18). Heterogenitätssignale konnten nicht identifiziert werden, da eine signifikante Heterogenität (jeweils p<0,00001) von beträchtlichem

Ausmaß ( $I^2$  78% bzw. 99%) vorhanden war, was darauf hindeutete, dass methodische Unterschiede in den Studien zu den Schwankungen in den Ergebnissen der jeweiligen Subgruppen führten.



**Abbildung 18: Forest Plot Nördliche Breitengrade <50 nmol/L ethnische Minderheiten vs. nordeuropäische Population bei 18-59-Jährigen**

Der Funnel Plot (im Anhang: Abbildung 48) für die Subgruppe der nordeuropäischen Population aus nördlichen Breitengraden mit Baseline <50 nmol/L war optisch leicht asymmetrisch, jedoch nicht statistisch signifikant ( $p=0,600$ ).

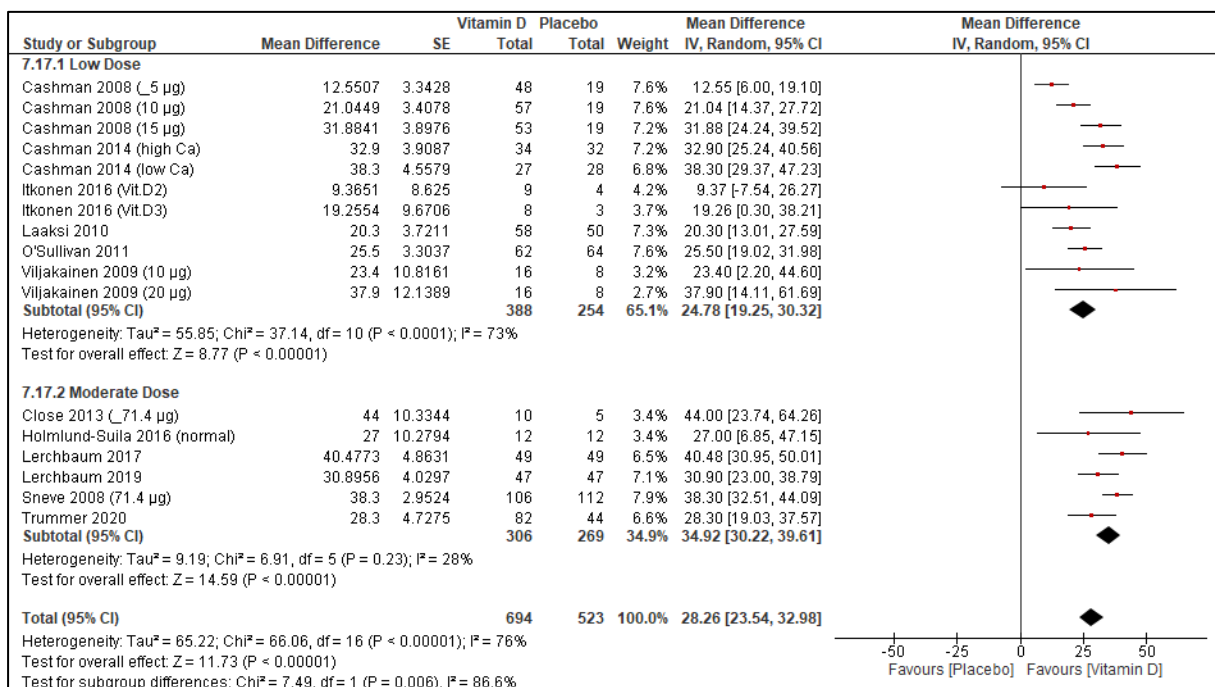
#### 4.5.1.1.3 $\geq 50$ NMOL/L BASELINE +/- NÖRDLICHE BREITENGRAD

In diesen Subgruppen zeigte sich für die Subgruppen  $\geq 50$  nmol/L zwischen niedriger und mittlerer Dosiskategorie bei 4-5-fach höherer mittlerer Dosis jeweils auch ein höherer verhältnismäßiger Anstieg der 25(OH)D-Serumspiegel je 2,5 µg/d Vitamin D. In der hohen Dosiskategorie war dieser Anstieg am geringsten ausgeprägt (vgl. im Anhang: Tabelle 13). Für die hohe Dosiskategorie  $\geq 50$  nmol/L aus nördlichen Breitengraden war lediglich eine Studie vorhanden, so dass diese nicht in die Subgruppenanalyse aufgenommen wurde.

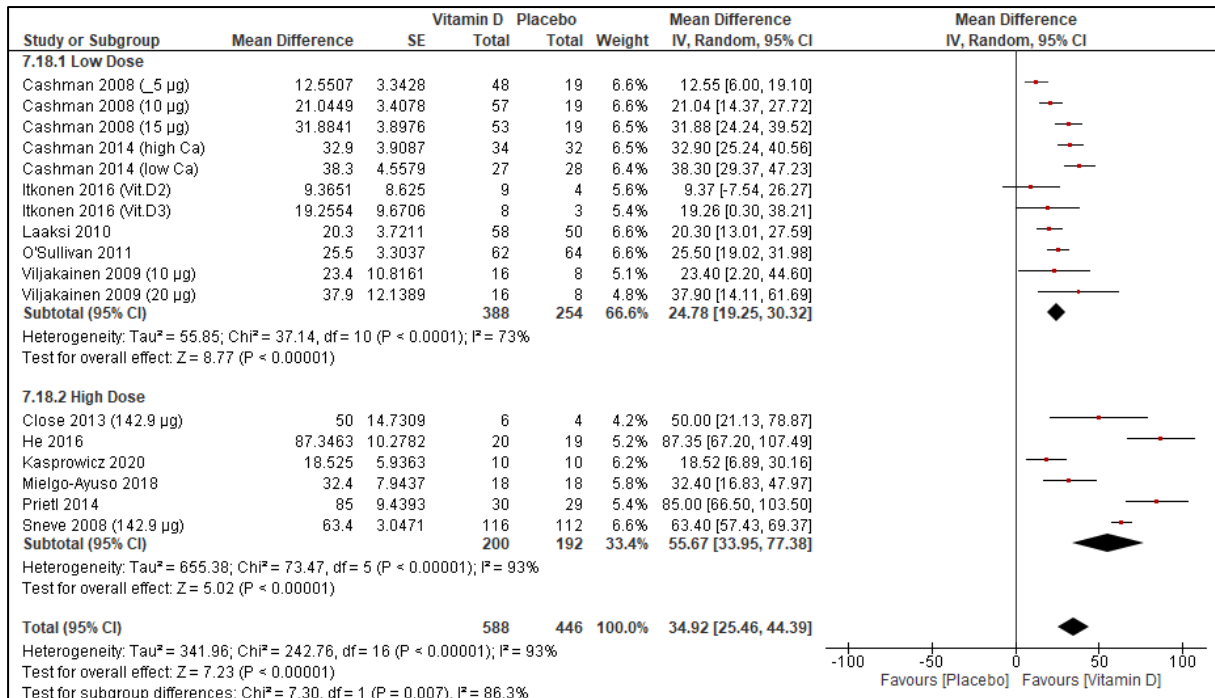
Einen statistisch signifikanten - dosisabhängigen - Unterschied im absoluten Anstieg der 25(OH)D Serumkonzentration zeigte sich in der Subgruppe der 18-59-jährigen Probanden mit einem Baseline 25(OH)D-Serumspiegel  $\geq 50$  nmol/L bereits ab der mittleren Dosiskategorie mit

34,92 nmol/L (95% CI 30,22, 39,61) gegenüber der niedrigen Dosiskategorie mit 24,78 nmol/L (95% CI 19,25, 30,32) und einem p-Wert von 0,006 (Abbildung 19). Gleichsam zeigte sich dieser signifikante Unterschied im 25(OH)D-Serumanstieg auch für die hohe Dosiskategorie [55,67 nmol/L (95% CI 33,95, 77,38)] gegenüber der niedrigen Dosiskategorie mit einem p-Wert von 0,007 (Abbildung 20). Hingegen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der mittleren und hohen Dosiskategorie ( $p=0,07$ ; siehe Anhang: Abbildung 49).

In der Subgruppe der mittleren Dosis der 18-59-jährigen Probanden mit einer 25(OH)D-Serumkonzentration zu Baseline von  $\geq 50$  nmol/L zeigte sich ein Signal in der Heterogenität. Der Heterogenität war nicht signifikant mit einem p-Wert von 0,23 und nur als gering zu quantifizieren mittels  $I^2$  mit 28% (Abbildung 19). Die Unterschiede der Studien waren damit eher zufallsbedingt.



**Abbildung 19: Forest Plot niedrige vs. mittlere Dosis bei 18-59-Jährigen mit Baseline  $\geq 50$  nmol/L 25(OH)D**

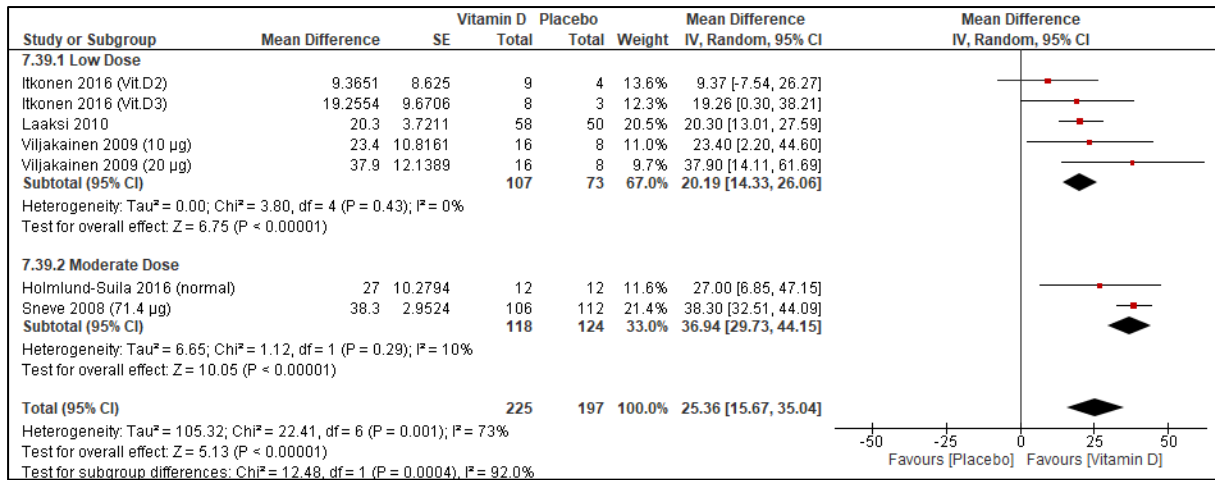


**Abbildung 20: Forest Plot niedrige vs. hohe Dosis bei 18-59-Jährigen mit Baseline  $\geq 50$  nmol/L 25(OH)D**

Der Funnel Plot wurde mangels Mindestanzahl von Studien ausschließlich für die Subgruppe der niedrigen Dosis erstellt und mit dem Egger's Test ausgewertet. Optisch zeigt Abbildung 50 im [Anhang](#) eine leichte Asymmetrie der Studienergebnisse im Funnel Plot, die jedoch statistisch nicht signifikant war ( $p=0,961$ ).

Die Subgruppe der nördlichen Breitengrade, unabhängig vom Baseline 25(OH)D-Serumspiegel, wurde bereits unter Kapitel 4.5.1.1.1 in Tabelle 6 dargestellt und zeigte den signifikanten, dosisabhängigen, absoluten 25(OH)D-Serumanstieg der hohen gegenüber der niedrigen und mittleren Dosiskategorie, hingegen keinen signifikanten Unterschied zwischen der niedrigen und mittleren Dosiskategorie.

Für die Subgruppe der 18-59-jährigen Probanden mit Baseline 25(OH)D-Konzentrationen  $\geq 50$  nmol/L aus nördlichen Breitengraden konnte lediglich ein Vergleich zwischen der niedrigen und mittleren Dosiskategorie vorgenommen werden, da in der hohen Dosiskategorie lediglich ein Studienarm der Studie von Sneve et al. 2008 für diese Subgruppenanalyse vorhanden war. Der Dosiseffekt von Vitamin D im Vergleich zu Placebo zeigte sich hier in der signifikant höheren absoluten 25(OH)D-Serumkonzentration der mittleren gegenüber der niedrigen Dosiskategorie mit einem p-Wert von 0,0004 (Abbildung 21). Sowohl in der Subgruppe mit geringer Dosis ( $n=5$  Studienarme) als auch in der mit mittlerer Dosis ( $n=2$  Studienarme) zeigte sich keine signifikante Heterogenität ( $p=0,43$  bzw.  $p=0,29$ ). Deren Quantifizierung war gering und lag mittels  $I^2$  bei 0% bzw. 10%. Die Schwankungen der Ergebnisse in den Subgruppen beruhten mehr auf Zufall, als auf methodischen Unterschieden der Studien.



**Abbildung 21: Forest Plot niedrige vs. mittlere Dosis bei 18-59-Jährigen mit Baseline  $\geq 50$  nmol/L 25(OH)D und nördliche Breitengrade**

Ein Funnel Plot sowie eine Auswertung mit dem Egger's Test fand mangels ausreichender Anzahl von Studien-(armen) nicht statt.

#### 4.5.1.1.4 MITTLERE BREITENGRAD +/- BASELINE <50 ODER $\geq 50$ NMOL/L

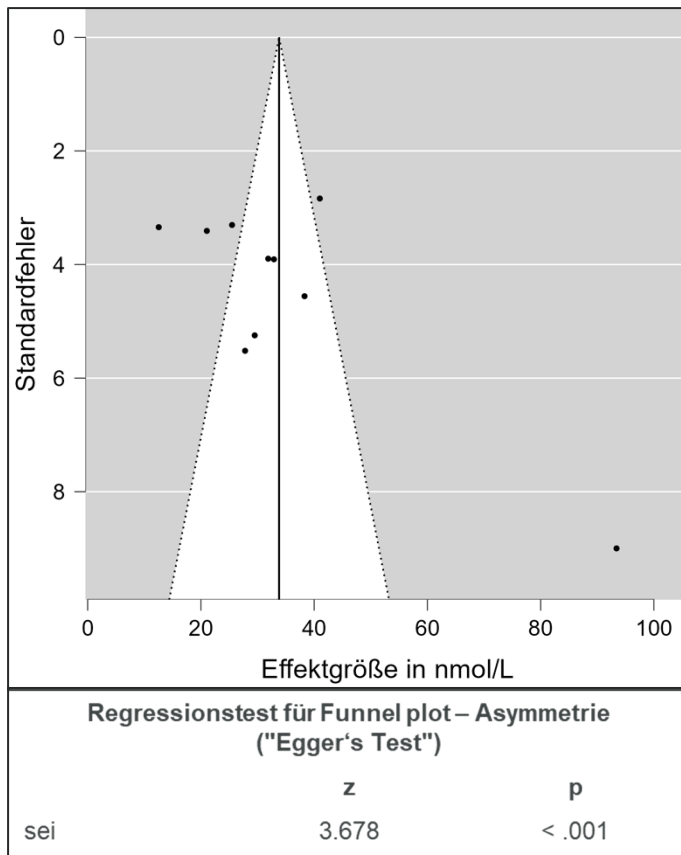
In mittleren Breitengraden zeigte sich einerseits im Vergleich der Dosiskategorien miteinander ein abfallender verhältnismäßiger 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D mit zunehmender Dosiskategorie (niedrig: 3,17 nmol/L; mittel: 1,45; hoch: 0,61). Dies ist möglicherweise beeinflusst durch die Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration und zeigte sich besonders in den Subgruppen <50 nmol/L Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration (niedrig: 6,46 nmol/L; mittel: keine Studie; hoch: 0,60) sowie in der entsprechenden Vitamin D-Dosis (niedrig: 16,69 µg/d; mittel: keine Studie; hoch: 169,75).

Weder in den Subgruppen der 18-59-Jährigen aus mittleren Breitengraden, noch in weiterer Unterteilung nach Baseline 25(OH)D-Serumkonzentrationen <50 oder  $\geq 50$  nmol/L, zeigte sich ein signifikanter absoluter 25(OH)D-Serumanstieg mit steigender Dosierung im Vergleich der drei Dosiskategorien (vgl. im Anhang: Tabelle 14). Ein Vergleich der Subgruppe der 18-59-Jährigen aus mittleren Breitengraden mit einer Baseline 25(OH)D-Konzentration <50 nmol/L war aufgrund der verfügbaren Studien-(arm)anzahl nur zwischen geringer und hoher Dosiskategorie möglich.

Heterogenitätssignale zeigten sich in den Subgruppen der 18-59-Jährigen aus mittleren Breitengraden sowie der Subgruppe mit zusätzlicher Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration  $\geq 50$  nmol/L, die die identischen Studienarme (n=4) enthielten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im 25(OH)D-Serumspiegel (p<0,19) mit einer lediglich geringen bis mäßig ausgeprägten Heterogenität (I<sup>2</sup>=36%).

Ein Funnel Plot sowie die Analyse dessen mittels Egger's Test wurde mangels Mindeststudienanzahl lediglich für die Subgruppe der 18-59-Jährigen mit niedriger Dosis aus

mittleren Breitengraden durchgeführt (Abbildung 22). Die optische Begutachtung zeigt eine Asymmetrie des Funnel Plots. Das signifikante Ergebnis des Egger's Tests ( $p < 0,01$ ), deutete auf eine starke Publikationsverzerrung hin, die auch Auswirkungen auf die Validität des Effektschätzers in dieser Subgruppe haben könnte.



**Abbildung 22:** Funnel Plot 18-59-Jährige mit niedriger Dosis aus mittleren Breitengraden (n=10)

#### 4.5.1.2 SUBGRUPPENANALYSE NIEDRIGE DOSISKATEGORIE

Wie in Abbildung 14 gezeigt, wurde in der zweiten Stufe der Analyse die Subgruppen innerhalb der jeweiligen Dosiskategorien untersucht.

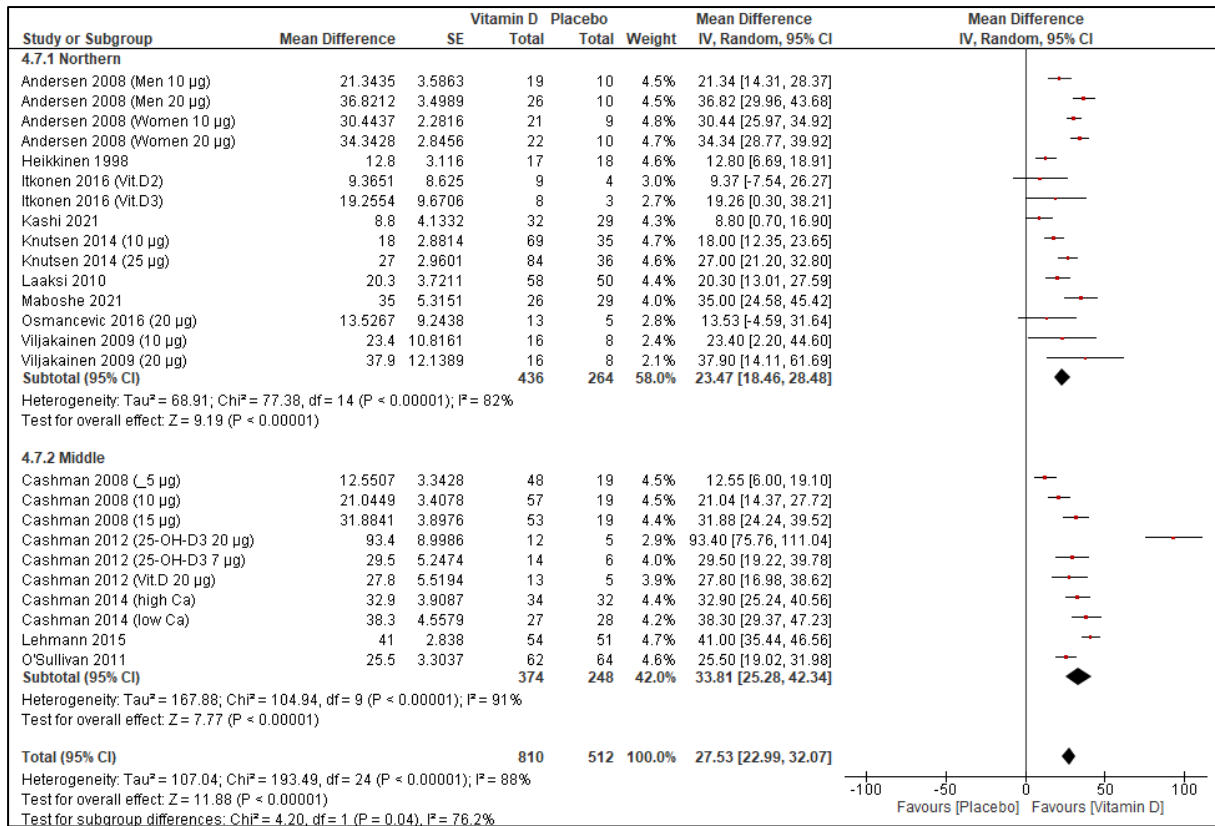
Die niedrige Dosiskategorie umfasste 25 Studien(-arme) mit insgesamt 810 Probanden in der Vitamin D-Gruppe sowie 512 Probanden in der Placebogruppe. In dieser gesamten Vitamin D-Subgruppe betrug die mittlere gewichtete Baseline 25(OH)D-Konzentration 43,79 nmol/L, die mittlere gewichtete Dosis 15,23 µg/d Vitamin D. Der verhältnismäßige Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D betrug 3,31 nmol/L (vgl. Tabelle 5). Es ergab sich weitergehend ein deutlich stärker ausgeprägter 25(OH)D-Serumanstieg im Verhältnis zur Dosis je 2,5 µg/d Vitamin D in allen Subgruppen <50 nmol/L gegenüber den ≥50 nmol/L Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration.



Es zeigte sich ein signifikanter absoluter Serumanstieg von 27,53 (95% CI 22,99, 32,07;  $p < 0,00001$ ) der Vitamin D-Gruppe gegenüber der Placebogruppe. Die Heterogenität war signifikant ( $p < 0,00001$ ) und mit  $I^2$  von 88% auch von beträchtlichem Ausmaß (vgl. Abbildung 16). Zur Untersuchung der Publikationsverzerrung wird auf die vorherigen Ausführungen in Kapitel 4.5.1.1 sowie auf Abbildung 42 im Anhang verwiesen. Innerhalb dieser Subgruppe wurden weitergehende Analysen in den Gruppen Baseline 25(OH)D-Konzentration  $< 50$  und  $\geq 50$  nmol/L sowie zu den geographischen Breitengraden (Nord und Mittel) durchgeführt, um Heterogenitäts- und Effektivitätssignale zu identifizieren. Der 25(OH)D-Serumanstieg im Verhältnis zur Vitamin D-Dosis war höher in allen Subgruppen, die einen mittleren Baseline 25(OH)D-Wert  $< 50$  nmol/L aufwiesen (vgl. im Anhang: Tabelle 15).

Einen signifikanten Unterschied im absoluten 25(OH)D-Serumanstieg in der niedrigen Dosiskategorie der 18-59-Jährigen gab es zwischen den Subgruppen nach geographischem Breitengrad. Die Subgruppen mittlere und nördliche Breitengrade wiesen eine nahezu identische Vitamin D-Dosis (15,05 bzw. 15,23  $\mu\text{g/d}$ ) auf, unterschieden sich jedoch in der Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration (55,56 bzw. 34,20 nmol/L). Der verhältnismäßige 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5  $\mu\text{g/d}$  Vitamin D lag bei 3,17 bzw. 3,55 nmol/L. Die Vitamin D-Studien(-arme) aus den mittleren Breitengraden hatten gegenüber der Vitamin D-Gruppe aus nördlichen Breitengraden einen mittleren 25(OH)D-Serumanstieg im Vergleich zu Placebo von 33,81 nmol/L (95% CI 25,28, 42,34) vs. 23,47 (95% CI 18,46, 28,48) mit einem p-Wert von 0,04, Abbildung 23. Heterogenitätssignale konnten nicht identifiziert werden, da eine signifikante Heterogenität (jeweils  $p < 0,00001$ ) von beträchtlichem Ausmaß ( $I^2 = 82\%$  bzw.  $91\%$ ) vorhanden war.

– Ergebnisse –



**Abbildung 23: Forest Plot 18-59-Jährige mit niedriger Dosis aus nördlichen vs. mittleren Breitengraden**

Die Funnel Plots dieser beiden Subgruppen wurden bereits in Kapitel 4.5.1.1.1 und 4.5.1.1.4 nebst der dazugehörigen Abbildung 22 und im Anhang Abbildung 46 analysiert und dargestellt. Lediglich für die Subgruppe der 18-59-Jährigen mit niedriger Dosis aus mittleren Breitengraden zeigte sich eine signifikante Publikationsverzerrung nach dem Egger's Test ( $p < 0,01$ ), die Auswirkungen auf die Validität des Effektschätzers haben könnte.

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede im absoluten 25(OH)D-Serumanstieg nach Baseline 25(OH)D-Status  $< 50$  oder  $\geq 50$  nmol/L, weder in den jeweiligen geographischen Breitengraden Nord und Mittel ( $p = 0,38$  bzw.  $p = 0,06$ ) noch generell über alle Studien mit niedriger Dosis hinweg ( $p = 0,29$ ), vgl. Tabelle 16 im Anhang. Bezüglich der Heterogenität gab es lediglich in der Subgruppe der 18-59-Jährigen mit niedriger Dosis aus nördlichen Breitengraden mit einer Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration  $\geq 50$  nmol/L ein nicht signifikantes Heterogenitätssignal ( $p = 0,43$ ) sowie eine Quantifizierung dessen mittels  $I^2$  von 0%. Die Unterschiede in den Studienergebnissen dieser Subgruppe waren eher Zufallsschwankungen als auf methodische Unterschiede zwischen den Studien zurückzuführen.

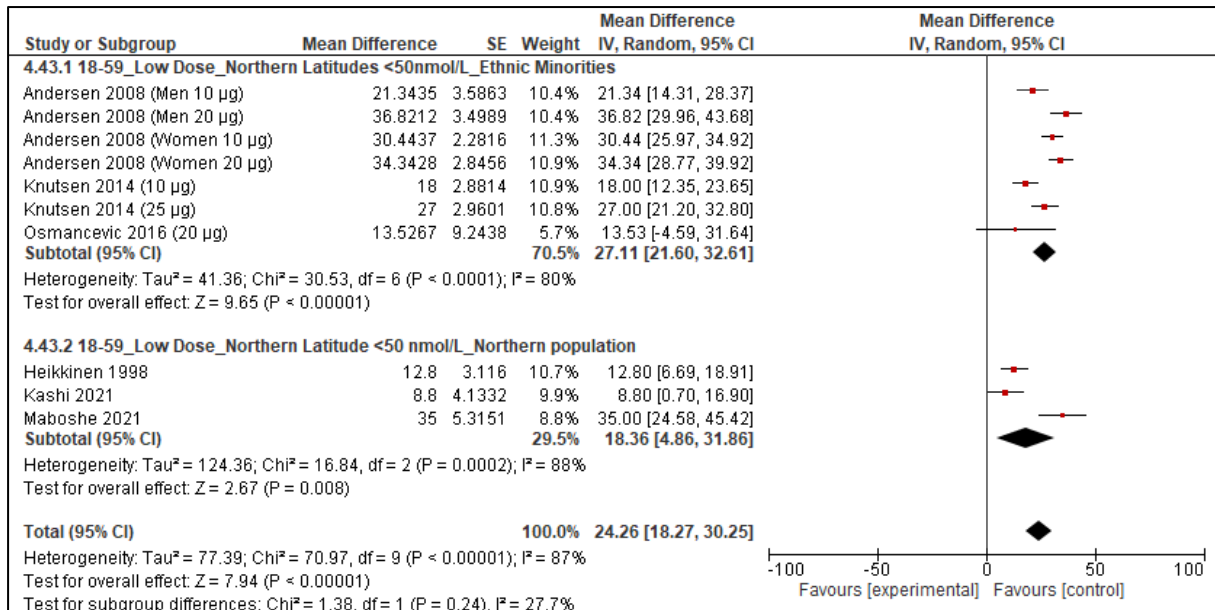
Funnel Plots wurden für die Subgruppen mit einer Mindestanzahl von 10 Studienarmen erstellt. Dies betraf vorliegend die Subgruppen der 18-59-Jährigen mit niedriger Dosis und Baseline

25(OH)D-Serumspiegeln sowohl  $<50$  als auch  $\geq 50$  nmol/L und die Subgruppe der  $<50$  nmol/L Baseline-Wert aus nördlichen Breitengraden. Es zeigte sich in allen Subgruppen eine leichte Asymmetrie, die sich lediglich in der Subgruppe der 18-59-Jährigen mit niedriger Dosis und Baseline 25(OH)D-Konzentration  $<50$  nmol/L als statistisch signifikant darstellte und damit einen potentiellen Einfluss auf den Effektschätzer haben könnte (Abbildung 44 im Anhang). Für die detaillierten Ausführungen wird hierzu verwiesen auf die Kapitel 4.5.1.1.1 & 4.5.1.1.3 nebst der sich im Anhang befindlichen Abbildung 47 sowie Abbildung 50.

#### 4.5.1.3 SUBGRUPPENANALYSE ETHNISCHE MINDERHEITEN MIT NIEDRIGER DOSIS

Wie in Kapitel 4.5.1.1.2 bereits erläutert, wurde in nördlichen Breitengraden mit Baseline  $<50$  nmol/L eine zusätzliche Subgruppenanalyse der Studien mit ausschließlich ethnischen Minderheiten durchgeführt. Da 7 der 8 Studien(-arme) zur niedrigen Dosiskategorie zählten, wurde auch hier eigens eine weitere Subgruppenanalyse durchgeführt, um mögliche Unterschiede im Serumanstieg dieser Population, im Vergleich zu der restlichen Population aus nördlichen Breitengraden mit niedriger Dosis und Baseline  $<50$  nmol/L, zu identifizieren. Die Subgruppen wiesen in ihren Charakteristika die folgenden Unterschiede auf: Baseline 25(OH)D-Konzentration (ethnische Minderheiten: 19,90 vs. nordeuropäische Population: 32,42 nmol/L) und Vitamin D-Dosis (16,05 vs. 11,38  $\mu\text{g/d}$ ). Der verhältnismäßige Serumanstieg je 2,5  $\mu\text{g/d}$  Vitamin D betrug 4,01 nmol/L in der Subgruppe der ethnischen Minderheiten sowie 5,73 nmol/L in der Gruppe der nordeuropäischen Population.

Es konnte kein statistisch signifikanter absoluter 25(OH)D-Serumanstieg ( $p=0,24$ ) festgestellt werden (Abbildung 24). Heterogenitätssignale konnten nicht identifiziert werden. Die Heterogenität in den Subgruppen war statistisch signifikant ( $p<0,0001$  bzw.  $p<0,00001$ ) und von beträchtlichem Ausmaß ( $I^2=80\%$  bzw.  $88\%$ ).



**Abbildung 24: Forest Plot 18-59-Jährige mit niedriger Dosis aus nördlichen Breitengraden mit Baseline <50 nmol/L ethnische Minderheiten vs. nordeuropäische Population**

Funnel Plots und Untersuchung mittels Egger's Test wurden mangels einer Mindestanzahl von 10 Studien je Subgruppe nicht durchgeführt.

#### 4.5.1.4 SUBGRUPPENANALYSE MITTLERE DOSISKATEGORIE

Die mittlere Dosiskategorie der 18-59-Jährigen umfasste 9 Studienarme mit insgesamt 332 Probanden in der Vitamin D-Gruppe sowie 292 Probanden im Placebogruppe. In dieser gesamten Vitamin D-Subgruppe betrug die mittlere gewichtete Baseline 25(OH)D-Konzentration 50,75 nmol/L und die mittlere gewichtete Dosis 63,21 µg/d Vitamin D. Der Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D betrug 1,49 nmol/L (vgl. Tabelle 5). Es zeigte sich in dieser Dosiskategorie bei den Subgruppen mit Vergleich der Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration für <50 nmol/L gegenüber ≥50 nmol/L ein zwischen 19,86 und 27,07% höherer 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D.

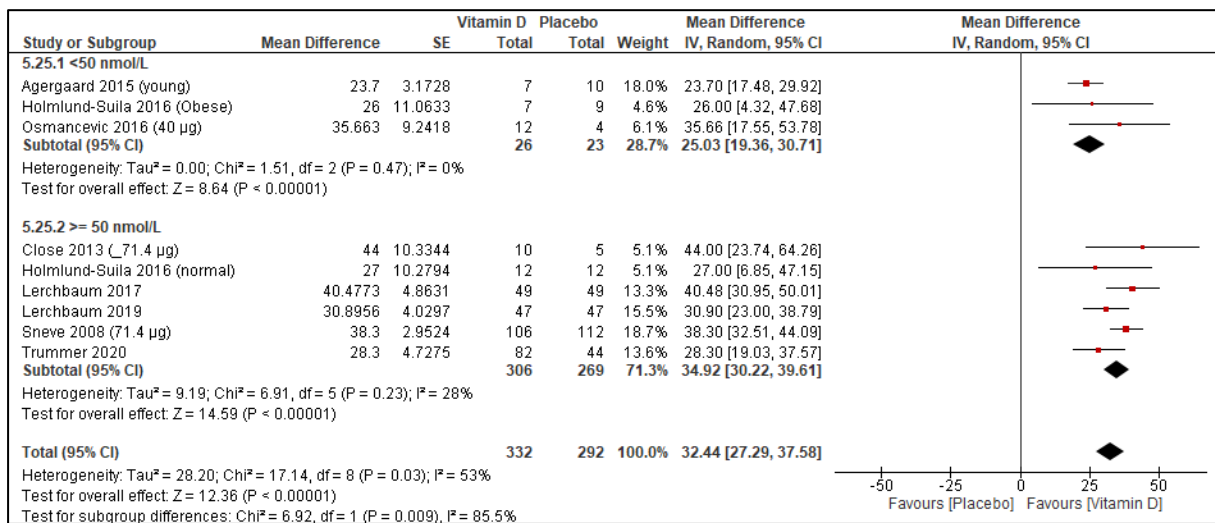
Der absolute 25(OH)D-Serumanstieg der gesamten Vitamin D-Gruppe der mittleren Dosiskategorie war gegenüber der Placebogruppe signifikant mit 32,44 nmol/L (95% CI 27,29, 37,58; p<0,00001). Die Heterogenität war signifikant (p=0,03) und mit einem I<sup>2</sup> von 53% von mäßigem bis erheblichen Ausmaß. Dies deutete, trotz einer etwas geringeren Quantifizierung der Heterogenität, auf erhöhte methodische Unterschiede zwischen den Studien(-armen) hin, die die Varianz in den Ergebnissen erklären könnten (vgl. Abbildung 17).

Ein Funnel Plot sowie der Egger's Test wurde mangels der Mindestanzahl von Studienarme für keine dieser Subgruppen durchgeführt.

Auch hier wurden weitergehende Subgruppenanalysen in den Gruppen Baseline 25(OH)D-Konzentration <50 und ≥50 nmol/L sowie zu den geographischen Breitengraden (Nord und Mittel) durchgeführt, um Effektivitäts- und Heterogenitätssignale zu identifizieren.

Ein signifikanter Unterschied ( $p=0,009$ ) im absoluten 25(OH)D-Serumanstieg zeigte sich in der Vitamin D-Gruppe mit Baseline 25(OH)D-Werte ≥50 nmol/L mit 34,92 nmol/L (95% CI 30,22, 39,61) gegenüber 25,03 (95% CI 19,36, 30,71) in der Vitamin D-Gruppe mit Baseline <50 nmol/L (Abbildung 25). Die Subgruppencharakteristika der Baseline ≥50 und <50 nmol/L 25(OH)D-Serumkonzentration wiesen neben dem mittleren Baseline-Status (55,44 vs. 40,10 nmol/L) zudem auch Unterschiede in der mittleren Vitamin D-Dosis (70,35 vs. 47,35 µg/d) sowie dem verhältnismäßigen 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D (1,41 vs. 1,69 nmol/L) auf.

In beiden Subgruppen war der Heterogenitätstest Cochran Q nicht signifikant ( $p=0,47$  bzw.  $p=0,23$ ). Mit 0% bzw. 28% ist die Heterogenität als gering zu quantifizieren. Dies deutete darauf hin, dass die jeweiligen Ergebnisunterschiede der Studien vermehrt auf Zufallsschwankungen, als auf unterschiedlicher Methodik beruhen könnten.

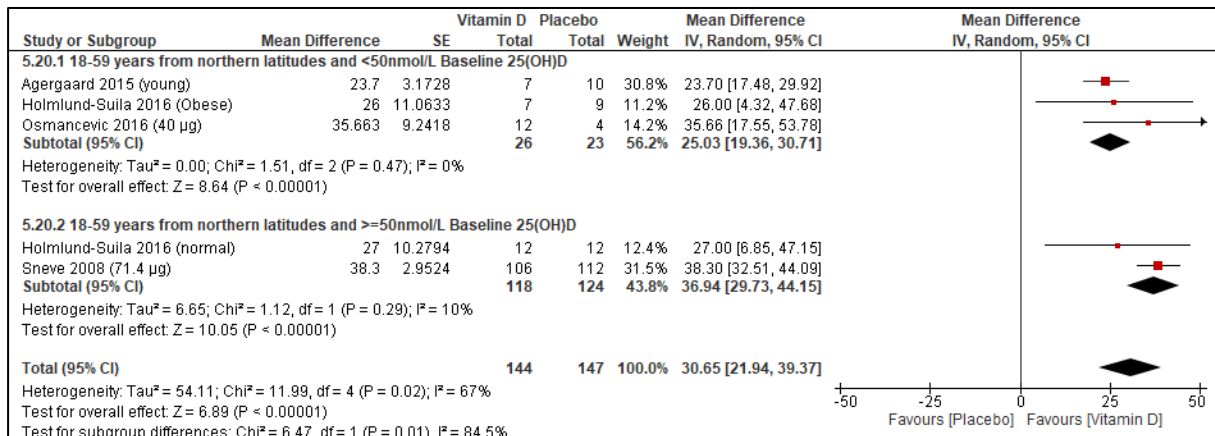


**Abbildung 25: Forest Plot 18-59-Jährige mit mittlerer Dosis Baseline 25(OH)D <50 vs. ≥50 nmol/L**

Der zuvor gezeigte signifikante Unterschied im absoluten 25(OH)D-Serumanstieg, zeigte sich auch bei denjenigen Studien in nördlichen Breitengraden mit Baseline 25(OH)D-Status ≥50 nmol/L gegenüber <50 nmol/L [36,94 nmol/L (95% CI 29,73, 44,15) vs. 25,03 (95% CI 19,36, 30,71);  $p=0,01$ ], vgl. Abbildung 26. Die Vitamin D-Gruppe mit Baseline <50 nmol/L beinhaltete die identischen Studien, wie in der vorhergehenden Analyse. Auch hier zeigten sich neben dem mittleren Baseline-Status (55,40 vs. 40,10 nmol/L) auch Unterschiede in der mittleren

Vitamin D-Dosis (68,82 vs. 47,35 µg/d) als auch im 25(OH)D-Serumanstieg im Verhältnis zur Dosis je 2,5 µg/d Vitamin D (1,33 vs. 1,69 nmol/L).

Die Heterogenität der Subgruppe Baseline <50 nmol/L aus nördlichen Breitengraden entspricht demnach dem zuvor Berichteten. Die Subgruppe der Baseline ≥50 nmol/L aus nördlichen Breitengraden war ebenso nicht signifikant (p=0,29) und mit einem I<sup>2</sup>-Wert von 10% mit einer gering ausgeprägten Heterogenität versehen, was auf zufallsbedingte Unterschiede in den Subgruppen hindeuten könnte.



**Abbildung 26: Forest Plot 18-59-Jährige mit mittlerer Dosis mit Baseline 25(OH)D <50 vs. ≥50 nmol/L in nördlichen Breitengraden**

Im Vergleich der rein geographischen Breitengrade Nord vs. Mittel der mittleren Dosiskategorie der 18-59-Jährigen zeigte sich kein signifikanter Unterschied im absoluten 25(OH)D-Serumanstieg (p=0,55), vgl. Tabelle 17 im Anhang. Unterschiede zeigten sich in den Charakteristiken Baseline 25(OH)D (Nord: 46,38 nmol/L vs. Mittel: 55,34) und Vitamin D-Dosis (54,70 µg/d vs. 71,43). Der verhältnismäßige Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D lag bei 1,58 nmol/L (Nord) und 1,45 nmol/L (Mittel).

Das Heterogenitätssignal in der Gruppe der mittleren Breitengrade [allesamt Studien(-arme) mit einem Baseline-Wert ≥50 nmol/L] war nicht statistisch signifikant mit einem p-Wert von 0,19 und gering quantifiziert (I<sup>2</sup>=36%), so dass die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien in der Subgruppe eher auf Zufallsschwankungen beruhen könnten. Die Heterogenität in der Subgruppe der nördlichen Breitengrade war signifikant (p=0,02) und mit I<sup>2</sup> von 67% auch erheblich.

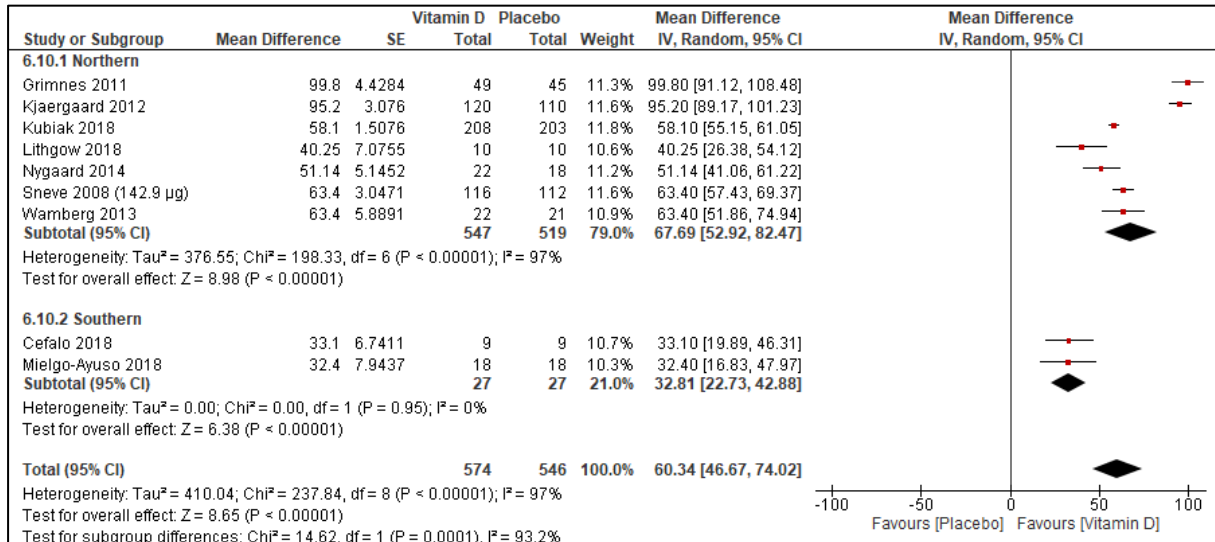
#### 4.5.1.5 SUBGRUPPENANALYSE HOHE DOSISKATEGORIE

Die hohe Dosiskategorie umfasste 20 Studienarme mit insgesamt 782 Probanden im Vitamin D-Arm sowie 747 Probanden im Placeboarm. In dieser gesamten Vitamin D-Subgruppe betrug die mittlere gewichtete Baseline 25(OH)D-Konzentration 43,57 nmol/L, die mittlere gewichtete Dosis 142,90 µg/d Vitamin D. Der verhältnismäßige Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D betrug 0,91 nmol/L.

Die Vitamin D-Gruppe der hohen Dosiskategorie zeigte über alle Studien gegenüber der Placebogruppe einen signifikanten mittleren 25(OH)D-Serumanstieg von 51,63 nmol/L (95% CI 37,53, 65,74;  $p < 0,00001$ ). Die Heterogenität war signifikant ( $p < 0,00001$ ) und mit  $I^2$  von 98% auch von beträchtlichem Ausmaß (vgl. Abbildung 16). Zur Untersuchung der Publikationsverzerrung wird auf die vorherigen Ausführungen in Kapitel 4.5.1.1 nebst der Abbildung 43 im Anhang verwiesen. Innerhalb dieser Subgruppe wurden weitergehende Analysen in den Gruppen Baseline 25(OH)D-Konzentration  $< 50$  und  $\geq 50$  nmol/L sowie zu den geographischen Breitengraden (Nord, Mittel und Süd) durchgeführt, um Effektivitäts- und Heterogenitätssignale zu identifizieren.

Baseline 25(OH)D-Werte  $< 50$  nmol/L vs.  $\geq 50$  nmol/L beeinflussten hier kaum den verhältnismäßigen Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D (0,94 nmol/L vs. 0,83 nmol/L). Unterschiede in den Charakteristika der geographischen Breitengrade zeigten sich im mittleren Baseline 25(OH)D-Status (nördliche Breitengrade: 39,39 nmol/L; mittlere Breitengrade: 45,05 nmol/L; südliche Breitengrade: 48,80 nmol/L) und der mittleren Vitamin D-Dosis (Nord: 124,40 µg/d; Mittel: 166,18 µg/d; Süd: 83,31 µg/d). Der 25(OH)D-Serumanstieg im Verhältnis zur Dosis je 2,5 µg/d Vitamin D differierte zwischen nördlichen (1,42 nmol/L) und südlichen Breitengraden (1,35 nmol/L) nicht besonders stark, während dieser in mittleren Breitengraden (0,61 nmol/L) deutlich geringer ausgeprägt war. Einzig der Subgruppenvergleich der 18-59-Jährigen mit hoher Dosis in nördlichen Breitengraden [67,69 nmol/L (95% CI 52,92, 82,47)] zeigten mit einem  $p < 0,0001$  gegenüber den südlichen Breitengraden [32,81 nmol/L (95% CI 22,73, 42,88)] einen signifikant höheren absoluten 25(OH)D-Serumanstieg (Abbildung 27). Es gab allerdings zuvor beschriebene Unterschiede im mittleren Baseline 25(OH)D-Status und der mittleren Vitamin D-Dosis in den Charakteristika der beiden Subgruppen. Der verhältnismäßige 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D differierte hingegen nicht besonders stark. Demgegenüber zeigten weder die nördlichen gegenüber den mittleren ( $p = 0,07$ ) noch die mittleren gegenüber den südlichen Breitengraden ( $p = 0,30$ ) oder aber die mittleren Breitengrade, abhängig vom Baseline 25(OH)D-Status ( $p = 0,32$ ), einen signifikanten Unterschied im absoluten 25(OH)D-Serumanstieg zueinander. Ebenso wenig zeigten die Subgruppen aller Studien mit hoher Dosis, abhängig von der

Baseline 25(OH)-Konzentration, einen signifikanten Unterschied im absoluten 25(OH)D-Serumanstieg zueinander ( $p=0,69$ ), vgl. Tabelle 18 im Anhang).



**Abbildung 27: Forest Plot 18-59-Jährige mit hoher Dosis nördliche vs. südliche Breitengraden**

Heterogenitätssignale gab es lediglich in der Subgruppe der 18-59-Jährigen mit hoher Dosis in südlichen Breitengraden. Die Heterogenität mit einem p-Wert von 0,95 zeigte keine Signifikanz und deren Quantifizierung mittels  $I^2$  betrug 0%. Die Unterschiede in den Studien der Subgruppe könnten damit lediglich auf Zufallsschwankungen beruhen.

Die Funnel Plots zeigten eine leicht asymmetrische, jedoch nicht signifikante Publikationsverzerrung in der Subgruppe der Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration  $<50$  nmol/L, wie in Kapitel 4.5.1.1.1 bereits beschrieben und in Abbildung 45 im Anhang dargestellt. Die Subgruppe der 18-59-Jährigen mit hoher Dosis aus mittleren Breitengraden zeigte eine asymmetrische Verteilung des Funnel Plots, die auch statistische Signifikanz mit einem p-Wert von 0,028 aufwies (im Anhang: Abbildung 51). Die Publikationsverzerrung könnte einen möglichen Einfluss auf die Validität des Effektschätzers haben.

#### 4.5.1.6 KAPITELZUSAMMENFASSUNG

Für die Subgruppe der 18-59-Jährigen wurden folgende Ergebnisse zusammengefasst. Im Vergleich der jeweiligen Dosiskategorien (niedrig, mittel und hoch) miteinander war der verhältnismäßig stärkste 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D in der niedrigen Dosiskategorie zu verzeichnen und wurde mit steigender Dosiskategorie stets geringer. Dies zeigte sich sowohl in den geographischen Breitengraden als auch insbesondere in den Subgruppen der Baseline 25(OH)D-Serumkonzentrationen  $<50$  nmol/L. Insgesamt war der verhältnismäßige 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D in den Subgruppen Baseline



<50 nmol/L stärker ausgeprägt als in den Subgruppen Baseline  $\geq 50$  nmol/L 25(OH)D-Serumkonzentration.

Es zeigte sich im absoluten mittleren 25(OH)D-Serumanstieg ein signifikanter dosisbedingter Effekt der hohen Dosis über alle Studien, auch in nördlichen Breitengraden. Bei Baseline 25(OH)D-Konzentration <50 nmol/L generell und zusätzlich in nördlichen Breitengraden setzte sich dieser Effekt fort. In der Subgruppe der Baseline 25(OH)D-Konzentration  $\geq 50$  nmol/L zeigte sich bereits ab der mittleren Dosiskategorie gegenüber der niedrigen ein absoluter signifikanter 25(OH)D-Serumanstieg, der sich auch in nördlichen Breitengraden widerspiegelte. Eine zusätzliche Subgruppenanalyse in nördlichen Breitengraden mit Baseline <50 nmol/L 25(OH)D-Serumkonzentration zwischen ethnischen Minderheiten und nordeuropäischer Population zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied im 25(OH)D-Serumanstieg.

Innerhalb der Dosiskategorien niedrig, mittel und hoch ergab sich ebenso ein deutlich stärker ausgeprägter verhältnismäßiger 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5  $\mu\text{g/d}$  Vitamin D in den Subgruppen <50 nmol/L gegenüber den  $\geq 50$  nmol/L Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration. Einzige Ausnahme bildeten die mittleren Breitengrade der hohen Dosiskategorie. Dort war der Serumanstieg im Verhältnis zur Dosis auch insgesamt geringer ausgeprägt als in den nördlichen sowie südlichen Breitengraden.

Signifikante absolute Unterschiede im mittleren 25(OH)D-Serumanstieg zeigten sich ebenso innerhalb der jeweiligen Dosiskategorien. Differenzen in den Baseline 25(OH)D-Werten und/oder unterschiedliche Vitamin D-Dosen der Subgruppen waren allerdings zumeist vorhanden. In der niedrigen Dosiskategorie gab es einen signifikanten absoluten 25(OH)D-Serumanstieg zugunsten von mittleren gegenüber nördlichen Breitengraden. Die zusätzliche Subgruppenanalyse in nördlichen Breitengraden mit Baseline <50 nmol/L Serumkonzentration zwischen ethnischen Minderheiten gegenüber der nordeuropäischen Bevölkerung zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied im 25(OH)D-Serumanstieg. Die mittlere Dosiskategorie zeigte einen signifikanten absoluten 25(OH)D-Serumanstieg bei Baseline 25(OH)D-Konzentrationen von  $\geq 50$  nmol/L generell als auch zusätzlich in nördlichen Breitengraden. In der hohen Dosiskategorie zeigte sich ein solcher signifikanter Effekt für die nördlichen im Vergleich zu südlichen Breitengrade.

Relevante Heterogenitätssignale zeigten sich in der niedrigen Dosiskategorie lediglich bei den Baseline 25(OH)D-Konzentrationen  $\geq 50$  nmol/L aus nördlichen Breitengraden. In der mittleren Dosiskategorie zeigten sich diese Signale sowohl bei Baseline 25(OH)D <50 als auch  $\geq 50$  nmol/L und in nördlichen Breitengraden mit jeweiligen Baseline-Werten. In der Subgruppe der 18-59-Jährigen mit mittlerer Dosis aus mittleren Breitengraden (4 Studien allesamt Baseline

25(OH)D  $\geq 50$  nmol/L) zeigte sich ebenso ein relevantes Heterogenitätssignal. In der hohen Dosiskategorie gab es ein signifikantes Heterogenitätssignal in der Subgruppe der südlichen Breitengraden.

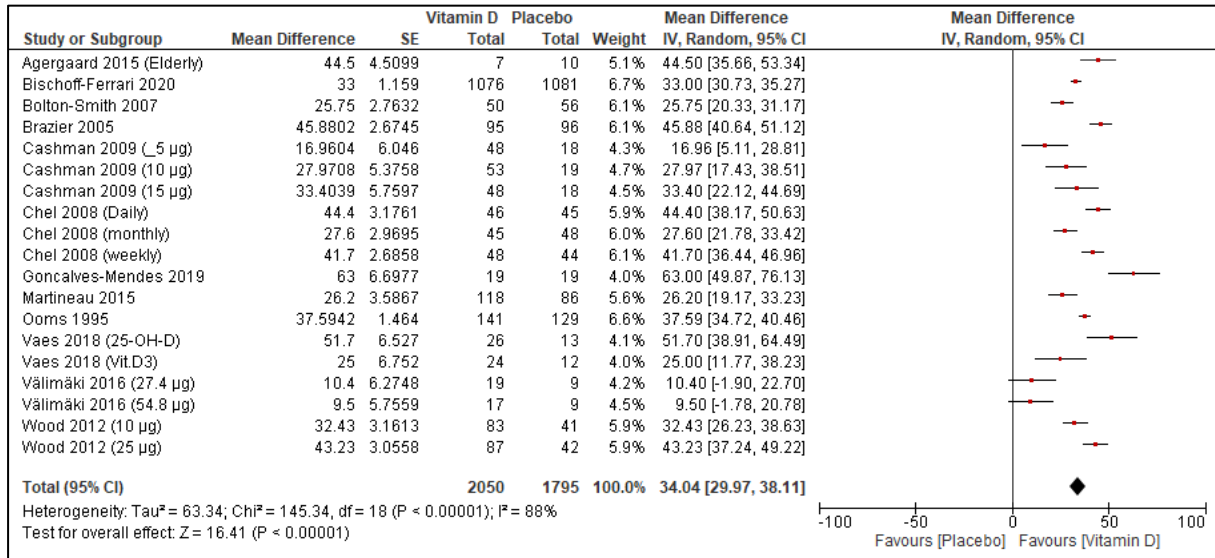
#### 4.5.2 SUBGRUPPENANALYSE ALTERSGRUPPE $\geq 60$ JAHRE

Für die Altersgruppe der  $\geq 60$ -Jährigen wurde der gleiche zweistufige Analyseprozess gewählt. Zunächst wurde, neben der Analyse der Gesamtpopulation der  $\geq 60$ -Jährigen und der Baseline 25(OH)D-Subgruppen  $< 50$  vs.  $\geq 50$  nmol/L, die unterschiedlichen Dosiskategorien und deren Subgruppen (Baseline und geographische Breitengrade) miteinander verglichen. Hiernach wurden innerhalb der einzelnen Dosiskategorien diese Subgruppen ebenso nach Unterschieden im jeweiligen Serumanstieg der Vitamin D-Supplementierung gegenüber Placebo als auch nach Signalen in der Heterogenität der jeweiligen Subgruppen untersucht (vgl. Abbildung 14). Zu beachten ist im Rahmen der Altersgruppe  $\geq 60$  Jahre, dass sowohl in der hohen Dosiskategorie als auch in den südlichen Breitengraden jeweils nur 1 Studie eingeschlossen war, so dass eine Meta-Analyse hierzu nicht durchgeführt werden konnte.

In der Altersgruppe der  $\geq 60$ -Jährigen waren 19 Studien(-arme) mit insgesamt 2050 Probanden in der Vitamin D-Gruppe sowie 1795 Probanden in der Placebogruppe eingeschlossen. Das mittlere Alter der Interventionsgruppen lag bei 73,4 Jahren (Spannweite 20,8) sowie bei 72,5 Jahren (Spannweite 20,3) in den Placebogruppen. Das Verhältnis Frauen zu Männern bei den  $\geq 60$ -Jährigen betrug sowohl in der Vitamin D-Gruppe als auch in der Placebogruppe 71% zu 29%. In der Vitamin D-Gruppe betrug die mittlere gewichtete Baseline 25(OH)D-Konzentration 42,71 nmol/L und die mittlere gewichtete Dosis 28,02  $\mu\text{g/d}$  Vitamin D. Der verhältnismäßige Serumanstieg je 2,5  $\mu\text{g/d}$  Vitamin D betrug 2,95 nmol/L.

Es zeigte sich ein signifikanter absoluter 25(OH)D-Serumanstieg der in der Vitamin D-Gruppe gegenüber der Placebogruppe von 34,04 nmol/L (95% CI 29,97, 38,11;  $p < 0,00001$ ) in den 19

Studien(-armen) der gesamten Altersgruppe  $\geq 60$  Jahre (Abbildung 28). Die Heterogenität war statistisch signifikant ( $p < 0,00001$ ) und nach  $I^2$  mit 88% auch beträchtlich.



**Abbildung 28: Forest Plot aller Studien der Altersgruppe  $\geq 60$  Jahre**

Der Funnel Plot zur Begutachtung der Publikationsverzerrung ist leicht asymmetrisch, jedoch mit einem p-Wert von 0,347 nicht statistisch signifikant (im [Anhang](#): Abbildung 52).

Die Subgruppencharakteristika  $< 50$  und  $\geq 50$  nmol/L Baseline 25(OH)D wurden bereits in Tabelle 5 dargestellt. Es zeigte sich hierbei, dass der verhältnismäßige 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D in der Baseline  $< 50$  nmol/L-Gruppe deutlich stärker ausgeprägt ist gegenüber der Gruppe  $\geq 50$  nmol/L Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration. Die mittlere Vitamin D-Dosis war in der Gruppe  $< 50$  nmol/L geringer ausgeprägt als in der Gruppe  $\geq 50$  nmol/L (17,84 vs. 41,54 µg/d). Es zeigte sich zwischen den Subgruppen Baseline  $< 50$  nmol/L und  $\geq 50$  nmol/L aller Studien der Altersgruppe  $\geq 60$  Jahre weder ein absoluter signifikanter Unterschied im Serumanstieg ( $p = 0,44$ ) noch Signale in der Heterogenität (im [Anhang](#): Tabelle 19).

Der Funnel Plot der Subgruppe Baseline 25(OH)D-Konzentration  $< 50$  nmol/L (im [Anhang](#): Abbildung 53) zeigt eine leichte Asymmetrie, die jedoch nicht statistisch signifikant war ( $p = 0,835$ ).

#### 4.5.2.1 SUBGRUPPENANALYSE DER UNTERSCHIEDLICHEN DOSISKATEGORIEN

Im Rahmen der ersten Analysestufe wurden sodann die unterschiedlichen Dosiskategorien nebst deren weiterer Subgruppen miteinander verglichen und analysiert. Es zeigte sich hier ebenso, dass der verhältnismäßige 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D durchweg in den niedrigen Dosiskategorien höher gegenüber den mittleren Dosiskategorien war. Dieser

war 2- bis 3-fach höher. Während die Vitamin D-Dosis der mittleren Dosiskategorie 3- bis 4-fach höher war als in der niedrigen Dosiskategorie, war zudem in nördlichen wie auch mittleren Breitengraden die mittlere Baseline 25(OH)D-Konzentration in der niedrigen Dosiskategorie stets unterhalb und in mittlerer Dosiskategorie stets oberhalb von 50 nmol/L (vgl. im Anhang: Tabelle 20)

Subgruppenvergleiche der Dosiskategorien niedrig gegenüber mittel konnten aufgrund der Mindeststudienanzahl lediglich durchgeführt werden für Baseline  $\geq 50$  nmol/L, nördliche und mittlere Breitengrade sowie nördliche Breitengrade mit Baseline  $\geq 50$  nmol/L. Ein dosisabhängiger, signifikanter Unterschied im absoluten 25(OH)D-Serumanstieg in der Altersgruppe der  $\geq 60$ -Jährigen gab es zwischen der niedrigen und mittleren Dosiskategorie nicht, auch nicht nach vorgenannter weiterer Unterteilung (vgl. im Anhang: Tabelle 21). Die hohe Dosiskategorie umfasste in dieser Altersgruppe lediglich eine Studie, so dass eine Auswertung nach Dosis hierbei nicht erfolgte. Erwähnenswert ist die Subgruppe der nördlichen Breitengrade mit mittlerer Dosis sowie die identische Studienarme beinhaltende Subgruppe mit zusätzlicher Baseline-Konzentration von  $\geq 50$  nmol/L, deren Vitamin D-Interventionsgruppe als einzige Ausnahme gegenüber der Placebogruppe keinen signifikanten Anstieg des absoluten 25(OH)D-Serumspiegel zeigen konnte ( $p=0,12$ ).

Signale in der Heterogenität gab es zum einen in der Subgruppe der niedrigen Dosiskategorie mit Baseline  $\geq 50$  nmol/L ( $p=0,05$ ;  $I^2=58\%$ ), die keine Signifikanz und eine mäßige bis erhebliche Heterogenität zeigte. Des Weiteren in der Subgruppe der mittleren Breitengrade, die keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien zeigte ( $p=0,07$ ) und mittels  $I^2=69\%$  als erheblich quantifiziert wurde (vgl. im Anhang Tabelle 21).

Die optische Begutachtung des Funnel Plots zur Überprüfung möglicher Publikationsverzerrung zeigte eine Asymmetrie, die hingegen mit einem p-Wert von 0,071 keine signifikante Publikationsverzerrung darstellte (vgl. im Anhang: Abbildung 54).

#### 4.5.2.2 SUBGRUPPENANALYSE NIEDRIGE DOSISKATEGORIE

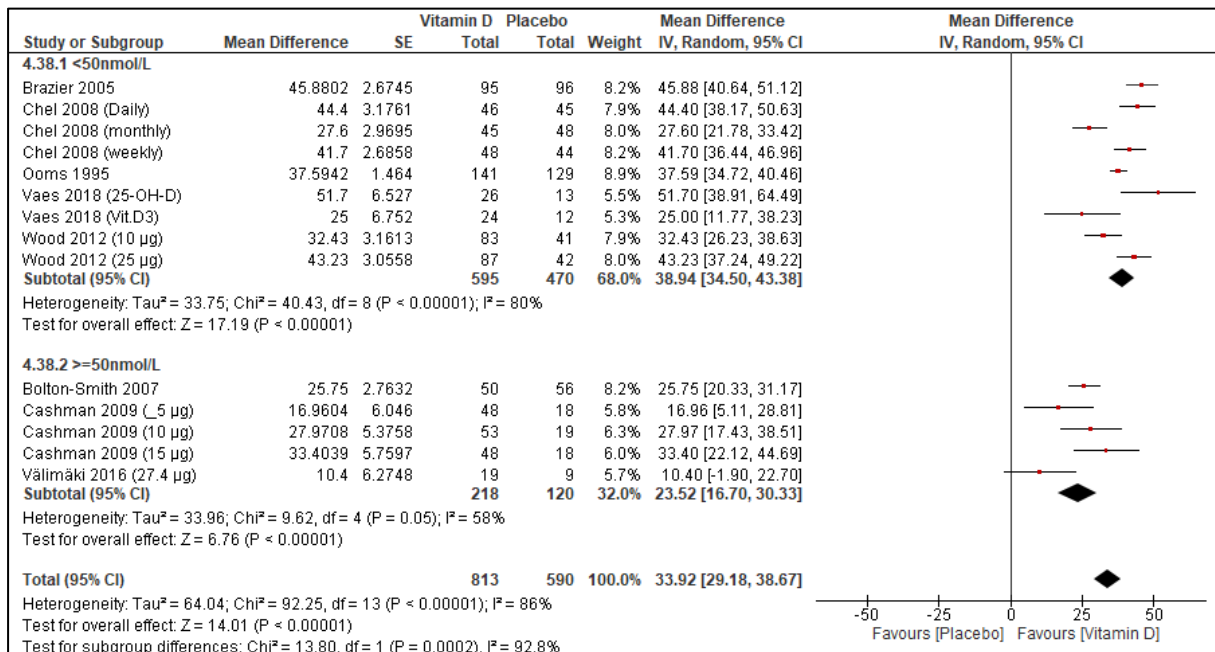
Im zweiten Analyseschritt wurden nunmehr die Subgruppen innerhalb der einzelnen Dosiskategorien nach Unterschieden im Serumanstieg und Signalen in der Heterogenität untersucht.

14 Studienarme mit 813 Probanden in der Vitamin D-Gruppe sowie 590 Probanden in der Placebogruppe umfasste die niedrige Dosiskategorie der  $\geq 60$ -Jährigen. Die mittlere Vitamin D-Dosis betrug 13,94  $\mu\text{g/d}$ , die mittlere Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration lag bei 37,90 nmol/L sowie lag der verhältnismäßige Anstieg der 25(OH)D-Serumkonzentration bei 5,68 nmol/L je 2,5 $\mu\text{g/d}$  Vitamin D (vgl. Tabelle 5).

Wie im Anhang in Tabelle 21 ausgeführt, gab es einen signifikanten absoluten 25(OH)D-Serumanstieg in der gesamten Vitamin D-Interventionsgruppe der niedrigen Dosiskategorie gegenüber Placebo mit 33,92 nmol/L (95% CI 29,18, 38,67;  $p < 0,00001$ ) vor. Die Heterogenität war ebenso signifikant ( $p < 0,00001$ ) und von beträchtlichem Ausmaß ( $I^2 = 86\%$ ). Um sowohl Unterschiede im absoluten 25(OH)D-Serumanstieg als auch Heterogenitätssignale zu identifizieren, wurden weitergehende Subgruppen nach Baseline 25(OH)D-Konzentration und zudem nach Breitengraden gebildet.

Die Subgruppen Baseline  $< 50$  vs.  $\geq 50$  nmol/L wiesen neben den unterschiedlichen Baseline-Werten (27,98 vs. 58,52 nmol/L) eine vergleichbare Vitamin D-Dosis auf (14,25 vs. 12,91  $\mu\text{g/d}$ ). Der verhältnismäßige 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5  $\mu\text{g/d}$  Vitamin D war in der Baseline  $< 50$  nmol/L-Gruppe mit 7,18 nmol/L gegenüber der  $\geq 50$  nmol/L-Gruppe mit 2,24 aber deutlich stärker ausgeprägt. Abhängig vom Baseline 25(OH)D-Status gab es einen signifikanten Unterschied [38,94 (95% CI 34,50, 43,38) vs. 23,52 (95% CI 16,70, 30,33);  $p = 0,0002$ ] im absoluten Serumanstieg derjenigen mit Baseline  $< 50$  nmol/L gegenüber denen mit  $\geq 50$  nmol/L 25(OH)D-Konzentration (Abbildung 29).

Zum Signal in der Heterogenität, das sich in der Subgruppe der Baseline  $\geq 50$  nmol/L 25(OH)D-Serumkonzentration ( $p = 0,05$ ;  $I^2 = 58\%$ ) zeigte, wird auf das Kapitel 4.5.2.1 und die Tabelle 21 im Anhang zur Darstellung verwiesen. Funnel Plots wurden mangels einer Mindestanzahl von 10 Studien hierzu nicht erstellt.



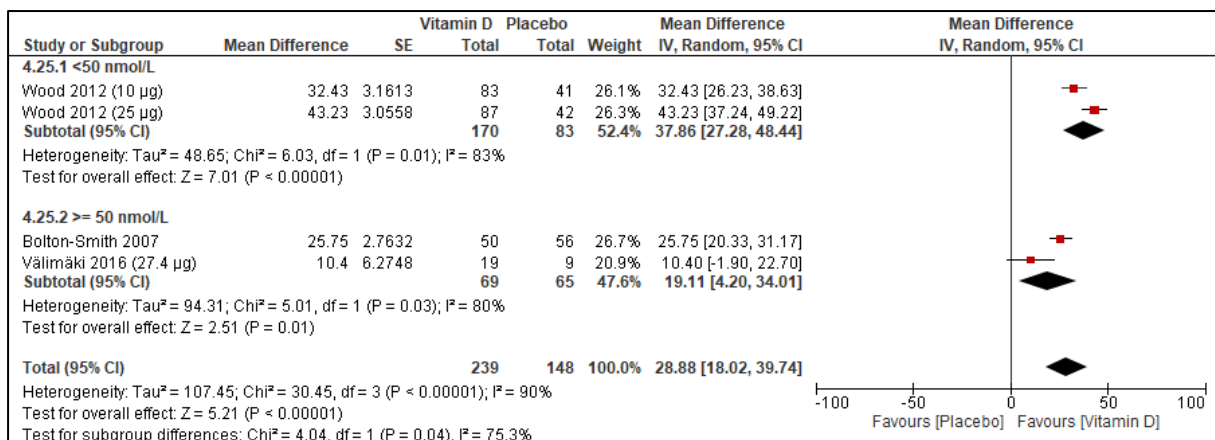
**Abbildung 29:** Forest Plot  $\geq 60$ -Jährige niedrige Dosis mit Baseline 25(OH)D  $< 50$  vs.  $\geq 50$  nmol/L

Weder Unterschiede im absoluten 25(OH)D-Serumanstieg noch Heterogenitätssignale wurden in den Subgruppen rein nach geographischen Breitengraden gesehen (vgl. im Anhang: Tabelle 22). Die Subgruppencharakteristiken der geographischen Breitengrade zeigten

Unterschiede in mittlerer Baseline 25(OH)D-Konzentration (nördliche: 46,99 nmol/L vs. mittlere: 35,88 nmol/L), Vitamin D-Dosis (17,58 µg/d vs. 12,84) sowie im 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D (3,45 nmol/L vs. 6,26 nmol/L).

Funnel Plots wurden mangels einer Mindestanzahl von 10 Studien nicht erstellt.

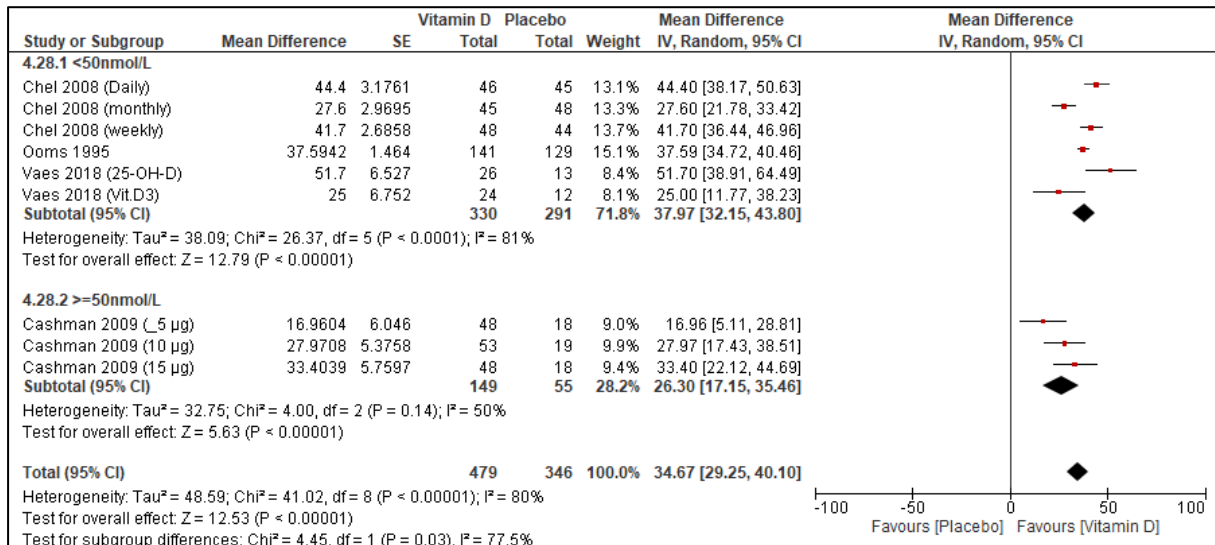
Die Subgruppen der geographischen Breitengrade wurden durch Subgruppierung in Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration <50 und ≥50 nmol/L weiter nach etwaig vorhandenen Unterschieden im absoluten 25(OH)D-Serumanstieg und nach Heterogenitätssignalen untersucht. Sowohl in den nördlichen Breitengraden (Abbildung 30) als auch in den mittleren Breitengraden (Abbildung 31) zeigte sich jeweils ein signifikanter absoluter 25(OH)D-Serumanstieg der <50 nmol/L Baseline-Konzentration gegenüber der Subgruppe mit ≥50 nmol/L Baseline-Wert. In den nördlichen Breitengraden stieg die absolute 25(OH)D-Serumkonzentration mit 37,86 nmol/L (95% CI 27,28, 48,44) in der Baseline <50 nmol/L-Gruppe gegenüber 19,11 nmol/L (95% CI 4,20, 34,01) signifikant mit einem p-Wert von 0,04 an. Die Subgruppencharakteristiken wiesen neben der unterschiedlichen mittleren Baseline 25(OH)D-Werte (33,31 vs. 62,02 nmol/L) eine nahezu identische Vitamin D-Dosis auf (17,54 vs. 17,53 µg/d). Der verhältnismäßige 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D betrug in den Gruppen jedoch 5,27 nmol/L (<50 nmol/L) und 1,46 (≥50 nmol/L).



**Abbildung 30: Forest Plot ≥60-Jährige niedrige Dosis aus nördlichen Breitengraden mit Baseline 25(OH)D <50 vs. ≥50 nmol/L**

Absolut gab es ebenso in der Subgruppe der mittleren Breitengrade einen signifikanten mittleren 25(OH)D-Serumanstieg der Baseline <50 nmol/L gegenüber der Baseline ≥50 nmol/L-Gruppe [37,97 nmol/L (95% CI 32,15, 43,80) vs. 26,30 (95% CI 17,15, 35,46); p=0,03]. Die Subgruppencharakteristika wiesen neben dem Unterschied im mittleren Baseline 25(OH)D-Wert (28,00 vs. 55,49 nmol/L) eine etwas höhere mittlere Vitamin D-Dosis der Baseline 25(OH)D-Gruppe <50 nmol/L (13,88 µg/d) gegenüber der Gruppe ≥50 nmol/L (10,08

µg/d) auf. Der verhältnismäßige 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D betrug 7,15 nmol/L (<50 nmol/L) gegenüber 3,10 nmol/L (≥50 nmol/L).



**Abbildung 31: Forest Plot ≥60-Jährige niedrige Dosis aus mittleren Breitengraden mit Baseline 25(OH)D <50 vs. ≥50 nmol/L**

In der Subgruppe der mittleren Breitengrade mit ≥50 nmol/L Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration gab es ein Signal in der Heterogenität der Studien. Die Heterogenität war statistisch nicht signifikant (p=0,14) und mit einem I<sup>2</sup> von 50% mäßig bis erheblich quantifizierbar. Die Ergebnisse der Studien innerhalb der Subgruppe könnten nicht ausschließlich auf methodische Unterschiede oder rein auf Zufallsschwankungen beruhen. Funnel Plots wurden für die Subgruppen in Ermangelung einer ausreichenden Mindestanzahl von Studien nicht erstellt.

#### 4.5.2.3 SUBGRUPPENANALYSE MITTLERE DOSISKATEGORIE

Die mittlere Dosiskategorie der ≥60-Jährigen beinhaltete vier Studienarme mit 1218 Probanden in der Vitamin D-Gruppe und 1186 Probanden in der Placebogruppe. Die mittlere Vitamin D-Dosis lag bei 50,54 µg/d und die mittlere Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration betrug 57,54 nmol/L. Der verhältnismäßige Anstieg der 25(OH)D-Serumkonzentration zur Dosis lag bei 1,63 nmol/L je 2,5 µg/d (vgl. Tabelle 5). Die Vitamin D-Gruppe aller Studien der mittleren Dosiskategorie erreichte einen signifikanten absoluten 25(OH)D-Serumanstieg von 29,00 nmol/L (95% CI 19,21, 38,79; p<0,00001) gegenüber Placebo (vgl. im [Anhang](#): Tabelle 21). Die Heterogenität war statistisch signifikant und beträchtlich (p<0,00001; I<sup>2</sup>=89%).

Es wurde eine Subgruppenanalyse der ≥60-Jährigen mit mittlerer Dosierung vorgenommen zwischen nördlichen und mittleren Breitengraden, die jeweils zwei Studien beinhaltete. Die Subgruppencharakteristika zeigten in der Subgruppe der mittleren Breitengrade einen höheren verhältnismäßigen 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D (1,99 nmol/L vs. 1,12) bei

ähnlicher mittlerer Vitamin D-Dosis (50,00 µg/d vs. 51,36), aber geringerer Baseline 25(OH)D-Konzentration (50,89 nmol/L vs. 66,99) gegenüber der Subgruppe der nördlichen Breitengrade. Einen signifikanten Unterschied im absoluten Serumanstieg der mittleren Dosiskategorie zwischen nördlichen und mittleren Breitengraden gab es nicht (vgl. im Anhang: Tabelle 23). Ein Heterogenitätssignal gab es nur in der Subgruppe der ≥60-Jährigen mit mittlerer Dosis aus mittleren Breitengraden. Hierzu wird entsprechend auf die Ausführungen in Kapitel 4.5.2.1 verwiesen.

#### 4.5.2.4 KAPITELZUSAMMENFASSUNG

Folgendes zeigte sich zusammenfassend für die Subgruppe der Altersgruppe ≥60 Jahre. Der verhältnismäßige 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D war durchweg stärker ausgeprägt bei Baseline <50 nmol/L gegenüber ≥50 nmol/L Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration. Ebenso auch in niedrigen stärker ausgeprägt als in den mittleren Dosiskategorien. Bei ähnlicher Vitamin D-Dosierung zeigte sich ein stärkerer verhältnismäßiger 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D in den Subgruppen mit Baseline <50 nmol/L 25(OH)D-Serumkonzentration.

Signifikante Unterschiede im mittleren absoluten 25(OH)D-Serumanstieg ließen sich vor allem in den Subgruppen der niedrigen Dosiskategorie mit einer Baseline 25(OH)D-Konzentration <50 nmol/L generell als auch in den jeweiligen weitergehenden Subgruppen der nördlichen und mittleren Breitengrade feststellen. Signale in der Heterogenität hingegen, zeigten sich in der Subgruppe der niedrigen Dosiskategorie mit Baseline 25(OH)D-Konzentration ≥50 nmol/L gesamt als auch in derjenigen aus mittleren Breitengraden. Des Weiteren auch in der Subgruppe der mittleren Dosis aus mittleren Breitengraden.

#### 4.5.3 SUBGRUPPENANALYSE ALTERSVERGLEICH 18-59 VS. ≥60 JAHRE

Die Altersgruppen wurden in den folgenden Analysen miteinander verglichen, um Unterschiede im absoluten 25(OH)D-Serumanstieg sowie Signale in der Heterogenität zu identifizieren, nachdem diese zuvor in den Kapiteln 4.5.1 und 4.5.2 getrennt voneinander untersucht wurden.

Bei den Altersgruppen 18-59 und ≥60 Jahren gab es über alle Studien hinweg keinen signifikanten Unterschied im mittleren absoluten 25(OH)D-Serumanstieg zueinander ( $p=0,39$ ), jeweils im Vergleich zu Placebo (vgl. Abbildung 55 im Anhang). Die Subgruppencharakteristiken wiesen, neben kleineren Unterschieden in der mittleren 25(OH)D-Baselinekonzentration (18-59 Jahre: 44,98 nmol/L vs. ≥60 Jahre: 42,91 nmol/L), vor allem



Unterschiede in der Vitamin D-Dosis (70,04 µg/d vs. 28,02) und dem mittleren verhältnismäßigen 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D auf (1,25 nmol/L vs. 2,95).

Zur jeweiligen Heterogenität als auch zur Auswirkung von etwaigen Publikationsverzerrungen auf die Effektschätzer wird verwiesen auf die vorhergehenden Kapitel 4.5.1 und 4.5.2 mit der Abbildung 15 und Abbildung 38 im Anhang bzw. Abbildung 28 und Abbildung 52 im Anhang.

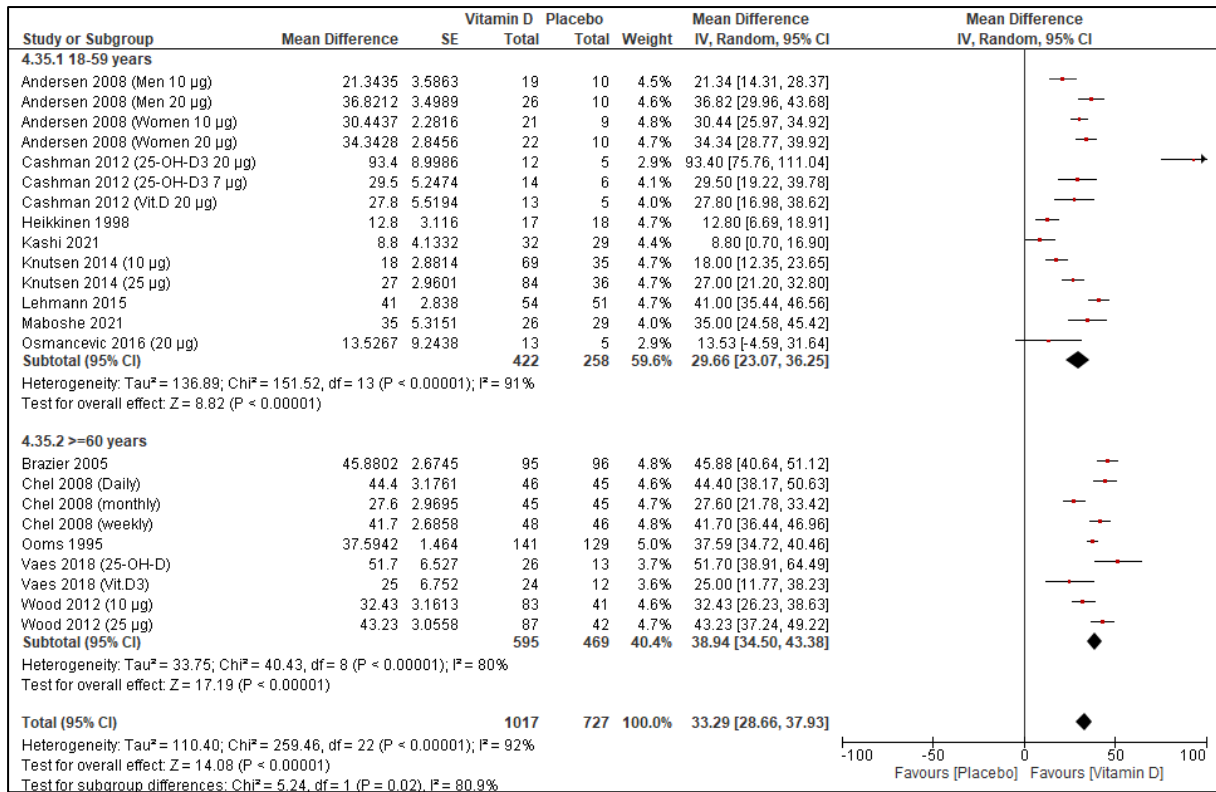
Zwischen den beiden Altersgruppen gab es lediglich in der niedrigen Dosiskategorie bei den Baseline 25(OH)D-Konzentrationen <50 nmol/L generell als auch bei denjenigen mit <50 nmol/L Baseline-Status aus nördlichen Breitengraden signifikante Unterschiede im absoluten 25(OH)D-Serumanstieg zugunsten der ≥60-Jährigen Altersgruppe.

Der mittlere absolute 25(OH)D-Serumanstieg in der niedrigen Dosiskategorie mit Baseline <50 nmol/L in der Alterspopulation ≥60 Jahre vs. 18-59 Jahren war 38,94 nmol/L (95% CI 34,50, 43,38) vs. 29,66 (95% CI 23,07, 36,25) mit einem p-Wert von 0,02 statistisch signifikant (Abbildung 32). Die Subgruppencharakteristika wiesen weder im mittleren Baseline 25(OH)D-Wert (≥60 Jahre: 27,98 nmol/L vs. 18-59 Jahre: 28,86 nmol/L) noch in der mittleren Vitamin D-Dosis (14,25 vs. 15,28 µg/d) große Unterschiede auf. Hingegen war der verhältnismäßige 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5 µg/d mit 7,18 nmol/L (≥60 Jahre) gegenüber 4,87 nmol/L (18-59 Jahre) deutlich stärker ausgeprägt.

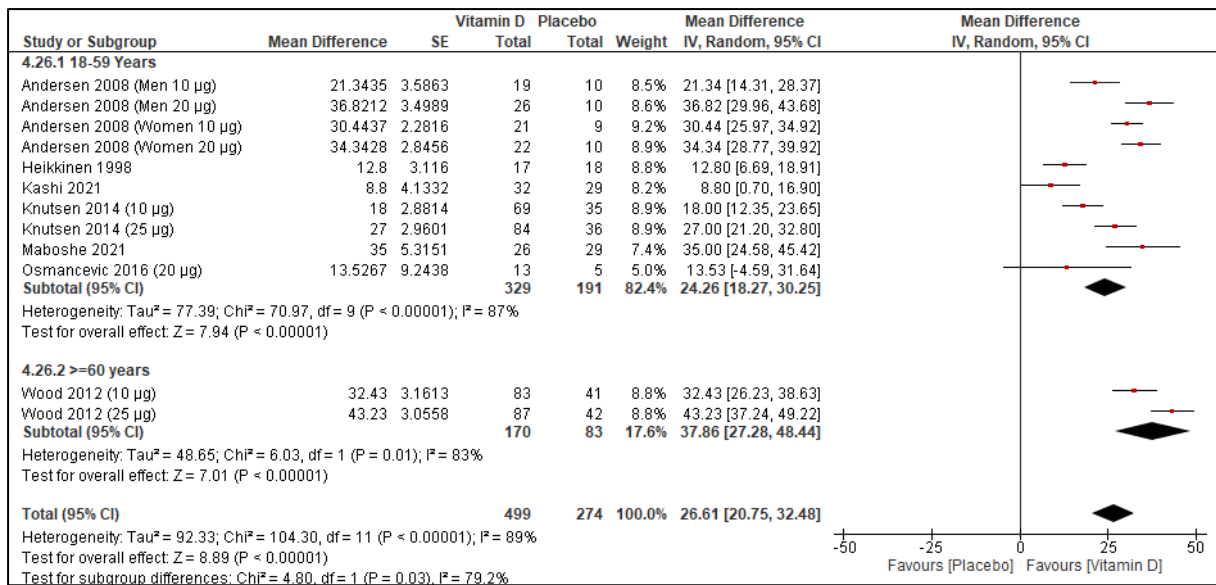
In der niedrigen Dosiskategorie aus nördlichen Breitengraden mit Baseline <50 nmol/L zeigte sich ebenso ein signifikanter Unterschied im absoluten 25(OH)-Serumanstieg der ≥60-Jährigen gegenüber den 18-59-Jährigen [37,86 nmol/L (95% CI 27,28, 48,44) vs. 24,26 nmol/L (95% CI 18,27, 30,25); p=0,03], Abbildung 33. In den Charakteristika der Subgruppen ergaben sich Unterschiede zwischen ≥60 Jahre und 18-59 Jahre, sowohl im mittleren Baseline 25(OH)D-Wert (33,31 vs. 23,98 nmol/L) als auch in der mittleren Vitamin D-Dosis (17,54 vs. 14,74 µg/d). Der verhältnismäßige 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D betrug 5,27 (≥60 Jahre) gegenüber 4,33 nmol/L (18-59 Jahre).

Signale in der Heterogenität gab es nicht, die jeweiligen Subgruppen beinhalteten allesamt eine signifikante Heterogenität von beträchtlichem Ausmaß. Eine detailliertere Beschreibung wurde bereits in Kapitel 4.5.1.2 und 4.5.2.2 vorgenommen. Funnel Plots wurden bei einer Mindestanzahl von 10 Studien erstellt und bereits in Kapitel 4.5.1 und 4.5.2 jeweils ausführlich dargestellt und analysiert. Eine signifikante Publikationsverzerrung zeigte sich einerseits in der Subgruppe der 18-59-Jährigen mit Baseline <50 nmol/L und niedriger Dosis (im Anhang Abbildung 44) sowie andererseits in der Subgruppe der 18-59-Jährigen mit hoher Dosis aus mittleren Breitengraden (im Anhang Abbildung 51).

– Ergebnisse –



**Abbildung 32:** Forest Plot 18-59 vs. ≥60 Jahre niedrige Dosis mit Baseline 25(OH)D <50 nmol/L



**Abbildung 33:** Forest Plot 18-59 vs. ≥60 Jahre niedrige Dosis mit Baseline 25(OH)D <50 nmol/L aus nördlichen Breitengraden

#### 4.5.4 SUBGRUPPENANALYSE CALCIUM-GABE

Eine zusätzliche Calcium-Gabe war den Einschlusskriterien dieser Arbeit nach möglich. Um mögliche Auswirkungen einer zusätzlichen Calcium-Gabe zu untersuchen, wurden hierzu ebenfalls Subgruppenanalysen durchgeführt.

11 der insgesamt 73 Studien(-arme) beinhalteten eine zusätzliche Calcium-Gabe zum Vitamin D. Es zeigte sich jedoch weder insgesamt, noch in weiteren Subgruppen nach Alter, im Vergleich Alter zueinander oder Baseline 25(OH)D ein signifikanter Unterschied im absoluten 25(OH)D-Serumanstieg und ebenso wenig ein Signal bezüglich der Heterogenität (vgl. im Anhang: Tabelle 24). In den Charakteristiken der Subgruppen zeigte sich ebenso, dass niedrige Vitamin D-Dosen mit einem stärkeren verhältnismäßigen 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D einhergehen und auch vom jeweiligen Baseline 25(OH)D-Wert abhängig sind (vgl. im Anhang: Tabelle 25).

Optisch waren die Funnel Plots leicht asymmetrisch. Statistisch signifikant ( $p=0,018$ ) war nur die Subgruppe derjenigen Studien(-arme), die kein Calcium erhalten haben und eine Baseline 25(OH)D-Konzentration  $\geq 50$  nmol/L aufwiesen (im Anhang: Abbildung 61), so dass eine Publikationsverzerrung möglicherweise Auswirkung auf den Effektschätzer haben könnte. In den übrigen Funnel Plot-Analysen (im Anhang: Abbildung 56, Abbildung 57, Abbildung 58, Abbildung 59 und Abbildung 60) gab es keine signifikante Publikationsverzerrung.

#### 4.5.5 SUBGRUPPENANALYSE GESCHLECHTERSPEZIFISCHE STUDIEN

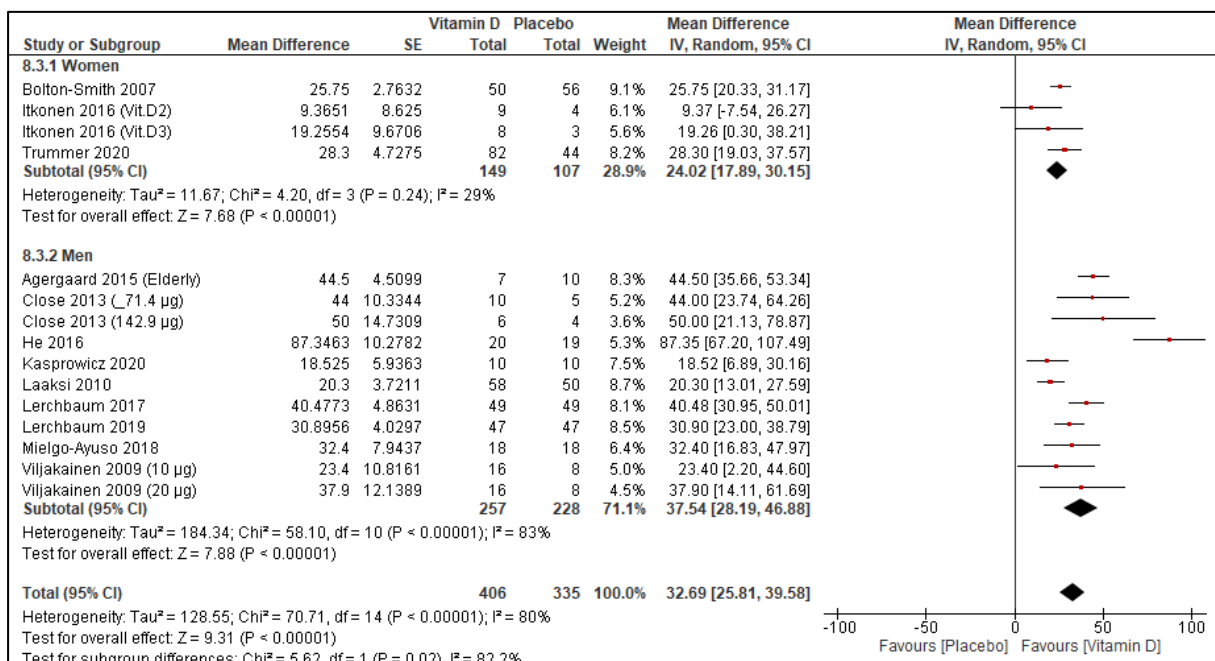
Um den Einfluss des Geschlechts auf den Serumanstieg zu untersuchen oder aber auch um Signale in der Heterogenität zu identifizieren, wurden Subgruppenanalysen der geschlechterspezifischen Studien ebenso durchgeführt.

Insgesamt wurden 13 Studien(-arme) mit ausschließlich weiblichen Teilnehmerinnen und 18 Studien mit ausschließlich männlichen Teilnehmern eingeschlossen. Das mittlere Alter der Frauen betrug 35,87 Jahre (Spannweite 54,5 Jahre) sowie 37,28 (Spannweite 47,00 Jahre). Unterschiede ergaben sich in der mittleren Baseline 25(OH)D-Konzentration (Frauen: 34,41 nmol/L; Männer: 50,86 nmol/L), der mittleren Vitamin D-Dosis (31,49 µg/d; 102,69 µg/d) sowie im verhältnismäßigen 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D (1,97 nmol/L; 0,83 nmol/L).

Im Rahmen dieser Subgruppenanalysen gab es einerseits einen signifikanten Unterschied im absoluten 25(OH)D-Serumanstieg der Männer- gegenüber der Frauen-Gruppe in der Subgruppe der Baseline 25(OH)D-Konzentration  $\geq 50$  nmol/L [37,54 nmol/L (95% CI 28,19, 46,88) vs. 24,02 nmol/L (95% CI 17,89, 30,15);  $p=0,02$ ], Abbildung 34. Die

Subgruppencharakteristika zeigten einen vergleichbaren Baseline 25(OH)D-Wert (Männer: 63,81 nmol/L vs. Frauen: 61,07 nmol/L), hingegen aber eine deutlich höhere mittlere Vitamin D-Dosis (Männer: 80,67 µg/d vs. Frauen: 30,74 µg/d). Der verhältnismäßige 25(OH)D-Serumanstieg in der Männer-Gruppe (0,94 nmol/L) war geringer als in der Frauen-Gruppe (1,63 nmol/L).

Ein Signal bezüglich der Heterogenität zeigte sich in der Frauen-Gruppe der Subgruppe der Baseline 25(OH)D-Konzentration  $\geq 50$  nmol/L mit einem nicht statistisch signifikanten Ergebnis und einer geringen Quantifizierung der Heterogenität ( $p=0,24$ ;  $I^2=29\%$ ). Dies deutete darauf hin, dass die Unterschiede in den Ergebnissen dieser Subgruppe eher auf Zufallsschwankungen anstelle auf methodischen Unterschieden beruhen.



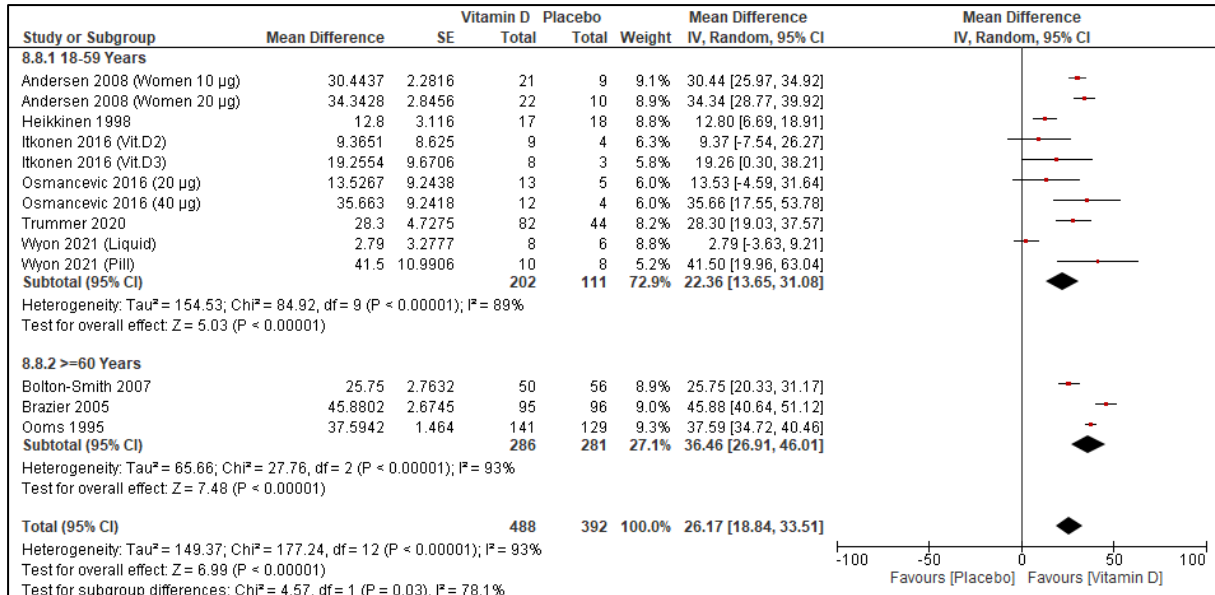
**Abbildung 34: Forest Plot Frauen vs. Männer mit Baseline 25(OH)D  $\geq 50$  nmol/L**

Lediglich für die Männer-Gruppe wurde ein Funnel Plot erstellt, begutachtet und ausgewertet, um eine mögliche Publikationsverzerrung zu identifizieren (vgl. im Anhang Abbildung 62). Die optisch leichte Asymmetrie war jedoch nicht statistisch signifikant ( $p=0,124$ ).

Innerhalb der Studien, in denen ausschließlich Frauen eingeschlossen wurden, gab es zudem einen signifikanten absoluten Unterschied im 25(OH)D-Serumanstieg der  $\geq 60$ -Jährigen gegenüber den 18-59-jährigen Frauen generell über alle Studien hinweg [36,46 nmol/L (95% CI 26,91, 46,01) vs. 22,36 nmol/L (95% CI 13,65, 31,08);  $p=0,03$ ], Abbildung 35. Die Charakteristika der Subgruppen wiesen beim mittleren Baseline 25(OH)D-Wert kaum Unterschiede auf ( $\geq 60$  Jahre: 35,77 nmol/L vs. 18-59 Jahre: 33,31 nmol/L), während größere Unterschiede in der mittleren Vitamin D-Dosis ausgeprägt waren ( $\geq 60$  Jahre: 10 µg/d vs. 18-

59 Jahre: Jahre: 38,75 µg/d). Der verhältnismäßige 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D lag bei 8,42 nmol/L (≥60 Jahre) und 1,41 nmol/L (18-59 Jahre).

Signale in Bezug auf Heterogenität gab es nicht. Alle Subgruppen hatten eine statistisch signifikante Heterogenität, die nach I<sup>2</sup> auch stets als beträchtlich zu quantifizieren ist.

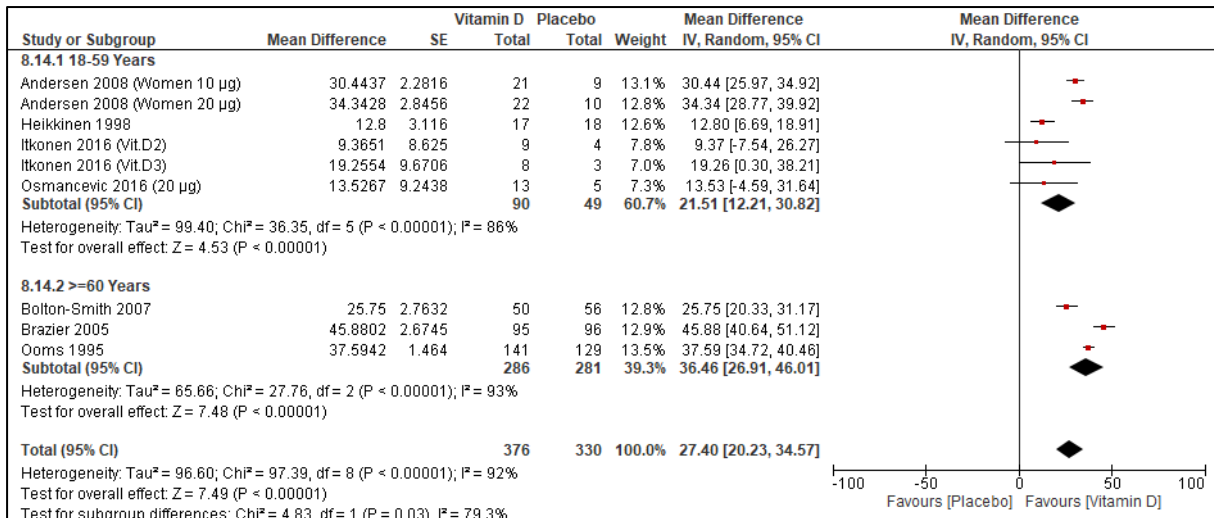


**Abbildung 35: Forest Plot Frauen 18-59 vs. ≥60 Jahre**

Für die Subgruppe der 18-59-Jährigen Frauen wurde ein Funnel Plot erstellt, optisch begutachtet und mit dem Egger's Test analysiert (vgl. im Anhang: Abbildung 63). Es zeigte sich eine leicht optische Asymmetrie, die jedoch statistisch nicht signifikant war mit einem p-Wert von 0,741.

Zudem gab es auch in der geringen Dosiskategorie (Abbildung 36) einen signifikanten absoluten 25(OH)D-Serumanstieg zugunsten der Gruppe der Frauen ≥60 Jahre gegenüber den 18-59-Jährigen [36,46 nmol/L (95% CI 26,91, 46,01) vs. 21,51 nmol/L (95% CI 12,21, 30,82); p=0,03]. Die Subgruppe der Frauen ≥60 Jahre bestand aus den identischen Studien wie die vorhergehende Analyse.

Die Charakteristika der Subgruppen zeigten Unterschiede bei mittlerer 25(OH)D-Baseline (≥60 Jahre: 35,77 nmol/L vs. 18-59 Jahre: 29,84 nmol/L) sowie mittlerer Vitamin D-Dosis (≥60 Jahre: 10 µg/d vs. 18-59 Jahre: 16,50 µg/d). Der verhältnismäßige 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D betrug 8,42 nmol/L (≥60 Jahre) vs. 3,09 nmol/L (18-59 Jahre).



**Abbildung 36: Forest Plot Frauen mit geringer Dosis 18-59 vs. ≥60 Jahre**

Die weiteren geschlechterspezifischen Analysen zeigten keine signifikanten absoluten Unterschiede im 25(OH)D-Serumanstieg zwischen den Subgruppen (im Anhang: Tabelle 26). Hingegen zeigte sich in drei Subgruppen auch kein signifikant höherer absoluter 25(OH)D-Serumanstieg der Vitamin D-Intervention gegenüber Placebo. Hierbei handelte es sich um die Subgruppen aus mittleren Breitengraden mit einer Baseline 25(OH)D-Konzentration von <50 nmol/L der 18-59-Jährigen Frauen (p=0,28) und Männer (p=0,15) sowie in der Subgruppe der 18-59-jährigen Frauen mit hoher Dosis (p=0,28).

Heterogenitätssignale zeigten sich in mehreren Subgruppen. In der Subgruppe der Frauen mit einer Baseline 25(OH)-Konzentration von ≥50 nmol/L war die nicht signifikante Heterogenität als gering zu quantifizieren (p=0,24; I<sup>2</sup>=29%). Des Weiteren in der Subgruppe der niedrigen Dosis mit einem Baseline 25(OH)D-Status ≥50 nmol/L bei Frauen und Männern (p=0,17 bzw. p=0,38) mit gering bis mäßiger Quantifizierung mittels I<sup>2</sup>=43% bei Frauen sowie geringe Quantifizierung bei Männern (I<sup>2</sup>=0%). Bei niedriger Dosis mit Baseline 25(OH)D-Konzentration ≥50 nmol/L aus nördlichen Breitengraden (Männer: p=0,45, I<sup>2</sup>=0%; Frauen: p=0,38, I<sup>2</sup>=0%) setzte sich dieses Signal fort. Zudem war die Heterogenität der Subgruppe der 18-59-Jährigen Frauen mittlerer Dosiskategorie nicht signifikant mit geringer Quantifizierung (p=0,48; I<sup>2</sup>=0%). Zur Untersuchung möglicher Publikationsverzerrung wurden für drei weitere Subgruppen Funnel Plots erstellt. (im Anhang: Abbildung 64, Abbildung 65 und Abbildung 66). Diese waren optisch alle asymmetrisch. Lediglich der Funnel Plot der Subgruppe aller geschlechterspezifischer Studien mit Männern in Abbildung 65 im Anhang zeigte eine statistisch signifikante Publikationsverzerrung (p=0,041), die eine mögliche Auswirkung auf die Validität des Effektschätzers der Ergebnisse haben könnte.

#### 4.6 SENSITIVITÄTSANALYSE

Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen und um weiter mögliche Ursachen der Heterogenität zu identifizieren, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Hierbei wurde im gesamten Studien(-arm)kollektiv nacheinander jede einzelne Studie entfernt und überprüft, ob es einen Einfluss gibt. Dieses Vorgehen allerdings ergab keine Abweichungen in den Ergebnissen. Des Weiteren wurden die Studien mit großen Probandenzahlen  $\geq 100$  (Bischoff-Ferrari et al., 2020; Kjaergaard et al., 2012; Kubiak et al., 2018; Martineau et al., 2015; Ooms et al., 1995; Sneve et al., 2008) ausgeschlossen, um den Effekt dieser großen Studien auf das Gesamtkollektiv zu untersuchen. Ebenso wenig ergab dieses Vorgehen einen bedeutsamen Unterschied in den Ergebnissen. Weitergehend wurde dann anhand der festgelegten Einschlusskriterien untersucht, ob ein Ausschluss von Studien, in denen zusätzlich Calcium verabreicht wurde (Agergaard et al., 2015; Bolton-Smith et al., 2007; Brazier et al., 2005; Cashman et al., 2014; Heikkinen et al., 1998; Sneve et al., 2008; Välimäki et al., 2016), einen Einfluss auf die Ergebnisse hatte. Auch dieser Ausschluss veränderte die Ergebnisse nicht. Zusätzlich dazu wurden dann auch die Studienarme ausgeschlossen, deren Intervention nicht Vitamin D<sub>3</sub> beinhaltete (Cashman et al., 2012; Itkonen et al., 2016; Vaes et al., 2018). Dies bewirkte weder im gemeinsamen Ausschluss mit den Calcium-Studien, noch alleine eine Veränderung in den Ergebnissen.

#### 4.7 DOSISEMPFEHLUNG VITAMIN D

Aus den zuvor dargestellten Ergebnissen wurde im Folgenden eine Dosisempfehlung von Vitamin D-Supplementen in bestimmten Populationsgruppen errechnet, damit 95% der Bevölkerung einen Vitamin D-Spiegel von 50 bzw. 75 nmol/L erreichen oder halten können. Diese Kalkulation erfolgte auf Basis der in Kapitel 3.5 dargestellten Formel.

Über alle eingeschlossenen Studien hinweg, wurde eine Vitamin D-Dosis von 24,90 µg/d (~995,94 IE/d) errechnet, um 95% der Population auf zumindest 50 nmol/L 25(OH)D-Serumkonzentration zu heben bzw. diese zu erhalten. (Tabelle 7).

**Tabelle 7: Dosisempfehlung Vitamin D über alle Studien**

Subgruppe (Studien- arme, N)	Proban- den, N	Base- line 25(OH) D in nmol/L <sup>a</sup>	Dosis µg/d <sup>a</sup>	WMD in nmol/L <sup>b</sup>	Seruman- stieg in nmol/L je 2,5 µg/d Vit.D <sup>c</sup>	<b>Vitamin D- Empfehlung in µg/d (IE/d) um 95% der Population auf 50 nmol/L zu heben/halten<sup>d</sup></b>	Vitamin D- Empfehlung in µg/d (IE/d) um 95% der Population auf 75 nmol/L zu heben/halten <sup>e</sup>
<b>Alle Studien (n=73)</b>	3974	33,01	35,64	36,28	1,77	<b>24,90 (995,94)</b>	57,26 (2290,48)
<p>a: Gewichteter Mittelwert (WM) ist das Produkt aus prozentualer Gewichtung der Studien und entsprechendem Parameter</p> <p>b: Differenz der Mittelwerte der Interventions- und Kontrollgruppe, gewichtet nach der Präzision der Studie</p> <p>c: Anstieg 25(OH)D in nmol/L je 2,5µg/d (100 IE/d) wurde wie folgt berechnet: [(Erreichte WM 25(OH)D-Konzentration – Baseline WM 25(OH)D-Konzentration)/Vitamin D Dosis µg/d] × 2,5</p> <p>d: Formel zur Berechnung: [(50 – 5. Perzentil Baseline 25(OH)D) / (Serumanstieg in nmol/L / 2,5)]</p> <p>e: Formel zur Berechnung: [(75 – 5. Perzentil Baseline 25(OH)D) / (Serumanstieg in nmol/L / 2,5)]</p>							

Tabelle 8 und Tabelle 9 enthalten jeweils für die 18-59-Jährigen sowie ≥60-Jährigen die gewichtete mittlere Dosierung des Vitamin D, Baseline 25(OH)D-Konzentration, erreichte Vitamin D-Konzentration sowie der errechnete verhältnismäßige Serumanstieg in nmol/L je 2,5 µg/d (~100 IE/d) Vitamin D.

Es zeigte sich über alle Subgruppen hinweg, dass der 25(OH)D-Serumanstieg bei Probanden mit Baseline-Konzentrationen <50 nmol/L im Verhältnis stärker anstieg als bei denjenigen mit Baseline-Werten ≥50 nmol/L. Bis auf die Subgruppe der 18-59-Jährigen aus nördlichen Breitengraden mit Baseline 25(OH)D-Konzentrationen ≥50 nmol/L erzielten die Subgruppen der ≥60-Jährigen stets einen höheren Serumanstieg im Verhältnis zur Dosis als die 18-59-jährigen Probanden. Dies führte zu einer durchweg höheren Dosisempfehlung an Vitamin D zum Erreichen oder Halten von 25(OH)D-Serumkonzentrationen von 50 nmol/L bei den 18-59-Jährigen im Vergleich zu den ≥60-jährigen Probanden.

Bei der Gesamtpopulation der 18-59-Jährigen mit einer gewichteten mittleren Baseline 25(OH)D-Konzentration von 44,98 nmol/L betrug die errechnete Vitamin D-Dosisempfehlung 35,91 µg/d (~1436,25 IE/d), um 95% der Population auf zumindest 50 nmol/L zu heben oder zu halten.

Die Dosisempfehlung Vitamin D bei den 18-59-Jährigen mit einer 25(OH)D Baseline-Konzentration von <50 nmol/L lag bei 46,33 µg/d (~1853,03 IE/d) Vitamin D für den Zielerumwert von 50 nmol/L, damit jeweils 95% der Population diesen erreichen oder erhalten, bei einer gewichteten mittleren Baseline-Konzentration von 33,05 nmol/L. In der Subgruppe derjenigen mit einer 25(OH)D Baseline-Konzentration von ≥50 nmol/L, lag die Empfehlung für die 18-59-Jährigen bei 22,89 µg/d (~915,65 IE/d) Vitamin D für das Halten des



Zielerumwerts von 50 nmol/L, bei einer gewichteten mittleren Baseline-Konzentration von 61,28 nmol/L.

In den geographischen Breitengraden zeigte sich eine höhere Dosisempfehlung bei den mittleren Breitengraden (43,38 µg/d, ~1735,04 IE/d für 50 nmol/L Zielerumwert) gegenüber den nördlichen und südlichen Breitengraden (28,32 µg/d ~1132,78 IE/d bzw. 32,40 µg/d ~1296,04 IE/d). Über alle geographischen Breitengraden hinweg lag die Empfehlung bei den Probanden mit einer Baseline 25(OH)D-Konzentration von <50 nmol/L mehr als doppelt so hoch, damit 95% der Population 50 nmol/L 25(OH)D-Serumkonzentration erreichen oder halten, gegenüber den Subgruppen derjenigen mit einem Baseline-Wert von ≥50 nmol/L.

In den zusätzlichen Subgruppen nach Ethnizität der nördlichen Breitengrade mit Baseline <50 nmol/L zeigte sich ein mehr als doppelt so hoher verhältnismäßiger Serumanstieg in nmol/L je 2,5 µg/d Vitamin D (3,65 nmol/L vs. 1,69 nmol/L) bei der Gruppe ethnischer Minderheiten gegenüber der nordeuropäischen Population, bei lediglich einem Fünftel der mittleren gewichteten Dosis (17,43 µg/d vs. 78,26 µg/d). Dennoch erreichte die Subgruppe der ethnischen Minderheit in der WMD einen 42% geringeren absoluten Anstieg in der 25(OH)D-Serumkonzentration gegenüber der nordeuropäischen Population (27,62 nmol/L vs. 46,94 nmol/L). Die mittlere Vitamin D-Dosis der Subgruppe der ethnischen Minderheiten war um 78% geringer als diejenige der nordeuropäischen Population (17,43 vs. 78,26 µg/d). Um 95% der Population der ethnischen Minderheiten dieser Subgruppe auf 50 nmol/L zu heben bzw. zu erhalten, wurden 19,17 µg/d (~766,88 IE/d) Vitamin D errechnet, gegenüber der Empfehlung von 35,47 µg/d (~1418,98 IE/d) Vitamin D in der nordeuropäischen Population dieser Subgruppe.

**Tabelle 8: Dosisempfehlung Vitamin D für 18-59-Jährige**

Subgruppe (Studienarme, n)	Proban- den, N	Base- line 25(OH) D in nmol/L <sup>a</sup>	Dosis µg/d <sup>a</sup>	WMD in nmol/L <sup>b</sup>	Serum- anstieg in nmol/L je 2,5 µg/d Vit.D <sup>c</sup>	Vitamin D- Empfehlung in µg/d (IE/d) für 95% der Population zum Erreichen von 50 nmol/L <sup>d</sup>	Vitamin D- Empfehlung in µg/d (IE/d) für 95% der Population zum Erreichen von 75 nmol/L <sup>e</sup>
<b>Alle Studien (n=54)</b>	1924	44,98	70,04	37,34	1,25	<b>35,91 (1436,25)</b>	64,39 (2575,69)
<b>Baseline &lt;50 nmol/L (n=31)</b>	1035	33,05	75,86	39,00	1,35	<b>46,33 (1853,03)</b>	76,92 (3076,85)
<b>Baseline ≥50 nmol/L (n=23)</b>	889	61,93	61,28	34,69	1,06	<b>22,89 (915,65)</b>	48,20 (1927,93)
<b>Nördliche Breitengrade (n=27)</b>	1127	39,48	51,31	36,32	1,79	<b>28,32 (1132,78)</b>	50,19 (2007,56)

– Ergebnisse –

<b>Nördliche Breitengrade &amp; Baseline &lt;50 nmol/L</b> (n=19)	786	30,47	53,32	38,67	1,92	<b>34,71</b> <b>(1388,32)</b>	56,51 (2260,21)
<b>Nördliche Breitengrade &amp; Baseline &lt;50 nmol/L ethnische Minderheiten</b> (n=8)	266	20,11	17,43	27,62	3,65	<b>19,17</b> <b>(766,88)</b>	29,03 (1161,29)
<b>Nördliche Breitengrade &amp; Baseline &lt;50 nmol/L nord-europäische Population</b> (n=11)	520	37,60	78,26	46,94	1,69	<b>35,47</b> <b>(1418,98)</b>	61,85 (2473,88)
<b>Nördliche Breitengrade &amp; Baseline ≥50 nmol/L</b> (n=8)	341	62,34	46,95	30,52	1,41	<b>12,14</b> <b>(485,48)</b>	34,53 (1381,30)
<b>Mittlere Breitengrade</b> (n=25)	770	50,74	89,33	38,53	0,89	<b>43,38</b> <b>(1735,04)</b>	78,61 (3144,30)
<b>Mittlere Breitengrade &amp; Baseline &lt;50 nmol/L</b> (n=11)	235	37,28	114,13	40,24	0,92	<b>62,08</b> <b>(2483,34)</b>	106,81 (4272,27)
<b>Mittlere Breitengrade &amp; Baseline ≥50 nmol/L</b> (n=14)	535	61,54	65,92	36,27	0,88	<b>29,18</b> <b>(1167,29)</b>	55,63 (2225,09)
<b>Südliche Breitengrade</b> (n=2)	27	48,80	83,31	32,81	1,35	<b>32,40</b> <b>(1296,04)</b>	61,43 (2457,13)
<p>a: Gewichteter Mittelwert (WM) ist das Produkt aus prozentualer Gewichtung der Studien und entsprechendem Parameter</p> <p>b: Differenz der Mittelwerte der Interventions- und Kontrollgruppe, gewichtet nach der Präzision der Studie</p> <p>c: Anstieg 25(OH)D in nmol/L je 2,5µg/d (100 IE/d) wurde wie folgt berechnet: [(Erreichte WM 25(OH)D-Konzentration – Baseline WM 25(OH)D-Konzentration)/Vitamin D Dosis µg/d] × 2,5</p> <p>d: Formel zur Berechnung: [(50 – 5. Perzentil Baseline 25(OH)D) / (Serumanstieg in nmol/L / 2,5)]</p> <p>e: Formel zur Berechnung: [(75 – 5. Perzentil Baseline 25(OH)D) / (Serumanstieg in nmol/L / 2,5)]</p>							

In der Gesamtpopulation der ≥60-Jährigen betrug die Vitamin D-Empfehlung 15,49 µg/d (~619,77 IE/d), um damit 95% der Population auf zumindest 50 nmol/L 25(OH)D-Serumkonzentration zu heben bzw. zu halten, bei einer mittleren gewichteten Baseline-Konzentration von 42,71 nmol/L. Bei denjenigen, die eine Baseline 25(OH)D-Konzentration <50 nmol/L haben, lag diese Dosisempfehlung für einen Zielerumwert von 50 nmol/L bei 11,79 µg/d (~471,75 IE/d) Vitamin D bei einer gewichteten mittleren Baseline 25(OH)D-Konzentration von 29,50 nmol/L. In der Subgruppe der Baseline-Konzentration ≥50 nmol/L lag die Vitamin D-Empfehlung bei 16,67 µg/d (~666,87 IE/d), um damit 95% der Population auf

zumindest 50 nmol/L zu halten, bei einer gewichteten mittleren 25(OH)D-Serumkonzentration zu Beginn der Studien von 59,27 nmol/L. Bei den ≥60-Jährigen zeigten sich zwischen nördlichen und mittleren Breitengraden für eine Vitamin D-Dosisempfehlung geringe Differenzen (12,34 µg/d ~493,50 IE/d bzw. 17,71 µg/d ~708,53 IE/d), um auf 50 nmol/L zu kommen oder diese zu halten. Abhängig vom Baseline 25(OH)D-Wert wurde in beiden Breitengradkategorien eine höhere Vitamin D-Dosis für die Gruppe mit Baseline-Wert ≥50 nmol/L empfohlen als für diejenigen mit <50 nmol/L (Tabelle 9).

**Tabelle 9: Dosisempfehlung Vitamin D für ≥60-Jährige**

Subgruppe (Studienname, N)	Proban- den, N	Base- line 25(OH) D in nmol/L <sup>a</sup>	Dosis µg/d <sup>a</sup>	WMD in nmol/L <sup>b</sup>	Serum- anstieg in nmol/L je 2,5 µg/d Vit.D <sup>c</sup>	Vitamin D- Empfehlung in µg/d (IE/d) um 95% der Population auf 50 nmol/L zu heben/halten <sup>d</sup>	Vitamin D- Empfehlung in µg/d (IE/d) um 95% der Population auf 75 nmol/L zu heben/halten <sup>e</sup>
<b>Alle Studien</b> (n=19)	2050	42,71	28,02	34,04	2,95	<b>15,49</b> <b>(619,77)</b>	27,63 (1105,11)
<b>Baseline &lt;50 nmol/L</b> (n=10)	713	29,50	17,84	37,66	5,77	<b>11,79</b> <b>(471,75)</b>	19,11 (764,22)
<b>Baseline ≥50 nmol/L</b> (n=9)	1337	59,27	41,54	29,41	1,35	<b>16,67</b> <b>(666,87)</b>	36,29 (1451,77)
<b>Nördliche Breitengrade</b> (n=6)	263	53,47	28,37	28,38	2,11	<b>12,34</b> <b>(493,50)</b>	26,97 (1078,80)
<b>Nördliche Breitengrade &amp; Baseline &lt;50 nmol/L</b> (n=2)	170	33,31	17,54	37,86	5,27	<b>11,54</b> <b>(461,48)</b>	18,94 (757,44)
<b>Nördliche Breitengrade &amp; Baseline ≥50 nmol/L</b> (n=4)	93	64,52	34,52	23,03	1,21	<b>9,16</b> <b>(366,53)</b>	29,47 (1178,90)
<b>Mittlere Breitengrade</b> (n=12)	1692	39,62	29,59	38,52	2,99	<b>17,71</b> <b>(708,53)</b>	29,57 (1182,85)
<b>Mittlere Breitengrade &amp; Baseline &lt;50 nmol/L</b> (n=7)	448	30,23	19,26	40,24	5,23	<b>12,95</b> <b>(517,97)</b>	20,63 (825,16)
<b>Mittlere Breitengrade &amp; Baseline ≥50 nmol/L</b> (n=5)	1244	54,94	47,68	36,27	1,41	<b>22,89</b> <b>(915,41)</b>	42,32 (1692,88)

a: Gewichteter Mittelwert (WM) ist das Produkt aus prozentualer Gewichtung der Studien und entsprechendem Parameter

b: Differenz der Mittelwerte der Interventions- und Kontrollgruppe, gewichtet nach der Präzision der Studie

c: Anstieg 25(OH)D in nmol/L je 2,5µg/d (100 IE/d) wurde wie folgt berechnet: [(Erreichte WM 25(OH)D-Konzentration – Baseline WM 25(OH)D-Konzentration)/Vitamin D Dosis µg/d] × 2,5

d: Formel zur Berechnung: [(50 – 5. Perzentil Baseline 25(OH)D) / (Serumanstieg in nmol/L / 2,5)]

e: Formel zur Berechnung: [(75 – 5. Perzentil Baseline 25(OH)D) / (Serumanstieg in nmol/L / 2,5)]

## 5 DISKUSSION

Vitamin D-Mangel ist weltweit und im Speziellen in Europa weit verbreitet. Bevölkerungsstudien zeigten einen Vitamin D-Status von  $<50$  nmol/L in den USA von 24% (Schleicher et al., 2016), in Kanada von 36,8% (Sarafin et al., 2015) und in Europa von 40,4% (Cashman et al., 2016). Der Vitamin D-Status ist von vielen unterschiedlichen Faktoren, wie Alter, Geschlecht, Hautpigmentierung, Sonneneinstrahlung und -schutz, geographischer Breitengrad, Ernährungsgewohnheiten sowie Nahrungsergänzung abhängig (Mithal et al., 2009; Spiro, Buttriss, 2014). Die Verhinderung von sich hieraus entwickelnden Folgeerkrankungen durch einen ausreichenden Vitamin D-Spiegel ist eine gesundheitspolitische Priorität. Der Vitamin D-Status ist in Europa niedriger als auf anderen Kontinenten, wobei die skandinavischen Länder den besten Vitamin D-Status haben (Lips, 2001, 2006; McKenna, 1992). In nördlichen Breitengraden ab etwa  $40^{\circ}$  N ist das Sonnenlicht nicht stark genug, um die Synthese von Vitamin D in der Haut von Oktober bis März auszulösen (Spiro, Buttriss, 2014). Zur Kontrolle der Mikronährstoff-Mangelernährung hat die WHO-FAO (World Health Organization and Food and Agriculture Organisation) eine größere Vielfalt von Mikronährstoffe enthaltenden Nahrungsmitteln, eine verstärkte Anreicherung von Lebensmitteln sowie die Supplementierung als Strategien vorgeschlagen (Allen, 2006). In Bezug auf Vitamin D ist sowohl Quantität als auch das Spektrum von vielfältigen Nahrungsquellen herausfordernd, da nur sehr wenige ausreichend Vitamin D enthalten (Cashman, 2020). Die WHO-FAO geht davon aus, dass eine Supplementierung oft die schnellste Verbesserung des Mikronährstoffstatus von Einzelpersonen oder der Zielbevölkerung bewirkt, die Anreicherung von Lebensmitteln in der Regel eine weniger unmittelbare, aber dennoch viel umfassendere und nachhaltigere Wirkung hat (Allen, 2006). Ziel des vorliegenden systematischen Reviews und Meta-Analyse war es, den Effekt oraler Vitamin D-Supplementierung auf den 25(OH)D-Serumspiegel in Europa bei gesunden, erwachsenen Probanden zu untersuchen und hieraus auch eine Dosisempfehlung für bestimmte Populationen abzuleiten, um damit ausreichende Vitamin D-Spiegel zu erreichen bzw. zu erhalten.

In diesem systematischen Review und Meta-Analyse wurden 49 Primärstudien mit 73 Studien(-armen) und insgesamt 7320 Probanden eingeschlossen.

Die orale Supplementierung von Vitamin D erhöhte signifikant den absoluten 25(OH)D-Serumspiegel gegenüber Placebo über alle Studien hinweg im gewichteten Mittel um  $36,28$  nmol/L (95% CI  $31,97, 40,59$ ,  $p < 0,00001$ ). Lediglich die Studien(-arme) „Itkonen 2016 Vit.D2“, „Osmancevic 20  $\mu\text{g}$ “, „Välimäki 27,4  $\mu\text{g}$ “ und „54,8  $\mu\text{g}$ “, „Wyon 2016“ sowie „Wyon 2021 Liquid“

zeigten ein nicht signifikantes Ergebnis gegenüber Placebo. Wie bereits in Kapitel 2.2.5 beschrieben, gibt es bei nährstoffspezifischen Studien Besonderheiten, so dass die statistische Power nicht ausreicht, um zumeist kleine Effekte signifikant nachzuweisen, zumeist hohe Dropout-Raten und eine sigmoid-verlaufende Response-Kurve gegeben ist, die allesamt Einfluss auf das Ergebnis haben können. Dies erklärt auch in diesem Fall die divergenten Ergebnisse der vorbezeichneten Studien.

In einem systematischen Review und Meta-Analyse von Whiting und Kollegen wurden Studien von gesunden Erwachsenen ( $\geq 18$  Jahre) im Zeitraum 2003 bis 2013 mit Zufuhr zwischen 5 und max. 20  $\mu\text{g/d}$  Vitamin D aus angereicherten Nahrungsmitteln oder Supplementen eingeschlossen, die maximale Baseline 25(OH)D-Konzentrationen von 75 nmol/L aufweisen durften. Durchschnittlich lag der Serumanstieg im Verhältnis zur Dosis bei 2,21 nmol/L ( $\sim 5,53$  nmol/L je 2,5  $\mu\text{g}$  Vitamin D) je  $\mu\text{g}$  Vitamin D (Whiting et al., 2015). Im Vergleich zu den Daten von Whiting und Kollegen betrug in dieser Arbeit der Serumanstieg je 2,5  $\mu\text{g}$  Vitamin D bei allen eingeschlossenen Studien 1,77 nmol/L und lag nur bei einem Drittel der dort bezifferten Werte. Unterschiede zwischen der Studie von Whiting und Kollegen, die die Divergenz erklären könnten, liegen zum einen darin, dass in der Studie von Whiting und Kollegen nicht nach Studiengröße adjustiert wurde. Dies wurde in dieser Analyse durch die gewichteten mittleren Werte vollzogen. Ein weiterer großer Unterschied ist auch, dass neben Studien mit Vitamin D-Supplementen auch Studien mit angereicherten Lebensmitteln eingeschlossen und auch nicht ausschließlich placebokontrollierte Studien berücksichtigt wurden. Ferner kamen gut die Hälfte der Studien nicht aus Europa und davon wiederum die Hälfte aus den USA, in denen die Lebensmittelanreicherung – verpflichtend sowie freiwillig – sehr weit fortgeschritten ist, was eine Vergleichbarkeit erschwert. Whiting und Kollegen dividierten ihre Ergebnisse des Serumanstiegs durch die jeweilige Vitamin D-Dosis, was bei stärkerer Lebensmittelanreicherung auch in einem höheren Serumanstieg resultieren kann (Whiting et al., 2015). Zu ähnlichen Ergebnissen wie Whiting und Kollegen kamen auch McKenna und Murray in ihrer Analyse von 41 Studien mit einem verhältnismäßigen Serumanstieg von 5,3 nmol/L je 2,5  $\mu\text{g}$  Vitamin D. Zu berücksichtigen sind jedoch auch hier die Charakteristiken der eingeschlossenen Studien. Ungefähr 22% der Studien stammten aus den USA und zudem haben lediglich 3 der 41 Studien jüngere Erwachsene als Population beinhaltet (McKenna, Murray, 2013). Wenngleich die Arbeiten sich nicht in Gänze vergleichen lassen, ergeben sich dennoch Hinweise auf die divergierenden Ergebnisse des Serumanstiegs hieraus.

In dieser Meta-Analyse haben sich als Einflussfaktoren auf den absoluten 25(OH)D-Serumanstieg das Alter, die Baseline 25(OH)D-Konzentration sowie die verabreichte Tagesdosis gezeigt.

## 5.1 SUBGRUPPE 18-59-JÄHRIGE

Im Rahmen der altersspezifischen Subgruppe der 18-59-Jährigen zeigte sich ein dosiseffektbedingter signifikanter absoluter 25(OH)D-Serumanstieg für die hohe Dosiskategorie der gesamten Studien, verglichen jeweils mit denen der mittleren als auch niedrigen Dosiskategorie. Zudem führte ein solcher Dosiseffekt auch zum signifikanten absoluten 25(OH)D-Serumanstieg bereits im Vergleich der mittleren zur niedrigen Dosiskategorie bei Baseline 25(OH)D-Serumkonzentrationen  $\geq 50$  nmol/L insgesamt, als auch bei denjenigen mit diesen Baseline-Werten aus nördlichen Breitengraden. Die hohe Dosiskategorie zeigte dort gegenüber der mittleren Dosiskategorie keinen signifikanten Serumanstieg.

Wie in der Tabelle 5 in Kapitel 4.5 gezeigt, beträgt der verhältnismäßige Serumanstieg der hohen Dosiskategorie mit 0,91 nmol/L je 2,5  $\mu\text{g}$  Vitamin D aber damit nur fast ein Viertel der niedrigen Dosiskategorie und fast die Hälfte des Serumanstiegs der mittleren Dosiskategorie. In der Meta-Analyse von Mo und Kollegen zeigten sich tendenziell ähnliche Dosiseffekt-Ergebnisse in einer weltweiten Analyse von Studien, die zudem nicht nur gesunde Teilnehmer eingeschlossen hatte. Die hohe Dosiskategorie ( $>75$   $\mu\text{g}$  Vitamin D) zeigte einen verhältnismäßigen Serumanstieg von 1,3 nmol/L je 2,5  $\mu\text{g}$  Vitamin D, während die mittlere ( $\geq 37,5$ -75  $\mu\text{g}$ ) und die niedrige Dosiskategorie ( $<37,5$   $\mu\text{g}$  Vitamin D) mit 1,8 nmol/L bzw. 2,1 nmol/L je 2,5  $\mu\text{g}$  Vitamin D einen höheren Serumanstieg aufwies (Mo et al., 2019). Die Vitamin D Dosis-Response weist keinen linearen, sondern einen kurvenförmigen 25(OH)D-Serumanstieg auf, der ab einer gewissen Dosis die Serumkonzentrationen nicht mehr linear ansteigen lässt (Aloia et al., 2008; Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin, Calcium, 2011). Zum anderen sind auch weitere Faktoren für das entsprechende Dosisansprechen mit verantwortlich. Ein weiterer, einflussnehmender Faktor könnte auch der Baseline 25(OH)D-Serumwert sein.

In dieser Arbeit konnte in Kapitel 4.5 in Tabelle 5 gezeigt werden, dass sowohl bei der Gruppe der 18-59-Jährigen als auch der  $\geq 60$ -Jährigen mit  $\geq 50$  nmol/L Baseline 25(OH)D-Konzentration der verhältnismäßige Serumanstieg im Verhältnis geringer ist gegenüber denjenigen mit  $<50$  nmol/L Baseline 25(OH)D-Konzentration. Dieses Ergebnis deckt sich mit denen von Aloia und Kollegen. Diese zeigten, dass Baseline 25(OH)D-Werte  $\geq 50$  nmol/L mehr Vitamin D benötigen für den Serumanstieg, als diejenigen mit  $<50$  nmol/L Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration (Aloia et al., 2008). Dieser unterschiedliche Anstieg der verhältnismäßigen 25(OH)D-Serumkonzentration zeigte sich bei den 18-59-Jährigen in den Subgruppen der geographischen Breitengrade nach Baseline-Status, aber auch allgemein. Die eingeschlossenen Studien aus nördlichen Breitengraden verzeichneten generell jeweils einen höheren verhältnismäßigen Serumanstieg je 2,5  $\mu\text{g}$  Vitamin D insgesamt und auch in

den Subgruppen nach Baseline-Status, im Vergleich zu den mittleren und südlichen Breitengraden. In Kapitel 2.2.4 wurde bereits darauf verwiesen, dass der Vitamin D-Status in nördlichen europäischen Ländern wie Schweden, Finnland und Norwegen im Vergleich zu Ländern mittlerer und südlicher europäischer Breitengrade in der Bevölkerung besser ist. Gründe hierfür sind vor allem im verstärkten Konsum von Fisch und Lebertran als auch in der Anreicherung von Vitamin D in Lebensmitteln zu sehen (Lips et al., 2019).

Demgegenüber lagen in den vorliegend eingeschlossenen Studien nach geographischen Breitengraden, die mittlere gewichtete Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration in den nördlichen unter denjenigen der mittleren oder südlichen Breitengrade. Dies war vor allem durch die höhere Zahl von eingeschlossenen Studien mit Baseline-Werten  $<50$  nmol/L bedingt (vgl. Kapitel 4.5.1.1.1 und 4.5.1.1.3). Innerhalb der Studien aus nördlichen Breitengraden mit hoher Dosis beinhalteten lediglich 1 von 7 Studien(-arme) (~14%) mit Baseline 25(OH)D-Serumkonzentrationen  $\geq 50$  nmol/L, wohingegen die niedrige (5 von 15 ~33%) und mittlere Dosiskategorie (2 von 5 ~40%) mehr als doppelt so viele Studien(-arme) mit Baseline 25(OH)D-Serumkonzentrationen  $\geq 50$  nmol/L beinhalteten.

Ungeachtet des zuvor beschriebenen kurvenförmigen 25(OH)D-Serumanstiegs könnte dies zudem auch erklären, dass die hohe gegenüber den anderen Dosiskategorien signifikant den absoluten 25(OH)D-Serumspiegel erhöhte, während dies zwischen mittlerer Dosis und niedriger Dosiskategorie nicht der Fall war. Generell könnte der im Vergleich zu den mittleren und südlichen Breitengraden deutlich niedrigere Baseline 25(OH)D-Wert in nördlichen Breitengraden durch die jeweiligen Probandenpopulationen weitere Erklärungen liefern. Aus diesem Grund wurden in den nördlichen Breitengraden die Untersuchungen von ausschließlich ethnischen Minderheiten [Pakistan (Andersen et al., 2008), der mittlere Osten, Afrika, südliches Asien (Knutsen et al., 2014b) sowie Somalia (Osmancevic et al., 2016)] separat in einer Subgruppe analysiert. Nicht-westliche Immigranten gehören zur Risikogruppe für eine Vitamin D-Defizienz (Lips et al., 2019). Zu Risikofaktoren für Vitamin D-Defizienz bei nicht-westlichen Immigranten in nördlicheren Breitengraden zählen vor allem eine geringere UV-B-Strahlenexposition als im Heimatland, dunkle Hautpigmentierung, Breitengrad vor der Auswanderung, Dauer des Aufenthalts im Gastland, kulturelle Gewohnheiten wie das Tragen eines Schleiers, unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten, geringe Aufnahme von Vitamin-D-Präparaten, geringe Calciumzufuhr (Lips, de Jongh, 2018).

Es zeigte sich zwar kein statistisch signifikanter absoluter Serumanstieg im Vergleich der ethnischen Minderheiten zur restlichen, nordeuropäischen, Population in den eingeschlossenen Studien. Jedoch bestätigte sich das Risiko der Vitamin D-Defizienz dieser Bevölkerungsgruppen im Rahmen der gewichteten mittleren Baseline 25(OH)D-

Konzentrationen sowie dem WMD. Mit einer mittleren gewichteten Dosis von 17,43 µg/d Vitamin D und einem Baseline 25(OH)D-Wert von 20,11 nmol/L betrug die WMD lediglich 27,62 nmol/L 25(OH)D-Serumkonzentration, obgleich der verhältnismäßige Serumanstieg von 3,65 nmol/L je 2,5 µg/d Vitamin D mehr als doppelt so hoch war, als in der Gruppe der nordeuropäischen Population. Jedoch lag der Zielerumwert noch immer im Vitamin D-defizienten Bereich und der Baseline-Wert im Bereich des schweren Vitamin D-Mangels. Dies könnte darauf hindeuten, dass hier die Dosis in diesem Fall nicht ausreichend war. Es unterstreicht zudem, dass ethnische Minderheiten in diesem Kontext bekanntermaßen besonders von Vitamin D-Mangel betroffen sind. Um 95% dieser Population auf mindestens 50 nmol/L 25(OH)D-Serumkonzentration zu heben, bedarf es einer Vitamin D-Supplementierung von 19,17 µg/d (766,88 IE/d).

Die zu Beginn dargestellten Ausführungen zum kurvenförmigen Serumanstieg von 25(OH)D sowie der Abhängigkeit vom Baseline-Status, werden im Rahmen des Vergleichs der Dosiskategorien miteinander auch bei Baseline 25(OH)D-Konzentrationen  $\geq 50$  nmol/L generell und in nördlichen Breitengraden bestätigt.

Innerhalb der jeweiligen Dosiskategorien der 18-59-Jährigen – niedrig, mittel und hoch – zeigten sich ebenso signifikante Unterschiede in den Subgruppen.

In diesem Alterskollektiv in der niedrigen Dosiskategorie zeigten ebenso durchweg höhere Serumanstiege im Verhältnis zur Dosis bei Baseline Serumwerten  $< 50$  nmol/L. Allerdings schien die Vitamin D-Dosis hier grundsätzlich nicht ausreichend, um absolute Unterschiede im Serumanstieg der Subgruppen zu zeigen. Es zeigte sich nur in den Vitamin D-Studien(-armen) aus mittleren Breitengraden mit einem signifikant höheren absoluten 25(OH)D-Serumanstieg ( $p=0,04$ ) gegenüber denjenigen Studien aus nördlichen Breitengraden, vgl. Abbildung 23 in Kapitel 4.5.1.2. Bei vergleichbarer Dosis der mittleren Breitengrade (15,05 µg/d) gegenüber den nördlichen Breitengraden (15,23), könnten jedoch die unterschiedlichen Baseline 25(OH)D-Werte von 55,56 nmol/L gegenüber 34,21, zusätzlich zum vorbeschriebenen Anteil von Studien mit ethnischen Minderheiten, einen Einfluss gehabt haben. Der Effekt war in der Gruppe der mittleren Breitengrade insgesamt stärker ausgeprägt, obgleich der verhältnismäßige Serumanstieg bei geringerer Baseline 25(OH)D-Konzentration grds. höher ist. In der vorliegenden Subgruppenanalyse zeigte sich allerdings in den mittleren Breitengraden, dass der Studienarm von Cashman 2012 mit 25(OH)D<sub>3</sub> einen enormen Effekt im Vergleich zu Placebo im Serumanstieg gegenüber Placebo gezeigt hat. Cashman und Kollegen resümierten, dass 25(OH)D<sub>3</sub> zwischen 4,2- und 5-fach effektiver je µg ist im Vergleich zu Vitamin D<sub>3</sub> (Cashman et al., 2012). Andere Studien zuvor von Barger-Lux et al. und Bischoff-Ferrari et al. bestätigten ebenso die höhere Potenz von 25(OH)D<sub>3</sub> gegenüber Vitamin D<sub>3</sub>



(Bischoff-Ferrari et al., 2012; Barger-Lux et al., 1998). Das könnte eine Erklärung liefern für diese Ergebnisse.

Die Interpretation dieser Subgruppenanalyse hat jedoch nicht zuletzt aufgrund der signifikanten und beträchtlichen Heterogenität der Subgruppen untereinander mit Vorsicht zu erfolgen, da die Subgruppe der niedrigen als auch der mittleren Breitengrade hier die hohe Heterogenität ( $I^2=88\%$ ) nicht zu erklären vermag. Dies deutet auf methodische Unterschiede der Studien und nicht auf Zufallsschwankungen in den Ergebnissen hin.

In der mittleren Dosiskategorie (zwischen  $\geq 37.5 \mu\text{g/d}$  und  $< 75 \mu\text{g/d}$ ) der 18-59-Jährigen wurde ein signifikanter Unterschied im absoluten 25(OH)D-Serumanstieg ( $p=0,009$ ) beobachtet in der Subgruppe der Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration  $\geq 50 \text{ nmol/L}$  gegenüber  $< 50 \text{ nmol/L}$ , vgl. Abbildung 25 in Kapitel 4.5.1.4. Zunächst steht dies im Widerspruch zu den Ausführungen oben zum kurvenförmigen Serumanstieg. Allerdings war der Serumanstieg im Verhältnis zur Dosis war hier zwischen Baseline 25(OH)D-Werten  $< 50$  vs.  $\geq 50 \text{ nmol/L}$  deutlich geringer ausgeprägt, als in der niedrigen Dosiskategorie. Bei Baseline 25(OH)D-Serumkonzentrationen  $\geq 50 \text{ nmol/L}$  werden höhere Vitamin D-Dosen für den Serumanstieg benötigt als bei  $< 50 \text{ nmol/L}$  (Aloia et al., 2008). Einen Einflussfaktor könnte hier die Dosis sein. Diese gewichtete mittlere Dosis betrug in der Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration  $< 50 \text{ nmol/L}$   $47,35 \mu\text{g/d}$  und in der Subgruppe mit  $\geq 50 \text{ nmol/L}$   $70,35 \mu\text{g/d}$  Vitamin D. Die um  $48,7\%$  höhere Dosis der Subgruppe  $\geq 50 \text{ nmol/L}$  Baselinekonzentration führte gegenüber Placebo zu einem im gewichteten Mittel ca.  $10 \text{ nmol/L}$  höheren absoluten Serumanstieg der Subgruppe  $\geq 50 \text{ nmol/L}$  gegenüber dem absoluten Serumanstieg der Studien mit Baseline 25(OH)D-Serumkonzentrationen von  $< 50 \text{ nmol/L}$ . Ein Signal zur Erklärung der Heterogenität war in dieser Subgruppenanalyse auch enthalten. Die Ergebnisse beider einzelnen Subgruppen für sich waren homogen, mit einer nicht signifikanten Heterogenität geringem Ausmaßes ( $p=0,47$ ,  $I^2=0\%$  bei  $< 50 \text{ nmol/L}$  und  $p=0,23$ ,  $I^2=28\%$  für  $\geq 50 \text{ nmol/L}$ ), das für zufallsbedingte Unterschiede der Ergebnisse innerhalb der jeweiligen Subgruppe sprach und nicht für methodische Unterschiede. Die Heterogenität des Subgruppenvergleichs war signifikant ( $p=0,03$ ) und lediglich als mäßig zu quantifizieren mit einem  $I^2$ -Wert von  $53\%$ . Die Unterschiede dieses Subgruppenvergleichs zeigen, dass diese Heterogenität unter anderem auf diese Subgruppeneigenschaft zurückzuführen ist.

Weitergehend wurde auch noch ein signifikanter Unterschied im Serumanstieg ( $p=0,01$ ) der Studien der mittleren Dosiskategorie in nördlichen Breitengraden mit Baseline 25(OH)D-Serumkonzentrationen  $\geq 50 \text{ nmol/L}$  gegenüber  $< 50 \text{ nmol/L}$  beobachtet (vgl. Abbildung 26 in Kapitel 4.5.1.4). Auch hier war die mittlere gewichtete Vitamin D-Dosis mit  $68,82 \mu\text{g/d}$  in der Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration  $\geq 50 \text{ nmol/L}$  höher gegenüber den  $47,35 \mu\text{g/d}$  Vitamin D in der Subgruppe mit Baselinewerten  $< 50 \text{ nmol/L}$ . Die um  $45,3\%$  erhöhte Vitamin D-Dosis

in der  $\geq 50$  nmol/L Baseline 25(OH)D-Konzentration führte gegenüber Placebo zu einem im Mittel um 11,91 nmol/L höheren Serumanstieg als die Vitamin D-Dosis in der Subgruppe der  $< 50$  nmol/L Baseline 25(OH)D-Konzentration gegenüber Placebo. Dieses Ergebnis steht ebenso im Einklang mit den Ausführungen zuvor. Auch zeigte sich auch ein Signal im Rahmen der Heterogenität. Über alle Studien dieser Subgruppenanalyse hinweg, war die Heterogenität signifikant und von erheblichem Ausmaß ( $p=0,02$ ;  $I^2=67\%$ ). Diese konnte jedoch durch die Einteilung in die Subgruppen erklärt werden, da die beiden Subgruppen in sich homogene Ergebnisse zeigten mit einer nicht signifikanten Heterogenität von geringem Ausmaß ( $p=0,47$ ;  $I^2=0\%$  bzw.  $p=0,29$ ;  $I^2=10\%$ ).

Ein signifikanter Unterschied des Serumanstiegs wurde in der hohen Dosiskategorie ( $\geq 75$   $\mu\text{g/d}$  Vitamin D) in der Subgruppe der nördlichen gegenüber den südlichen Breitengraden ( $p=0,0001$ ) beobachtet, vgl. Abbildung 27 in Kapitel 4.5.1.5. Der gewichtete mittlere Baseline 25(OH)D-Wert betrug in den Studien aus nördlichen Breitengrade 39,39 nmol/L und in den Studien aus südlichen Breitengraden 48,80 nmol/L. Die mittlere Dosis lag bei den Studien aus den nördlichen Breitengraden bei 124,40  $\mu\text{g/d}$  und bei den Studien aus südlichen Breitengraden bei 83,31  $\mu\text{g/d}$ . Beide Subgruppen hatten mit ihrem mittleren Baselinewert eine Konzentration  $< 50$  nmol/L und zeigten beide einen entsprechend ähnlichen Serumanstieg je 2,5  $\mu\text{g}$  Vitamin D. Allerdings lag die mittlere Dosis in der Subgruppe der nördlichen Breitengraden 49,3% höher als die derjenigen Studien aus südlichen Breitengraden. Dieser Unterschied der Dosis vermag den im Mittel 34,88 nmol/L höheren und signifikanten Serumanstieg der Studien aus nördlichen gegenüber den südlichen Breitengraden erklären. Diese weist keinen linearen, sondern einen kurvenförmigen 25(OH)D-Serumanstieg auf und lässt ab einer gewissen Dosis die Serumkonzentrationen nicht mehr linear ansteigen (Aloia et al., 2008; Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin, Calcium, 2011). Im Rahmen der Untersuchung der Studien auf Heterogenität, konnte die Subgruppenanalyse die beträchtliche Heterogenität der Studiengesamtheit dieser Analyse ( $p<0,00001$ ;  $I^2=97\%$ ) nur teilweise erklären. Während sich ein homogenes Bild der Studienergebnisse der Gruppe der südlichen Breitengrade zeigte ( $p=0,95$ ;  $I^2=0\%$ ), deutet die Subgruppe der nördlichen Breitengrade in ihren Studienergebnissen auf methodische Unterschiede zwischen den Studien hin, da die Heterogenität statistisch signifikant und von beträchtlichem Ausmaß war ( $p<0,00001$ ;  $I^2=97\%$ ).

Die Ergebnisse der gesamten Subgruppe der 18-59-Jährigen zeigten je 2,5  $\mu\text{g}$  Vitamin D einen Serumanstieg von 1,26 nmol/L. In der Studie von Heaney und Kollegen bezifferte dieser sich umgerechnet auf 1,75 nmol/L je 2,5  $\mu\text{g}$  Vitamin D (0,7 nmol/L je  $\mu\text{g}$ ), die es benötigt, im Winter die Serumspiegel von 80 nmol/L zu erhalten, zu erreichen oder beides in einem männlichen

Alterskollektiv von 38,7 Jahren  $\pm$  SD 11,2 aus Omaha, Nebraska USA in geographischem Breitengrad von 41,2° N (Heaney et al., 2003).

## 5.2 SUBGRUPPE $\geq 60$ -JÄHRIGE

Die Altersgruppe der  $\geq 60$ -Jährigen umfasste mit 19 Studien(-armen) deutlich weniger als die zuvor beschriebene Altersgruppe der 18-59-Jährigen.

In der Population  $\geq 60$  Jahre war das Verhältnis Serumanstieg zur Dosis je 2,5  $\mu\text{g/d}$  stärker ausgeprägt (Dosiskategorien niedrig: 5,68, mittel: 1,63, hoch: 0,89 nmol/L) als bei den 18-59-Jährigen. Vor allem in der niedrigen Dosiskategorie trat dieser Unterschied besonders hervor. Ein konsistentes Bild zeigte sich zudem auch im stärkeren Serumanstieg in den Subgruppen Baseline  $< 50$  nmol/L gegenüber  $\geq 50$  nmol/L, mit ebenso stärkerer Ausprägung bei den  $\geq 60$ -Jährigen ( $< 50$  nmol/L: 5,77 vs.  $\geq 50$  nmol/L: 1,35 nmol/L) gegenüber den 18-59-Jährigen (1,35 vs. 1,07 nmol/L). Ein signifikanter Unterschied im absoluten Serumanstieg im Vergleich der Dosiskategorien zueinander zeigte sich in dieser Alterskategorie nicht. Jedoch muss hier berücksichtigt werden, dass es lediglich eine Studie mit höherer Dosiskategorie gab, die nicht in diesen dosisspezifischen Subgruppenvergleich einbezogen werden konnte, sowie 4 Studien(-arme) der mittleren und 14 Studien(-arme) der niedrigen Dosiskategorie (vgl. Tabelle 21 im Anhang).

Innerhalb der Alterspopulation  $\geq 60$  Jahre hatte der Baseline 25(OH)D-Wert den größten Einfluss auf den verhältnismäßigen Serumanstieg je 2,5  $\mu\text{g/d}$  Vitamin D. Besonders deutlich zeigte sich dies auch hier in der niedrigen Dosiskategorie. Dort betrug der verhältnismäßige 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5  $\mu\text{g/d}$  Vitamin D 7,18 nmol/L in der Baseline  $< 50$  nmol/L-Gruppe sowie 2,24 nmol/L in der Gruppe Baseline  $\geq 50$  nmol/L, bei einer vergleichbaren Dosis von 14,25  $\mu\text{g/d}$  bzw. 12,91. Es ergaben sich in der niedrigen Dosiskategorie signifikante Unterschiede im absoluten 25(OH)D-Serumanstieg in den Subgruppen derjenigen Studien mit Baselinewerten  $< 50$  nmol/L gegenüber denjenigen Studien mit  $\geq 50$  nmol/L und jeweils weitergehend mit diesen Ausgangswerten in sowohl nördlichen als auch mittleren Breitengraden.

Für die Interpretation des signifikant höheren Serumanstiegs derjenigen Studien in der niedrigen Dosiskategorie mit Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration  $< 50$  nmol/L gegenüber den Studien mit  $\geq 50$  nmol/L ( $p=0,0002$ ), vgl. Abbildung 29 in Kapitel 4.5.2.2, bedarf es auch hier der Betrachtung im Kontext der gewichteten mittleren Dosis. Die gewichtete mittlere Dosis betrug in der Subgruppe Baseline  $< 50$  nmol/L 14,25  $\mu\text{g/d}$  sowie in der Subgruppe mit Baseline 25(OH)D-Konzentration  $\geq 50$  nmol/L 12,91  $\mu\text{g/d}$ . Der verhältnismäßige 25(OH)D-Serumanstieg

je 2,5 µg/d Vitamin D war mit 7,18 nmol/L in der Baseline <50 nmol/L-Gruppe gegenüber 2,24 nmol/L in der Gruppe Baseline ≥50 nmol/L mehr als dreifach so hoch. Dies bestätigt die Darstellung aus dem vorigen Kapitel, dass der 25(OH)D-Serumanstieg einerseits nicht linear verläuft und andererseits dieser stärker ansteigt bei einer Baselinekonzentration <50 nmol/L.

In dieser Meta-Analyse zeigte die Subgruppe <50 nmol/L Ausgangsserumkonzentration mit niedriger Dosierung mit einer um lediglich 10,4% höheren mittleren Dosis einen mittleren Serumanstieg von 15,42 nmol/L im Vergleich zur Subgruppe ≥50 nmol/L. Zu berücksichtigen ist jedoch bei der Interpretation hier auch die Heterogenität der Subgruppen. Diese war in der Subgruppe der ≥50 nmol/L Baseline 25(OH)D-Konzentration nicht signifikant ( $p=0,05$ ) und zeigt mit  $I^2=58\%$  eine mäßige bis erhebliche Heterogenität der Studienergebnisse untereinander und erklärt die Heterogenität teilweise für diese Subgruppe. In der Subgruppe <50 nmol/L war diese hingegen signifikant und von beträchtlichem Ausmaß ( $p<0,00001$ ,  $I^2=80\%$ ) und kann damit die Heterogenität der Studien beider Subgruppen ( $p<0,00001$ ,  $I^2=86\%$ ) nicht erklären.

Das Ergebnis des stärkeren verhältnismäßigen Serumanstiegs in der Subgruppe der niedrigen Dosiskategorie mit Baseline 25(OH)D-Konzentration <50 nmol/L gegenüber ≥50 nmol/L, bestätigte sich hier auch im absoluten Serumanstieg in den Subgruppen der nördlichen ( $p=0,04$ ) und mittleren Breitengraden ( $p=0,03$ ), vgl. Abbildung 30 und Abbildung 31 in Kapitel 4.5.2.2. Die beiden Subgruppen der nördlichen Breitengrade hatten nahezu identische, mittlere Dosen von 17,54 µg/d (<50 nmol/L) bzw. 17,53 µg/d (≥50 nmol/L). In den Subgruppen der mittleren Breitengrade wurde dies ebenso bestätigt mit einer gewichteten mittleren Dosis von 13,88 µg (<50 nmol/L) bzw. 10,08 µg/d (≥50 nmol/L). Bei vergleichbarer Dosis war der absolute Serumanstieg der <50 nmol/L Baseline 25(OH)D-Gruppen im Mittel um 18,75 nmol/L (nördliche Breitengrade) bzw. 11,67 nmol/L (mittlere Breitengrade) höher als in den Subgruppen mit ≥50 nmol/L Baselinekonzentration. Zu berücksichtigen in der Interpretation ist jedoch die Heterogenität der Subgruppen, die kein Signal in nördlichen Breitengraden zeigte. Hingegen war in mittleren Breitengraden lediglich für die Subgruppe mit ≥50 nmol/L eine nicht signifikante ( $p=0,14$ ), mäßig bis erheblich quantifizierte Heterogenität ( $I^2=58\%$ ) feststellbar.

Die Ergebnisse in der Alterspopulation ≥60 Jahre generell bestätigen zudem auch die aus der Meta-Analyse von Mo und Kollegen. Diese haben einen stärkeren Serumanstieg in der älteren Subgruppe (>64 Jahre) generell gegenüber der jüngeren Erwachsenen (18-64 Jahre) feststellen können als auch einen stärkeren Anstieg der niedrigeren Dosen innerhalb der Altersgruppen (Mo et al., 2019). Whiting und Kollegen beschrieben in ihrem systematischen Review einen 25(OH)D-Serumanstieg von 5,53 nmol/L je 2,5 µg/d Vitamin D in den eingeschlossenen Studien, die überwiegend mit älteren Populationen und einer niedrigen

Dosis (5 bis 20 µg/d Vitamin D) durchgeführt wurden (Whiting et al., 2015). Hierneben zeigte auch eine Studie von Barger-Lux und Kollegen einen stärkeren Serumanstieg bei der älteren gegenüber der jüngeren Population (Barger-Lux et al., 1998). Die Ergebnisse in dieser Arbeit der höheren Serumanstiege in der älteren Altersgruppe ≥60 Jahre mit niedriger Dosis von 5,68 nmol/L je 2,5 µg/d (vgl. Tabelle 5) bestätigen diejenigen von Whiting und Kollegen. Hingegen ist der Serumanstieg wiederum deutlich höher als bei der Arbeit von Mo und Kollegen (>64 Jährige: 3,3 nmol/L) bei ähnlicher Vitamin D-Dosis (hier: 13,94 µg/d bzw. Mo und Kollegen: 15,5 µg/d). Allerdings lag der mittlere Baseline 25(OH)D-Wert in dieser Meta-Analyse bei 37,90 nmol/L und bei Mo und Kollegen bei 52 nmol/L für die jeweilige altersspezifische Subgruppe ≥60 Jahre bzw. >64 Jahre. Dies bestätigt abermals auch den steileren Serumanstieg bei niedriger Baseline 25(OH)D-Konzentration. Ebenso zeigten sich überwiegend auch in der Untersuchung von McKenna und Murray, dass der mittlere Serumanstieg in den Studien mit älteren Populationen höher ausfiel als bei Studien mit jüngeren Populationen, was jedoch auch mit den unterschiedlichen 25(OH)D-Baselinekonzentrationen der Studien zusammenhängen könnte (McKenna, Murray, 2013). Offen bleibt dennoch der Unterschied zu vielen Empfehlungen in verschiedenen Ländern Europas, die gerade älteren Menschen eine höhere Dosis Vitamin D empfehlen, als jüngeren Erwachsenen [vgl. Tabelle 4 mit weiteren Nachweisen]. Begründet wird dies zumeist in der Vitamin D-Defizienz von Älteren. Neben einer, teilweise abhängig und teilweise unabhängig von 1,25(OH)<sub>2</sub>D, altersbedingten Abnahme der Calciumresorption, sinken die 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Spiegel im Serum als Folge einer altersbedingten Abnahme der Nierenfunktion. Reduzierte 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Spiegel im Serum verringern wahrscheinlich die Calciumabsorption weiter, was zu sekundärem Hyperparathyreoidismus und erhöhter Knochenresorption führt. Sekundärer Hyperparathyreoidismus stimuliert anhaltend die renale 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Produktion, bis die Niere nicht mehr effektiv reagieren kann (Gallagher, 2013).

### 5.3 SUBGRUPPENVERGLEICH 18-59 JAHRE VS. ≥60 JAHRE

Der Einflussfaktor des Alters auf den 25(OH)D-Serumanstieg wurde in dieser Arbeit zusätzlich analysiert im direkten Vergleich der Alterspopulationen 18-59 und ≥60 Jahre. Es zeigte sich über alle Studien im Vergleich der Alterskollektive 18-59 Jahre und ≥60 Jahre kein signifikanter Unterschied im absoluten 25(OH)D-Serumanstieg (p=0,39). Baseline-Werte waren bei den Jüngeren mit 44,98 nmol/L zu den Älteren mit 42,91 nmol/L vergleichbar. Besonders deutlich unterschied sich die Dosis zwischen dem jüngeren und älteren Kollektiv (70,04 µg/d vs. 28,02). Auch der verhältnismäßige 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D war mit 1,25 nmol/L (18-59 Jahre) geringer als mit 2,95 nmol/L bei den ≥60-Jährigen. Im Rahmen des Subgruppenvergleichs nach Alter 18-59 Jahre und ≥60 Jahre zeigte sich ein signifikanter

mittlerer absoluter Serumanstieg, in der Gruppe der  $\geq 60$ -Jährigen in der niedrigen Dosiskategorie mit Baseline 25(OH)D-Konzentration  $< 50$  nmol/L gegenüber den 18-59-Jährigen ( $p=0,02$ ), vgl. Abbildung 32 in Kapitel 4.5.3. Die Baseline-Werte als auch die Dosis waren in beiden Kollektiven vergleichbar, hingegen zeigten die  $\geq 60$ -Jährigen einen stärkeren verhältnismäßigen 25(OH)D-Serumanstieg je  $2,5 \mu\text{g/d}$  Vitamin D von  $7,18$  nmol/L gegenüber  $4,87$  nmol/L bei den 18-59-Jährigen. Ebenso gab es einen signifikanten absoluten Unterschied zugunsten der  $\geq 60$ -Jährigen im 25(OH)D-Serumanstieg in nördlichen Breitengraden mit Baseline 25(OH)D-Konzentration  $< 50$  nmol/L ( $p=0,03$ ), vgl. Abbildung 33 in Kapitel 4.5.3. Zwischen den  $\geq 60$ -Jährigen und den 18-59-Jährigen gab es sowohl Unterschiede in Baseline-Werten ( $33,31$  nmol/L vs.  $23,98$ ) als auch der Dosis ( $17,54 \mu\text{g/d}$  vs.  $14,74$ ). Die  $\geq 60$ -Jährigen erzielten allerdings höheren verhältnismäßigen 25(OH)D-Serumanstieg je  $2,5 \mu\text{g/d}$  von  $5,27$  nmol/L gegenüber den 18-59-Jährigen mit  $4,33$  nmol/L. Wie bereits zuvor beschrieben, zeigten auch die Studien von Mo und Kollegen und von McKenna und Murray einen höheren verhältnismäßigen Serumanstieg je  $2,5 \mu\text{g}$  Vitamin D in der älteren Population gegenüber der jüngeren Population. Die Heterogenität der beiden Subgruppenvergleiche hier war signifikant (jeweils  $p < 0,00001$ ) und von erheblicher Ausprägung ( $I^2=92\%$  bzw.  $I^2=89\%$ ), was es zu berücksichtigen gilt. Vielmehr deutete die Heterogenität auf methodische Unterschiede der Studien und nicht auf Zufallsschwankungen der Studienergebnisse hin. Hinzukommend wies die Subgruppe der 18-59-Jährigen mit Baselinekonzentration  $< 50$  nmol/L eine signifikante Publikationsverzerrung ( $p=0,046$ ) auf, vgl. im Anhang Abbildung 44. Dieser mögliche Bias kann zu fehlerhafter Einschätzung des Effektes führen, weshalb darüber hinaus bei dieser Interpretation der Ergebnisse Vorsicht geboten ist.

#### 5.4 ZUSÄTZLICHE CALCIUM SUPPLEMENTIERUNG

In dieser Meta-Analyse zeigte eine zusätzliche Calcium Supplementierung im Hinblick auf die Steigerung des absoluten 25(OH)D-Serumspiegels keinen signifikanten Effekt. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen der Arbeit von Mo und Kollegen, in der auch die zusätzliche Calcium-Gabe keinen signifikanten Effekt auf die 25(OH)D-Serumkonzentrationen zeigte (Mo et al., 2019). Bestätigt wurde hier aber sowohl der altersbedingte höhere verhältnismäßige 25(OH)D-Serumanstieg der Älteren gegenüber den Jüngeren als auch ein stärkerer Anstieg bei Baseline  $< 50$  nmol/L gegenüber  $\geq 50$  nmol/L.

## 5.5 GESCHLECHTERSPEZIFISCHE SUBGRUPPEN

Die Dosis könnte im Rahmen der geschlechterspezifischen Subgruppen einen Einfluss gehabt haben. Es zeigte sich ein signifikanter absoluter 25(OH)D-Serumanstieg ( $p=0,02$ ), jeweils im Vergleich zu Placebo, der Studien mit Männern gegenüber den Studien mit Frauen mit einer Baseline 25(OH)D-Konzentration  $\geq 50$  nmol/L über alle Dosiskategorien (vgl. Abbildung 34 in Kapitel 4.5.5). Beide Subgruppen beinhalteten lediglich eine Studie der Altersgruppe  $\geq 60$  Jahre. Während beide gewichteten mittleren Baseline 25(OH)D-Werte bei Frauen (61,07 nmol/L) und Männern (63,81 nmol/L) vergleichbar waren, zeigte sich ein Unterschied vor allem in der mittleren Vitamin D-Dosis. Diese betrug bei den Studien der Frauen im Mittel 30,74  $\mu\text{g/d}$  Vitamin D, hingegen mehr als zweieinhalb mal mehr bei den Männern mit 80,67  $\mu\text{g/d}$ . Der verhältnismäßige 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5  $\mu\text{g/d}$  Vitamin D war zudem bei den Männern geringer mit 0,94 nmol/L gegenüber den Frauen mit 1,63 nmol/L. Die Subgruppe der Frauen mit Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration  $\geq 50$  nmol/L zeigte auch ein nicht statistisch signifikantes Heterogenitätssignal von geringem Ausmaß ( $p=0,29$ ;  $I^2=29\%$ ). Hingegen zeigte die Subgruppe der Männer hier kein Signal, das die hohe Heterogenität dieser Subgruppe im Ganzen erklären könnte, welches hier auch für eine unterschiedliche Methodik der Studien der männlichen Subgruppe spricht.

Einen weiteren signifikanten Unterschied im absoluten 25(OH)D-Serumanstieg gab es im Rahmen der geschlechterspezifischen Subgruppen zugunsten der Frauen  $\geq 60$  Jahre gegenüber den Frauen im Alter 18-59 ( $p=0,03$ ), vgl. Abbildung 35 in Kapitel 4.5.5. Hier zeigte sich auch das Alter als möglicher Einflussfaktor. Für den Subgruppenvergleich der Frauen nach Alter, war die gewichtete mittlere Baseline 25(OH)D-Serumkonzentration mit 33,31 nmol/L (18-59-Jährige) und 35,77 nmol/L ( $\geq 60$ -Jährige) nahezu identisch. Hingegen war die mittlere Dosis der 18-59-jährigen Frauen zwar mit 38,75  $\mu\text{g/d}$  fast 4-fach höher als die der  $\geq 60$ -jährigen Frauen mit 10  $\mu\text{g/d}$ . Der verhältnismäßige Serumanstieg je 2,5  $\mu\text{g/d}$  Vitamin D war bei den Frauen  $\geq 60$  Jahre mit 8,42 nmol/L deutlich stärker ausgeprägt als bei den jüngeren Frauen mit 1,41 nmol/L. Jedoch war der mittlere absolute 25(OH)D-Serumanstieg, jeweils im Vergleich zu Placebo, dennoch in der Gruppe der  $\geq 60$ -Jährigen signifikant höher. Ob es einen Einfluss in der Subgruppe der 18-59-Jährigen durch 3 der insgesamt 6 Studienarme gegeben hat, die gegenüber Placebo keinen signifikanten Serumanstieg zeigen konnten, ist nicht auszuschließen (vgl. Ausführungen zu Beginn des Kapitels 5). Dies war unter anderem bedingt durch methodische Limitationen, hohe Dropout-Raten etc. Zudem konnte keine der Subgruppen die signifikante Heterogenität von beträchtlichem Ausmaß ( $p<0,00001$ ;  $I^2=93\%$ ) erklären, was auf methodische Unterschiede der Studien hindeutet.

Im Hinblick auf die Subgruppe der Frauen mit niedriger Dosis ergab sich ebenso ein signifikanter Unterschied im Serumanstieg zugunsten der Studien mit Frauen  $\geq 60$  Jahre

gegenüber den 18-59-Jährigen ( $p=0,03$ ), jeweils im Vergleich zu Placebo (vgl. Abbildung 36 in Kapitel 4.5.5). In der  $\geq 60$  Jahre Subgruppe waren die gleichen Studien eingeschlossen, wie gerade zuvor erörtert. Die weiteren Informationen zu den Subgruppen hinsichtlich Baseline-Werte und Dosis zeigte einen geringeren mittleren Baseline 25(OH)D-Wert von 29,85 nmol/L (18-59 Jahre) gegenüber 35,77 ( $\geq 60$  Jahre) und eine mehr als eineinhalb-fach höhere Dosis mit 16,50  $\mu\text{g/d}$  (18-59 Jahre) gegenüber 10  $\mu\text{g/d}$  Vitamin D ( $\geq 60$  Jahre). Dennoch stieg die absolute Serumkonzentration in der Gruppe der Frauen  $\geq 60$  Jahre mit niedriger Dosis signifikant höher. Hier war ebenso der verhältnismäßige 25(OH)D-Serumanstieg je 2,5  $\mu\text{g/d}$  Vitamin D bei den Frauen  $\geq 60$  Jahre mit 8,42 nmol/L deutlich stärker ausgeprägt als bei den Frauen 18-59 Jahre mit 3,09 nmol/L. Auch hier, wie zuvor erörtert, konnte ein möglicher Einfluss durch die beiden Studienarme (Itkonen 2016 Vit.D2 und Osancevic 2016 20  $\mu\text{g}$ ) nicht ausgeschlossen werden. Ebenso zeigte sich auch hier eine signifikante Heterogenität von beträchtlichem Ausmaß ( $p<0,00001$ ;  $I^2=92\%$ ), der auch nicht durch die Subgruppen erklärt werden konnte. Dies spricht für methodische Unterschiede in den Studienergebnissen.

## 5.6 DOSISEMPFEHLUNG VITAMIN D

Über alle Studien(-arme) hinweg lag die Dosisempfehlung 24,90  $\mu\text{g/d}$  ( $\sim 995,94$  IE/d) Vitamin D, um 95% der Population auf einen 25(OH)D-Serumspiegel von zumindest 50 nmol/L zu heben bzw. zu halten. In der Gruppe der 18-59 Jährigen lag diese 35,91  $\mu\text{g/d}$  ( $\sim 1436,25$  IE/d) sowie 15,49  $\mu\text{g/d}$  ( $\sim 619,77$  IE/d) Vitamin D in der Gruppe der  $\geq 60$ -Jährigen, um einen 25(OH)D-Serumspiegel von mindestens 50 nmol/L zu erreichen oder zu halten, vgl. Tabelle 7, Tabelle 8 und Tabelle 9 in Kapitel 4.7. In der Arbeit von Mo und Kollegen lag die Empfehlung für die europäischen Erwachsenen bei 62,98  $\mu\text{g/d}$  für die 18-64 Jährigen und bei 19,93  $\mu\text{g/d}$  Vitamin D bei den  $\geq 65$ -Jährigen, jedoch um 75 nmol/L zu erreichen oder zu halten (Mo et al., 2019). Die exemplarischen Vitamin D-Dosisempfehlungen in dieser Arbeit, um 95% der Population auch auf 75 nmol/L zu bringen oder dies zu erhalten, lagen bei 64,39  $\mu\text{g/d}$   $\sim 2575,69$  IE/d (18-59 Jahre) sowie 27,63  $\mu\text{g/d}$   $\sim 1105,11$  IE/d ( $\geq 60$  Jahre) in einem vergleichbaren Bereich.

Die hier empfohlene Dosis von 15,49  $\mu\text{g/d}$  ( $\sim 619,77$  IE/d) Vitamin D für den Zielerumwert von 50 nmol/L in der  $\geq 60$ -Jährigen Subgruppe lag etwas unter den Empfehlungen der europäischen Länder der DACH-Region (Deutschland, Österreich, Schweiz), den nordischen Staaten (u.a. Dänemark, Finnland, Schweden, Norwegen), den Niederlanden, Spanien sowie im oberen Bereich der zwischen 5 und 15  $\mu\text{g/d}$  liegenden Empfehlungen aus Frankreich, Belgien, Vereinigtes Königreich und Irland sowie dem EFSA, der European Food Safety Authority [vgl. Tabelle 4 mit weiteren Nachweisen (Lips et al., 2019)]. Die Dosisempfehlungen



der aufgeführten Leitlinien in der Arbeit von Lips und Kollegen liegt zumeist ein 25(OH)D-Serumzielwert von mindestens 50 nmol/L zugrunde. Die ECTS (European Calcified Tissue Society) selbst empfiehlt für diejenigen >70 Jahre 10-20 µg/d Vitamin D (Lips et al., 2019). Das IOM in Amerika empfiehlt den als >70 Jahre definierten „Älteren“ 20 µg/d Vitamin D (Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin, Calcium, 2011). Die amerikanische Endocrine Society empfiehlt zwar sowohl den Erwachsenen im Alter zwischen 50 und 70 sowie den >70-Jährigen 15-20 µg/d Vitamin D. Allerdings werden explizit 25-50 µg/d Vitamin D empfohlen, um die 25(OH)D-Serumspiegel auf >75 nmol/L zu heben und empfehlen 37,5 bis 50 µg/d (~1500 bis 2000 IE/d) Vitamin D (Holick et al., 2011). Für den Vergleich der als optimal bezeichneten Vitamin D-Serumkonzentration um 95% der ≥60-Jährigen auf zumindest 75 nmol/L Zielerumkonzentration zu bringen, lagen die Empfehlungen in dieser Arbeit mit 27,63 µg/d (~1105,11 IE/d) etwas unter den Empfehlungen der Endocrine Society. Für die ≥60-Jährigen in dieser Arbeit unterschieden sich insgesamt die Empfehlungen nach geographischem Breitengrad (nördlich und mittel) nicht wesentlich voneinander, die zwischen 12 und 18 µg/d Vitamin D liegen, um den Zielerumwert von 50 nmol/L zu erreichen. Konsistent ist auch der bereits diskutierte verhältnismäßig höhere Serumanstieg je 2,5 µg/d Vitamin D der Subgruppen <50 nmol/L, der eine höhere Dosis der Subgruppen ≥50 nmol/L notwendig macht, um die Serumspiegel von mindestens 50 nmol/L zu erreichen.

Im Rahmen der Subgruppe der 18-59-Jährigen zeigte sich zumeist ein Bild größerer Abweichungen gegenüber den zuvor genannten Dosisempfehlungen der Leitlinien in der errechneten Dosisempfehlung von 35,91 µg/d (~1436,25 IE/d) Vitamin D, um 95% der Population auf 50 nmol/L 25(OH)D-Serumkonzentration zu bringen. Auch im Vergleich zur Dosisempfehlung der Endocrine Society mit 37,5-50 µg/d Vitamin D, die 75 nmol/L als Zielerumwert definiert, liegt die hier empfohlene Dosis, um auf 75 nmol/L 25(OH)D-Serumkonzentration zu gelangen oder diese zu halten, mit 64,39 µg/d (~2575,69 IE/d) Vitamin D über dieser Empfehlung. In einer Meta-Analyse von individuellen Patienten-Daten von Cashman und Kollegen zeigten diese, dass die errechneten und empfohlenen Vitamin D-Tagesdosis teilweise um das 2,5-fach über den Empfehlungen der Gremien IOM, NORDEN und EFSA liegen, um 97,5% der Population im Alter von 4-90 Jahren auf zumindest 50 nmol/L 25(OH)D-Serumkonzentration zu heben bzw. zu halten (Cashman et al., 2017). Die Ergebnisse in dieser Meta-Analyse der 18-59-Jährigen spiegeln den großen Anteil eingeschlossener Studien mit hoher Dosis (≥75 µg/d) wider. 20 von 54 Studien befanden sich in dieser Dosiskategorie mit einer mittleren Vitamin D-Dosis von 142,90 µg/d (vgl. Tabelle 5). Dies bildet sich ebenso auch in der Subgruppe der 18-59-Jährigen mit Baseline <50 nmol/L 25(OH)D-Serumkonzentration ab. 14 der 31 Studienarme gehörten zur hohen Dosiskategorie, 3 zur mittleren und 14 zur niedrigen Dosiskategorie.

In den bereits zuvor genannten Empfehlungen der europäischen Länder sowie Fachgesellschaften sind für Erwachsene die Vitamin D-Dosen gleichwertig oder aber um 5-10 µg/d Vitamin D geringer als die Empfehlungen für die ältere Population [vgl. Tabelle 4 mit weiteren Nachweisen (Lips et al., 2019)]. Gerade in der Alterskohorte der Erwachsenen von 18-59 Jahren wird Vitamin D-Defizienz mangels regelhafter Untersuchung der Serumspiegel oftmals unentdeckt bleiben. Ebenso aber auch mögliche Vitamin D-Folgeerkrankungen oder aber bereits immanente Erkrankungen. Da zudem in Europa Lebensmittel kaum mit Vitamin D angereichert werden, ist Vitamin D-Defizienz in Europa stärker prävalent als auf anderen Kontinenten. Die Altersgruppe der 19-50-Jährigen wird für eine Vitamin D-Defizienz von der Endocrine Society als gefährdet betrachtet, da verringerte Zeiten im Freien und auch offensiver Sonnenschutz hier zusätzlichen Vorschub leisten (Holick et al., 2011).

Generell sollte im Zusammenhang mit Dosisempfehlungen auch das Thema Vitamin D-Toxizität Berücksichtigung finden. Eine Vitamin D-Dosis sollte angestrebt werden, mit der man den Vitamin-D-Status verbessern kann und gleichzeitig Risiken einer potenziellen Toxizität im Zusammenhang mit einer Überdosierung vermeiden oder minimieren (Pilz et al., 2018a). Wie bereits im Kapitel 2.1.2 ausgeführt, war eine Vitamin D-Intoxikation durch die UV-B-Strahlen der Sonne alleine nicht möglich. Eine Vitamin D-Intoxikation geht mit Hypercalcämie, Hyperphosphatämie und unterdrückten PTH-Spiegeln einher, die typischerweise auftritt beim exzessivem Konsum von (1250 µg/d bis 25000 µg/d) Vitamin D über mehrere Monate bis Jahre (Holick, 2015). Grenzbereiche der Serumspiegel, die eine Vitamin D-Intoxikation hervorrufen können, werden bei 375 nmol/L gesehen (Gröber, Holick, 2020; Holick, 2007; Marcinowska-Suchowierska et al., 2018). Vitamin D-Intoxikationen werden daher jedoch als sehr selten beschrieben (Amrein et al., 2020; Holick, 2007; Spiro, Buttriss, 2014). Allerdings sind die oberen Grenzen der Vitamin D-Einnahme von Supplementen sehr divers in den Empfehlungen verschiedener Gremien. Während die Endocrine Society diese für Erwachsene bei 250 µg/d definiert (Holick et al., 2011), sehen EFSA und IOM diese bereits bei 100 µg/d (EFSA Panel on Dietetic Products, 2012; Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin, Calcium, 2011) und die europäische Union definiert diese einheitlich ab 11 Jahren bei 50 µg/d Vitamin D (Spiro, Buttriss, 2014). Nach den Empfehlungen des IOM führen 100 µg/d Vitamin D nicht zu 25(OH)D-Serumkonzentrationen über 125 nmol/L, die nach dem IOM der Risikonadir darstellen (Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin, Calcium, 2011). Nach Vieth sind die niedrigen oberen Grenzwerte einiger Empfehlungsgremien historisch manifestiert und stellen eine psychologischen Barriere für Veränderung bei Nachfolgegremien dar, so dass der niedrige obere Grenzwert an sich selbst das Problem darstellen könnte, da die Ausschüsse in der Bewertung unbedenklicher, höherer Dosen lediglich den Unsicherheitsfaktor, nicht jedoch den

oberen Grenzwert erhöhen (Vieth, 2006). Im Rahmen dieser Meta-Analyse überschritten lediglich die Studien von Kjaergaard 2012, Kujach 2020, Grimnes 2011 sowie Prietl 2014 diesen Serumspiegel der IOM, jedoch gab es in keiner der Studien Hinweise auf Nebenwirkungen, die für eine Vitamin D-Intoxikation sprechen würden.

## 5.7 STÄRKEN UND LIMITATIONEN

Eine Stärke dieser Arbeit ist, dass sie nach meinem Kenntnisstand der erste systematische Review und Meta-Analyse zur oralen Vitamin D-Supplementierung ausschließlich bei gesunden Erwachsenen in Europa und dessen Effekt auf die 25(OH)D-Serumspiegel ist. In europäischen Breitengraden ist in der Winterzeit von Oktober bis März eine Vitamin D-Produktion durch UV-B Strahlen quasi unmöglich. Hierneben gibt es aber auch generell und jahreszeitenunabhängig eine hohe Prävalenz von Vitamin D-Defizienz. Daher ist es wichtig und dazu soll diese Arbeit einen Beitrag leisten, auf diesen Zustand weiter aufmerksam zu machen und auch Vitamin D-Dosen zur Supplementierung für bestimmte Populationsgruppen zu empfehlen. Diese sollen dafür geeignet sein, 25(OH)D in optimale Serumkonzentrationsbereiche zu steigern. Damit möchte diese Arbeit zudem auch Anregungen zur Prävention geben, vor Vitamin D-Mangel assoziierten Folgeerkrankungen zu schützen, u.a. durch eine ausreichende Vitamin D-Supplementierung.

Die Arbeit hat dennoch auch Limitationen. Eine davon ist die insgesamt sehr hohe Heterogenität der Studienergebnisse. Es konnten durch mangelnde Informationen in Studien nicht weitere, möglicherweise verzerrende, Faktoren ausgeschlossen werden. Hierunter zählt im Zusammenhang mit Vitamin D vor allem der Hauttyp, die Ernährung, die zusätzliche Vitamin D-Einnahme als solche sowie auch der Einfluss von Sonnenstrahlen bei den Probanden. Leider war es hierbei nicht möglich, detailliertere Informationen zu erhalten, um diese Charakteristiken in dieser Arbeit berücksichtigen zu können. Zudem mag die Heterogenität auch in den unterschiedlichen Charakteristiken der Teilnehmenden, der Dauer und der Einnahmefrequenz von Vitamin D als auch der Vitamin D Dosis genauso liegen, wie in der jeweiligen 25(OH)D Messmethode. Analysemethoden für die 25(OH)D-Konzentration in den eingeschlossenen Studien waren unter anderem CBPA (kompetitiver Proteinbindungs-Assay), CLIA (Chemilumineszenz-Immunoassay), ECLIA (Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassay), ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) sowie RIA (Radioummunassay). Lediglich bei 43% der eingeschlossenen Studien in dieser Arbeit wurde der Vitamin D-Status mit der Methode der Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie (LC-MS/MS) untersucht. Diese Methode ist mittlerweile zum Goldstandard in der Analyse von 25(OH)D geworden (Zerwekh, 2008; Galior et al., 2018). Im Gegensatz zu anderen

Untersuchungsmethoden kann hier zwischen Vitamin D<sub>2</sub> und D<sub>3</sub> sowie teilweise nach 24,25(OH)<sub>2</sub>D in der Analyse unterschieden werden, was nicht zu einer Über- oder Unterschätzung des jeweiligen Metaboliten führt (Lips et al., 2019). In einer Harmonisierungsstudie zwischen den Methoden LC-MS/MS und Radioimmunassay (RIA) lag die 25(OH)D-Konzentration bei LC-MS/MS im Mittel um 32,25 nmol/L über den von RIA (Berry et al., 2017). Hinzukommend war in der vorliegenden Arbeit keine bestimmte Jahreszeit vorgegeben, was natürlich hierneben auch Einfluss auf die Serum 25(OH)D-Spiegel hat.

Eine Limitation mag unter Umständen auch der Zeitfaktor der Vitamin D-Supplementierung sein. In den Ein- und Ausschlusskriterien dieser Arbeit gab es hierzu keine Einschränkungen, so dass auch Studien mit Einmalgabe genauso eingeschlossen wurden, wie Studien mit einer Supplementierungsdauer von einem Jahr und länger. Eine Verzerrung, auch im Zusammenspiel mit den zuvor genannten Faktoren inkl. Jahreszeit, ist damit nicht gänzlich auszuschließen.

Eine weitere Einschränkung dieser Arbeit war zudem, dass die Literaturrecherche und Auswahl der Studien von lediglich einer Person durchgeführt wurde. Da eine Kontrolle und ein Vergleich für die Literaturrecherche und den Studieneinschluss durch eine weitere Person nicht stattfand, besteht die Möglichkeit einer Verzerrung als auch das Studien übersehen worden sind.

## 5.8 SCHLUSSFOLGERUNGEN

Vitamin D-Mangel ist ein weltweites Gesundheitsproblem mit hohen Prävalenzen vor allem auch in Europa. Neben der in der Winterzeit von Oktober bis März unzureichenden Vitamin D-Produktion über UV-B Strahlen der Sonne, tragen insgesamt davon saisonunabhängig auch geringere Zeiten im Freien und andere Faktoren hierzu bei. In Anbetracht der Kosten, die sich aus der Behandlung von Folgeerkrankungen ergeben, können mit ausreichenden Vitamin D-Spiegeln sowohl das Auftreten einiger Krankheiten als auch deren gesundheitsökonomische Belastung reduziert werden (Grant et al., 2009). Dieses ist daher auch von gesundheitspolitischer Bedeutung.

Dieser systematische Review und Meta-Analyse liefert wichtige Erkenntnisse innerhalb Europas, um gesunde Erwachsene möglichst präventiv vor Mangelfolgeerkrankungen zu schützen und damit zu ausreichenden Vitamin D-Spiegeln durch Vitamin D-Supplementierung zu verhelfen. Zudem bestätigte diese Arbeit vorhergehende Arbeiten darin, dass der 25(OH)D-Serumanstieg durch Vitamin D-Supplementierung zum einen nicht linear, sondern kurvenförmig verläuft. Zum anderen zeigte sich aber auch, dass die Stärke und Ausprägung

dieses Anstiegs, neben dem Alter, auch von der Dosis und der Baseline 25(OH)D-Konzentration  $<50$  nmol/L oder  $\geq 50$  nmol/L abhängt. Hierzu wurden eigene Berechnungen angestellt und eine Dosisempfehlung ausgesprochen, die speziell auf die europäischen Bevölkerungskollektive zugeschnitten sind. Um 95% der Population durch Vitamin D-Supplementierung auf einen Zielerumwert von mind. 50 nmol/L zu bringen, liegen die hier dargestellten Dosisempfehlungen für  $\geq 60$ -Jährige für den überwiegenden Teil der Populationen im Bereich der meisten Leitlinienempfehlungen. Für die 18-59-Jährigen sind die hier empfohlenen Dosen zum Teil höher als die bisherigen Leitlinienempfehlungen. Zudem gilt es in künftigen Studien und Leitlinien auch stärkeres Augenmerk auf in Europa lebenden ethnischen Minderheiten zu legen. Weitergehende Studien sind auch hier unabdingbar, damit ethnische Minderheiten ausreichend mit Vitamin D versorgt werden können. Ebenso sollten auch weiterhin alle Anstrengungen unternommen werden, den Vitamin D-Status sowohl mit Nahrungsmitteln, deren Anreicherung und nicht zuletzt durch Vitamin D-Supplemente in adäquate Bereiche in der Bevölkerung zu bringen. Diese Arbeit liefert im Hinblick auf Vitamin D-Supplementierung einen wichtigen Beitrag, um dem Vitamin D-Mangel in Europa durch Anpassungen der Empfehlungen in aktuellen Leitlinien vorzubeugen. Zu bemerken ist hierbei, dass aus den eingeschlossenen Studien, die diesen Berechnungen zugrunde liegen, kein Hinweis ersichtlich war, dass höhere Dosen der Vitamin D-Supplementierung mit Nebenwirkungen einhergingen. Weitere Datenerhebungen zur individuellen Auswirkung von Vitamin D-Supplementierung auf die 25(OH)D-Serumspiegel sind notwendig, um die Erkenntnisse dieser Metaanalyse zu bestätigen.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Adebayo FA, Itkonen ST, Öhman T, Skaffari E, Saarnio EM, Erkkola M, Cashman KD, Lamberg-Allardt C (2018). Vitamin D intake, serum 25-hydroxyvitamin D status and response to moderate vitamin D3 supplementation: a randomised controlled trial in East African and Finnish women. In *The British journal of nutrition (England)*, pp. 431-441
2. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG (2013) Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. *Clin Chem* 59:381-391
3. Agergaard J, Trostrup J, Uth J, Iversen JV, Boesen A, Andersen JL, Schjerling P, Langberg H (2015) Does vitamin-D intake during resistance training improve the skeletal muscle hypertrophic and strength response in young and elderly men? - a randomized controlled trial. *Nutr Metab (Lond)* 12:32
4. Allen L, de Benoist, B., Dary, O., Hurrell, R. (2006) Guidelines on food fortification with micronutrients. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Geneva  
([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43412/1/9241594012\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43412/1/9241594012_eng.pdf), zuletzt abgerufen: 26.07.2022)
5. Aloia JF, Patel M, Dimaano R, Li-Ng M, Talwar SA, Mikhail M, Pollack S, Yeh JK (2008) Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr* 87:1952-1958
6. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, Martucci G, Pilz S, Malle O (2020) Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr* 74:1498-1513
7. Andersen R, Molgaard C, Skovgaard LT, Brot C, Cashman KD, Jakobsen J, Lamberg-Allardt C, Ovesen L (2008) Effect of vitamin D supplementation on bone and vitamin D status among Pakistani immigrants in Denmark: a randomised double-blinded placebo-controlled intervention study. *Br J Nutr* 100:197-207
8. Andersen R, Brot C, Mejborn H, Mølgaard C, Skovgaard LT, Trolle E, Ovesen L (2009) Vitamin D supplementation does not affect serum lipids and lipoproteins in Pakistani immigrants. *Eur J Clin Nutr* 63:1150-1153
9. Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD (2013) Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 202:100-107
10. Apaydin M, Can AG, Kizilgul M, Beysel S, Kan S, Caliskan M, Demirci T, Ozcelik O, Ozbek M, Cakal E (2018) The effects of single high-dose or daily low-dosage oral colecalciferol treatment on vitamin D levels and muscle strength in postmenopausal women. *BMC Endocr Disord* 18:48
11. Aranow C (2011) Vitamin D and the immune system. *J Investig Med* 59:881-886
12. Askmark H, Haggard L, Nygren I, Punga AR (2012) Vitamin D deficiency in patients with myasthenia gravis and improvement of fatigue after supplementation of vitamin D3: a pilot study. *Eur J Neurol* 19:1554-1560
13. Baeksgaard L, Andersen KP, Hylidstrup L (1998) Calcium and vitamin D supplementation increases spinal BMD in healthy, postmenopausal women. *Osteoporos Int* 8:255-260

14. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, Barbarawi O, Dhillon H, Swaid B, Yelangi A, Sundus S, Bachuwa G, Alkotob ML, Manson JE (2019) Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 4:765-776
15. Barbarawi M, Zayed Y, Barbarawi O, Bala A, Alabdouh A, Gakhal I, Rizk F, Alkasasbeh M, Bachuwa G, Manson JE (2020) Effect of Vitamin D Supplementation on the Incidence of Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 105
16. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S, Chen TC, Holick MF (1998) Vitamin D and its major metabolites: serum levels after graded oral dosing in healthy men. *Osteoporos Int* 8:222-230
17. Barnes MS, Horigan G, Cashman KD, Hill TR, Forsythe LK, Lucey AJ, McSorley EM, Kiely M, Bonham MP, Magee PJ, Strain JJ, Wallace JM (2011) Maintenance of wintertime vitamin D status with cholecalciferol supplementation is not associated with alterations in serum cytokine concentrations among apparently healthy younger or older adults. *The Journal of nutrition* 141:476-481
18. Bassil D, Rahme M, Hoteit M, Fuleihan Gel H (2013) Hypovitaminosis D in the Middle East and North Africa: Prevalence, risk factors and impact on outcomes. *Dermatoendocrinol* 5:274-298
19. Beilfuss J, Berg V, Sneve M, Jorde R, Kamycheva E (2012) Effects of a 1-year supplementation with cholecalciferol on interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and insulin resistance in overweight and obese subjects. *Cytokine* 60:870-874
20. Berlanga-Taylor AJ, Plant K, Dahl A, Lau E, Hill M, Sims D, Heger A, Emberson J, Armitage J, Clarke R, Knight JC (2018) Genomic Response to Vitamin D Supplementation in the Setting of a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *EBioMedicine* 31:133-142
21. Berry DJ, Dutton J, Fraser WD, Jarvelin MR, Hypponen E (2017) Harmonization Study Between LC-MS/MS and Diasorin RIA for Measurement of 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in a Large Population Survey. *J Clin Lab Anal* 31
22. Bevilacqua M, Invernizzi M, Righini V, Carda S, Cisari C (2011). Different vitamin D substrate-product relationship after oral vitamin D supplementation in familial benign hypercalcemia, primary hyperparathyroidism, and healthy controls. In *European journal of endocrinology (England)*, pp. 833-838
23. Bikle DD (2012) Vitamin D and bone. *Curr Osteoporos Rep* 10:151-159
24. Bischoff-Ferrari HA, Conzelmann M, Stähelin HB, Dick W, Carpenter MG, Adkin AL, Theiler R, Pfeifer M, Allum JH (2006) Is fall prevention by vitamin D mediated by a change in postural or dynamic balance? *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 17:656-663
25. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J (2009) Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 339:b3692
26. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stocklin E, Sidelnikov E, Willett WC, Edel JO, Stahelin HB, Wolfram S, Jetter A, Schwager J, Henschkowski J, von Eckardstein A, Egli A (2012) Oral supplementation with 25(OH)D3 versus vitamin D3: effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure, and markers of innate immunity. *J Bone Miner Res* 27:160-169

27. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, Dick W, Willett WC, Egli A (2016) Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 176:175-183
28. Bischoff-Ferrari HA (2019) Should vitamin D administration for fracture prevention be continued? : A discussion of recent meta-analysis findings. *Z Gerontol Geriatr* 52:428-432
29. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Abderhalden L, Dawson-Hughes B, Willett WC (2019) Vitamin D supplementation and musculoskeletal health. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7:85
30. Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, Kressig RW, da Silva JAP, Blauth M, Felson DT, McCloskey EV, Watzl B, Hofbauer LC, Felsenberg D, Willett WC, Dawson-Hughes B, Manson JE, Siebert U, Theiler R, Staehelin HB, de Godoi Rezende Costa Molino C, Chocano-Bedoya PO, Abderhalden LA, Egli A, Kanis JA, Orav EJ, Group D-HR (2020) Effect of Vitamin D Supplementation, Omega-3 Fatty Acid Supplementation, or a Strength-Training Exercise Program on Clinical Outcomes in Older Adults: The DO-HEALTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 324:1855-1868
31. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, Duermueller U, Theiler R, Stahelin HB, Dick W (2001) In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J* 33:19-24
32. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, Nebiker M, Theiler R, Pfeifer M, Begerow B, Lew RA, Conzelmann M (2003) Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 18:343-351
33. Bislev LS, Langagergaard Rodbro L, Rolighed L, Sikjaer T, Rejnmark L (2018) Effects of Vitamin D3 Supplementation on Muscle Strength, Mass, and Physical Performance in Women with Vitamin D Insufficiency: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Calcif Tissue Int* 103:483-493
34. Bislev LS, Langagergaard Rodbro L, Rolighed L, Sikjaer T, Rejnmark L (2019) Bone Microstructure in Response to Vitamin D3 Supplementation: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Calcif Tissue Int* 104:160-170
35. Bjorkman MP, Sorva AJ, Tilvis RS (2009) C-reactive protein and fibrinogen of bedridden older patients in a six-month vitamin D supplementation trial. *J Nutr Health Aging* 13:435-439
36. Bock G, Prietl B, Mader JK, Holler E, Wolf M, Pilz S, Graninger WB, Obermayer-Pietsch BM, Pieber TR (2011) The effect of vitamin D supplementation on peripheral regulatory T cells and beta cell function in healthy humans: a randomized controlled trial. *Diabetes Metab Res Rev* 27:942-945
37. Bogaerts A, Delecluse C, Boonen S, Claessens AL, Milisen K, Verschueren SM (2011). Changes in balance, functional performance and fall risk following whole body vibration training and vitamin D supplementation in institutionalized elderly women. A 6 month randomized controlled trial. In *Gait & posture (England)*, pp. 466-472
38. Bolland MJ, Grey A, Avenell A (2018) Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6:847-858
39. Bolton-Smith C, McMurdo ME, Paterson CR, Mole PA, Harvey JM, Fenton ST, Prynne CJ, Mishra GD, Shearer MJ (2007) Two-year randomized controlled trial of vitamin K1 (phylloquinone) and vitamin D3 plus calcium on the bone health of older women. *J Bone Miner Res* 22:509-519



40. Boon N, Hul GB, Sicard A, Kole E, Van Den Berg ER, Viguerie N, Langin D, Saris WH (2006) The effects of increasing serum calcitriol on energy and fat metabolism and gene expression. *Obesity (Silver Spring)* 14:1739-1746
41. Boonen S, Bischoff-Ferrari HA, Cooper C, Lips P, Ljunggren O, Meunier PJ, Reginster JY (2006) Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: a review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 78:257-270
42. Bostock EL, Morse CI, Winwood K, McEwan IM, Onambele GL (2017a) Omega-3 Fatty Acids and Vitamin D in Immobilisation: Part B- Modulation of Muscle Functional, Vascular and Activation Profiles. *J Nutr Health Aging* 21:59-66
43. Bostock EL, Morse CI, Winwood K, McEwan IM, Onambélé GL (2017b) Omega-3 Fatty Acids and Vitamin D in Immobilisation: Part A- Modulation of Appendicular Mass Content, Composition and Structure. *J Nutr Health Aging* 21:51-58
44. Bouillon R, Antonio L (2020) Nutritional rickets: Historic overview and plan for worldwide eradication. *J Steroid Biochem Mol Biol* 198:105563
45. Brannon PM, Fleet JC (2011) Vitamin D. *Adv Nutr* 2:365-367
46. Brazier M, Grados F, Kamel S, Mathieu M, Morel A, Maamer M, Sebert JL, Fardellone P (2005) Clinical and laboratory safety of one year's use of a combination calcium + vitamin D tablet in ambulatory elderly women with vitamin D insufficiency: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 27:1885-1893
47. Brunel E, Schnitzler M, Foidart-Dessalle M, Souberbielle JC, Cavalier E (2013) A Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Trial to Assess the Impact of a Monthly Administration of 50,000 IU of Vitamin D<sub>3</sub> for 6 Months on Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin D in Healthy Young Adults. *Int J Endocrinol* 2013:652648
48. Carswell AT, Oliver SJ, Wentz LM, Kashi DS, Roberts R, Tang JCY, Izzard RM, Jackson S, Allan D, Rhodes LE, Fraser WD, Greeves JP, Walsh NP (2018) Influence of Vitamin D Supplementation by Sunlight or Oral D<sub>3</sub> on Exercise Performance. *Med Sci Sports Exerc* 50:2555-2564
49. Cashman KD, Hill TR, Lucey AJ, Taylor N, Seamans KM, Muldowney S, Fitzgerald AP, Flynn A, Barnes MS, Horigan G, Bonham MP, Duffy EM, Strain JJ, Wallace JM, Kiely M (2008) Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 88:1535-1542
50. Cashman KD, Wallace JM, Horigan G, Hill TR, Barnes MS, Lucey AJ, Bonham MP, Taylor N, Duffy EM, Seamans K, Muldowney S, Fitzgerald AP, Flynn A, Strain JJ, Kiely M (2009) Estimation of the dietary requirement for vitamin D in free-living adults  $\geq 64$  y of age. *Am J Clin Nutr* 89:1366-1374
51. Cashman KD, Seamans KM, Lucey AJ, Stöcklin E, Weber P, Kiely M, Hill TR (2012). Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and vitamin D<sub>3</sub> in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults. In *The American journal of clinical nutrition (United States)*, pp. 1350-1356
52. Cashman KD, Hayes A, O'Donovan SM, Zhang JY, Kinsella M, Galvin K, Kiely M, Seamans KM (2014). Dietary calcium does not interact with vitamin D<sub>3</sub> in terms of determining the response and catabolism of serum 25-hydroxyvitamin D during winter in older adults. In *The American journal of clinical nutrition (United States)*, pp. 1414-1423
53. Cashman KD, Dowling KG, Skrabakova Z, Gonzalez-Gross M, Valtuena J, De Henauw S, Moreno L, Damsgaard CT, Michaelsen KF, Molgaard C, Jorde R, Grimnes G, Moschonis G, Mavrogianni C, Manios Y, Thamm M, Mensink GB,

- Rabenberg M, Busch MA, Cox L, Meadows S, Goldberg G, Prentice A, Dekker JM, Nijpels G, Pilz S, Swart KM, van Schoor NM, Lips P, Eiriksdottir G, Gudnason V, Cotch MF, Koskinen S, Lamberg-Allardt C, Durazo-Arvizu RA, Sempos CT, Kiely M (2016) Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 103:1033-1044
54. Cashman KD, Ritz C, Kiely M, Odion C (2017) Improved Dietary Guidelines for Vitamin D: Application of Individual Participant Data (IPD)-Level Meta-Regression Analyses. *Nutrients* 9
55. Cashman KD (2020) Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. *Calcif Tissue Int* 106:14-29
56. Cefalo CMA, Conte C, Sorice GP, Moffa S, Sun VA, Cinti F, Salomone E, Muscogiuri G, Brocchi AAG, Pontecorvi A, Mezza T, Giaccari A (2018) Effect of Vitamin D Supplementation on Obesity-Induced Insulin Resistance: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring, Md)* 26:651-657
57. Chandler PD, Chen WY, Ajala ON, Hazra A, Cook N, Bubes V, Lee IM, Giovannucci EL, Willett W, Buring JE, Manson JE, Group VR (2020) Effect of Vitamin D3 Supplements on Development of Advanced Cancer: A Secondary Analysis of the VITAL Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 3:e2025850
58. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, Garnero P, Meunier PJ (2002) Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalyos II study. *Osteoporos Int* 13:257-264
59. Chel V, Wijnhoven HA, Smit JH, Ooms M, Lips P (2008) Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 19:663-671
60. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieft-de-Jong JC, Khan H, Baena CP, Prabhakaran D, Hoshen MB, Feldman BS, Pan A, Johnson L, Crowe F, Hu FB, Franco OH (2014) Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 348:g1903
61. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G (2016) Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev* 96:365-408
62. Christiansen C, Christensen MS, McNair P, Hagen C, Stocklund KE, Transbol I (1980) Prevention of early postmenopausal bone loss: controlled 2-year study in 315 normal females. *Eur J Clin Invest* 10:273-279
63. Cianci A, Cicero AF, Colacurci N, Matarazzo MG, De Leo V (2012) Activity of isoflavones and berberine on vasomotor symptoms and lipid profile in menopausal women. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 28:699-702
64. Ciavattini A, Delli Carpini G, Serri M, Vignini A, Sabbatinelli J, Tozzi A, Aggiusti A, Clemente N (2016) Hypovitaminosis D and "small burden" uterine fibroids: Opportunity for a vitamin D supplementation. *Medicine* 95:e5698
65. Close GL, Russell J, Copley JN, Owens DJ, Wilson G, Gregson W, Fraser WD, Morton JP (2013) Assessment of vitamin D concentration in non-supplemented professional athletes and healthy adults during the winter months in the UK: implications for skeletal muscle function. *J Sports Sci* 31:344-353

66. Cooke NE, Haddad JG (1989) Vitamin D binding protein (Gc-globulin). *Endocr Rev* 10:294-307
67. Cooper GM (2000) *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd edition, Sinauer Associates 2000).
68. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R, National Osteoporosis F (2014) Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 25:2359-2381
69. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M, Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older P, the Extended Group for E (2019) Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 48:16-31
70. Currie SM, Findlay EG, McHugh BJ, Mackellar A, Man T, Macmillan D, Wang H, Fitch PM, Schwarze J, Davidson DJ (2013) The human cathelicidin LL-37 has antiviral activity against respiratory syncytial virus. *PLoS One* 8:e73659
71. Currie SM, Gwyer Findlay E, McFarlane AJ, Fitch PM, Bottcher B, Colegrave N, Paras A, Jozwik A, Chiu C, Schwarze J, Davidson DJ (2016) Cathelicidins Have Direct Antiviral Activity against Respiratory Syncytial Virus In Vitro and Protective Function In Vivo in Mice and Humans. *J Immunol* 196:2699-2710
72. Damascena AD, Azevedo LMG, Oliveira TA, Santana JDM, Pereira M (2021) Addendum to vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*:1-6
73. Daneman D (2006) Type 1 diabetes. *Lancet* 367:847-858
74. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N (2010) IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 21:1151-1154
75. Delomas C, Hertzog M, Vogel T, Lang PO (2017). Vitamin D Supplementation in Nursing Home Residents: Randomized Single Cholecalciferol Loading Protocol vs. Individualized Loading Dose Regimen. In *The journal of nutrition, health & aging (France)*, pp. 421-428
76. DeLuca HF (2004) Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 80:1689S-1696S
77. DerSimonian R, Laird N (1986) Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 7:177-188
78. Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS (2004) Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ* 328:750-754
79. Didriksen A, Burild A, Jakobsen J, Fuskevag OM, Jorde R (2015) Vitamin D3 increases in abdominal subcutaneous fat tissue after supplementation with vitamin D3. *Eur J Endocrinol* 172:235-241
80. Dror AA, Morozov N, Daoud A, Namir Y, Yakir O, Shachar Y, Lifshitz M, Segal E, Fisher L, Mizrahi M, Eisenbach N, Rayan D, Gruber M, Bashkin A, Kaykov E, Barhoum M, Edelstein M, Sela E (2022) Pre-infection 25-hydroxyvitamin D3 levels and association with severity of COVID-19 illness. *PLoS One* 17:e0263069
81. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E (2005) Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 289:F8-28
82. EFSA Panel on Dietetic Products NaAN (2012) Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA Journal* 10:2813

83. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Fatourehchi MM, Alkatib AA, Almandoz JP, Liu H, Lane MA, Mullan RJ, Hazem A, Erwin PJ, Hensrud DD, Murad MH, Montori VM (2011) Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1931-1942
84. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ (2005) Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 29:21-30
85. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 49:1374-1403
86. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, Gavin A, Visser O, Bray F (2018) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 103:356-387
87. Fernández-Arroyo S, Hernández-Aguilera A, de Vries MA, Burggraaf B, van der Zwan E, Pouw N, Joven J, Cabezas MC (2019) Effect of Vitamin D(3) on the Postprandial Lipid Profile in Obese Patients: A Non-Targeted Lipidomics Study. *Nutrients* 11
88. Ford JA, MacLennan GS, Avenell A, Bolland M, Grey A, Witham M, Group RT (2014) Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 100:746-755
89. Franzke B, Schober-Halper B, Hofmann M, Oesen S, Tosevska A, Strasser EM, Marculescu R, Wessner B, Wagner KH (2019) Fat Soluble Vitamins in Institutionalized Elderly and the Effect of Exercise, Nutrition and Cognitive Training on Their Status-The Vienna Active Aging Study (VAAS): A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 11
90. Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, Joakimsen R, Schirmer H, Wilsgaard T, Mathiesen EB, Njolstad I, Lochen ML, Marz W, Kleber ME, Tomaschitz A, Grubler M, Eiriksdottir G, Gudmundsson EF, Harris TB, Cotch MF, Aspelund T, Gudnason V, Rutters F, Beulens JW, van 't Riet E, Nijpels G, Dekker JM, Grove-Laugesen D, Rejnmark L, Busch MA, Mensink GB, Scheidt-Nave C, Thamm M, Swart KM, Brouwer IA, Lips P, van Schoor NM, Sempos CT, Durazo-Arvizu RA, Skrabakova Z, Dowling KG, Cashman KD, Kiely M, Pilz S (2017) Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS One* 12:e0170791
91. Galior K, Ketha H, Grebe S, Singh RJ (2018) 10 years of 25-hydroxyvitamin-D testing by LC-MS/MS-trends in vitamin-D deficiency and sufficiency. *Bone Rep* 8:268-273
92. Gallagher JC (2013) Vitamin D and aging. *Endocrinol Metab Clin North Am* 42:319-332
93. Gemeinsame FAQ des BfR DGE und des MRI (2012) Ausgewählte Fragen und Antworten zu Vitamin D. DGE.de (<https://www.dge.de/fileadmin/public/doc/ws/fag/FAQ-VitaminD-DGE-BfR-MRI.pdf>, zuletzt abgerufen: 20.08.2021)
94. German Nutrition Society (2012) New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab* 60:241-246
95. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA, Jr. (2009) Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 169:384-390

96. Godan Hauptman A, Lukic-Grlic A, Vranes J, Milosevic M, Gagro A (2021) The effect of standard-dose wintertime vitamin D supplementation on influenza infection in immunized nursing home elderly residents. *Croat Med J* 62:495-503
97. Goltzman D, HENDY GN (2015) The calcium-sensing receptor in bone--mechanistic and therapeutic insights. *Nat Rev Endocrinol* 11:298-307
98. Goncalves-Mendes N, Talvas J, Duale C, Guttmann A, Corbin V, Marceau G, Sapin V, Brachet P, Evrard B, Laurichesse H, Vasson MP (2019) Impact of Vitamin D Supplementation on Influenza Vaccine Response and Immune Functions in Deficient Elderly Persons: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Front Immunol* 10:65
99. Gowda U, Mutowo MP, Smith BJ, Wluka AE, Renzaho AM (2015) Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition* 31:421-429
100. Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee HM, Bezemer PD, Bouter LM, Lips P (1996) Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol* 143:1129-1136
101. Grados F, Brazier M, Kamel S, Duver S, Heurtebize N, Maamer M, Mathieu M, Garabedian M, Sebert JL, Fardellone P (2003) Effects on bone mineral density of calcium and vitamin D supplementation in elderly women with vitamin D deficiency. *Joint Bone Spine* 70:203-208
102. Grant WB, Cross HS, Garland CF, Gorham ED, Moan J, Peterlik M, Porojnicu AC, Reichrath J, Zittermann A (2009) Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in western Europe. *Prog Biophys Mol Biol* 99:104-113
103. Greco D, Kocyigit D, Adorni MP, Marchi C, Ronda N, Bernini F, Gurses KM, Canpinar H, Guc D, Oguz SH, Gurlek A, Strazzella A, Simonelli S, Tokgozoglu L, Zimetti F (2018) Vitamin D replacement ameliorates serum lipoprotein functions, adipokine profile and subclinical atherosclerosis in pre-menopausal women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 28:822-829
104. Grimnes G, Figenschau Y, Almås B, Jorde R (2011) Vitamin D, insulin secretion, sensitivity, and lipids: results from a case-control study and a randomized controlled trial using hyperglycemic clamp technique. *Diabetes* 60:2748-2757
105. Grimnes G, Joakimsen R, Figenschau Y, Torjesen PA, Almas B, Jorde R (2012) The effect of high-dose vitamin D on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass--a randomized controlled 1-year trial. *Osteoporos Int* 23:201-211
106. Grimnes G, Kubiak J, Jorde R (2019) Four months vitamin D supplementation to vitamin D insufficient individuals does not improve muscular strength: A randomized controlled trial. *PLoS One* 14:e0225600
107. Gröber U, Holick MF (2020) Vitamin D: die Heilkraft des Sonnenvitamins, Vol 4. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft).
108. Grønborg IM, Lundby IM, Mølgaard C, Jakobsen J, Ovesen L, Andersen R (2015) Association of body fat and vitamin D status and the effect of body fat on the response to vitamin D supplementation in Pakistani immigrants in Denmark. *Eur J Clin Nutr* 69:405-407
109. Gugger A, Marzel A, Orav EJ, Willett WC, Dawson-Hughes B, Theiler R, Freystatter G, Egli A, Bischoff-Ferrari HA (2019) Effect of Monthly High-Dose Vitamin D on Mental Health in Older Adults: Secondary Analysis of a RCT. *J Am Geriatr Soc* 67:1211-1217

110. Haidich AB (2010) Meta-analysis in medical research. *Hippokratia* 14:29-37
111. Hampson G, Martin FC, Moffat K, Vaja S, Sankaralingam S, Cheung J, Blake GM, Fogelman I (2003) Effects of dietary improvement on bone metabolism in elderly underweight women with osteoporosis: a randomised controlled trial. *Osteoporos Int* 14:750-756
112. Hangelbroek RWJ, Vaes AMM, Boekschoten MV, Verdijk LB, Hooiveld G, van Loon LJC, de Groot L, Kersten S (2019) No effect of 25-hydroxyvitamin D supplementation on the skeletal muscle transcriptome in vitamin D deficient frail older adults. *BMC Geriatr* 19:151
113. Hansen AL, Ambroziak G, Thornton D, Mundt JC, Kahn RE, Dahl L, Waage L, Kattenbraker D, Araujo P, Murison R, Rypdal K, Grung B (2020) Vitamin D Supplementation during Winter: Effects on Stress Resilience in a Randomized Control Trial. *Nutrients* 12
114. Hansen C, Steinmetz H, Block J (2021) How to conduct a meta-analysis in eight steps: a practical guide. *Management Review Quarterly*
115. He CS, Fraser WD, Tang J, Brown K, Renwick S, Rudland-Thomas J, Teah J, Tanqueray E, Gleeson M (2016) The effect of 14 weeks of vitamin D3 supplementation on antimicrobial peptides and proteins in athletes. *J Sports Sci* 34:67-74
116. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ (2003) Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 77:204-210
117. Heath AK, Kim IY, Hodge AM, English DR, Muller DC (2019) Vitamin D Status and Mortality: A Systematic Review of Observational Studies. *Int J Environ Res Public Health* 16
118. Heijboer AC, Oosterwerff M, Schrotten NF, Eekhoff EM, Chel VG, de Boer RA, Blankenstein MA, Lips P (2015) Vitamin D supplementation and testosterone concentrations in male human subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 83:105-110
119. Heikkinen A, Parviainen MT, Tuppurainen MT, Niskanen L, Komulainen MH, Saarikoski S (1998) Effects of postmenopausal hormone replacement therapy with and without vitamin D3 on circulating levels of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D. *Calcif Tissue Int* 62:26-30
120. Helde Frankling M, Norlin AC, Hansen S, Wahren Borgstrom E, Bergman P, Bjorkhem-Bergman L (2020) Are Vitamin D3 Tablets and Oil Drops Equally Effective in Raising S-25-Hydroxyvitamin D Concentrations? A Post-Hoc Analysis of an Observational Study on Immunodeficient Patients. *Nutrients* 12
121. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jonsson B, Kanis JA (2013) 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* 8:136
122. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG (2003) Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 327:557-560
123. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA, Cochrane Bias Methods G, Cochrane Statistical Methods G (2011) The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 343:d5928

124. Higgins JPT, J.; Chandler, J.; Cumpston, M.; Li, T.; Page, M. J.; Welch, V. A.; editor(s) (2021) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021 Available from [training.cochrane.org/handbook](https://training.cochrane.org/handbook). zuletzt abgerufen: 19.01.2022)
125. Hin H, Tomson J, Newman C, Kurien R, Lay M, Cox J, Sayer J, Hill M, Emberson J, Armitage J, Clarke R (2017) Optimum dose of vitamin D for disease prevention in older people: BEST-D trial of vitamin D in primary care. *Osteoporos Int* 28:841-851
126. Holick MF (1981) The cutaneous photosynthesis of previtamin D<sub>3</sub>: a unique photoendocrine system. *J Invest Dermatol* 77:51-58
127. Holick MF (2003) Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 88:296-307
128. Holick MF (2006a) Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 116:2062-2072
129. Holick MF (2006b) High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 81:353-373
130. Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357:266-281
131. Holick MF (2009) Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 19:73-78
132. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM, Endocrine S (2011) Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1911-1930
133. Holick MF (2015) Vitamin D Is Not as Toxic as Was Once Thought: A Historical and an Up-to-Date Perspective. *Mayo Clin Proc* 90:561-564
134. Holick MF (2017) The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 18:153-165
135. Holmlund-Suila E, Pekkinen M, Ivaska KK, Andersson S, Makitie O, Viljakainen H (2016) Obese young adults exhibit lower total and lower free serum 25-hydroxycholecalciferol in a randomized vitamin D intervention. *Clin Endocrinol (Oxf)* 85:378-385
136. Holvik K, Madar AA, Meyer HE, Lofthus CM, Stene LC (2007). A randomised comparison of increase in serum 25-hydroxyvitamin D concentration after 4 weeks of daily oral intake of 10 microg cholecalciferol from multivitamin tablets or fish oil capsules in healthy young adults. In *The British journal of nutrition (England)*, pp. 620-625
137. Hu K, Callen DF, Li J, Zheng H (2018) Circulating Vitamin D and Overall Survival in Breast Cancer Patients: A Dose-Response Meta-Analysis of Cohort Studies. *Integr Cancer Ther* 17:217-225
138. Hyppönen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM (2001) Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 358:1500-1503
139. Inkovaara J, Gothoni G, Halttula R, Heikinheimo R, Tokola O (1983) Calcium, vitamin D and anabolic steroid in treatment of aged bones: double-blind placebo-controlled long-term clinical trial. *Age Ageing* 12:124-130
140. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx) (2022) Global Data on Depressive Disorder B.6.2. (<https://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=qbd-api-2019-permalink/38eeac36e3b6ba41cdb5684b86becd68>, zuletzt abgerufen: 21.03.2022)

141. Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D, Calcium (2011). The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, Ross AC, CL Taylor, AL Yaktine, HB Del Valle, eds. (Washington (DC), National Academies Press (US)).
142. International Diabetes Federation (2021a) IDF Diabetes Atlas 10th Edition - Diabetes in Europe - 2021 - Fact Sheet. ([https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/11/IDF-Atlas-Factsheet-2021\\_EUR.pdf](https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/11/IDF-Atlas-Factsheet-2021_EUR.pdf), zuletzt abgerufen: 16.03.2022)
143. International Diabetes Federation (2021b) IDF Diabetes Atlas 10th Edition - Diabetes around the World 2021 - Fact Sheet. (<https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/11/IDFDA10-global-fact-sheet.pdf>, zuletzt abgerufen: 16.03.2022)
144. Isanejad M, Sirola J, Mursu J, Kröger H, Tuppurainen M, Erkkilä AT (2017) Association of Protein Intake with Bone Mineral Density and Bone Mineral Content among Elderly Women: The OSTPRE Fracture Prevention Study. *J Nutr Health Aging* 21:622-630
145. Isidro ML, Ruano B (2009) Biochemical effects of calcifediol supplementation in mild, asymptomatic, hyperparathyroidism with concomitant vitamin D deficiency. *Endocrine* 36:305-310
146. Itkonen ST, Skaffari E, Saaristo P, Saarnio EM, Erkkola M, Jakobsen J, Cashman KD, Lamberg-Allardt C (2016) Effects of vitamin D2-fortified bread v. supplementation with vitamin D2 or D3 on serum 25-hydroxyvitamin D metabolites: an 8-week randomised-controlled trial in young adult Finnish women. *Br J Nutr* 115:1232-1239
147. Jacquillet G, Unwin RJ (2019) Physiological regulation of phosphate by vitamin D, parathyroid hormone (PTH) and phosphate (Pi). *Pflugers Arch* 471:83-98
148. JASP Team (2022). JASP (Version 0.16.1)[Computer software]. In JASP (Version 0.16.1)[Computer software] (<https://jasp-stats.org/>)
149. Jastrzębska M, Kaczmarczyk M, Jastrzębski Z (2016) Effect of Vitamin D Supplementation on Training Adaptation in Well-Trained Soccer Players. *J Strength Cond Res* 30:2648-2655
150. Jastrzebski Z, Kortas J, Kaczor K, Antosiewicz J (2016) Vitamin D Supplementation Causes a Decrease in Blood Cholesterol in Professional Rowers. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 62:88-92
151. Jetter A, Egli A, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Stoecklin E, Goessl R, Henschkowski J, Bischoff-Ferrari HA (2014) Pharmacokinetics of oral vitamin D(3) and calcifediol. *Bone* 59:14-19
152. Johnson KR, Jobber J, Stonawski BJ (1980) Prophylactic vitamin D in the elderly. *Age Ageing* 9:121-127
153. Jolliffe DA, Camargo CA, Jr., Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, Bergman P, Bischoff-Ferrari HA, Borzutzky A, Damsgaard CT, Dubnov-Raz G, Esposito S, Gilham C, Ginde AA, Golan-Tripto I, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Hibbs AM, Janssens W, Khadilkar AV, Laaksi I, Lee MT, Loeb M, Maguire JL, Majak P, Mauger DT, Manaseki-Holland S, Murdoch DR, Nakashima A, Neale RE, Pham H, Rake C, Rees JR, Rosendahl J, Scragg R, Shah D, Shimizu Y, Simpson-Yap S, Trilok-Kumar G, Urashima M, Martineau AR (2021) Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9:276-292
154. Jones G, Strugnelli SA, DeLuca HF (1998) Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 78:1193-1231



155. Jorde R, Sneve M, Torjesen P, Figenschau Y, Hansen JB (2010a) Parameters of the thrombogram are associated with serum 25-hydroxyvitamin D levels at baseline, but not affected during supplementation with vitamin D. *Thromb Res* 125:e210-213
156. Jorde R, Sneve M, Torjesen PA, Figenschau Y, Gøransson LG, Omdal R (2010b) No effect of supplementation with cholecalciferol on cytokines and markers of inflammation in overweight and obese subjects. *Cytokine* 50:175-180
157. Jorde R, Sneve M, Torjesen PA, Figenschau Y, Hansen JB, Grimnes G (2010c) No significant effect on bone mineral density by high doses of vitamin D3 given to overweight subjects for one year. *Nutr J* 9:1
158. Jorde R, Kubiak J, Svartberg J, Fuskevåg OM, Figenschau Y, Martinaityte I, Grimnes G (2019a) Vitamin D supplementation has no effect on cognitive performance after four months in mid-aged and older subjects. *J Neurol Sci* 396:165-171
159. Jorde R, Stunes AK, Kubiak J, Joakimsen R, Grimnes G, Thorsby PM, Syversen U (2019b) Effects of vitamin D supplementation on bone turnover markers and other bone-related substances in subjects with vitamin D deficiency. *Bone* 124:7-13
160. Kaehler ST, Baumgartner H, Jeske M, Anliker M, Schennach H, Marschang P, Ratt A, Colvin AC, Falk J, Gasser A, Kirchebner J, Scherer C, Purtscher AE, Griesmacher A, Striessnig J (2012) Prevalence of hypovitaminosis D and folate deficiency in healthy young female Austrian students in a health care profession. *Eur J Nutr* 51:1021-1031
161. Kahwati LC, Weber RP, Pan H, Gourlay M, LeBlanc E, Coker-Schwimmer M, Viswanathan M (2018) Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 319:1600-1612
162. Kamycheva E, Berg V, Jorde R (2013) Insulin-like growth factor I, growth hormone, and insulin sensitivity: the effects of a one-year cholecalciferol supplementation in middle-aged overweight and obese subjects. *Endocrine* 43:412-418
163. Karefylakis C, Sarnblad S, Ariander A, Ehlersson G, Rask E, Rask P (2018) Effect of Vitamin D supplementation on body composition and cardiorespiratory fitness in overweight men—a randomized controlled trial. *Endocrine* 61:388-397
164. Karim Y, Turner C, Dalton N, Roplekar R, Sankaralingam A, Ewang M, Fogelman I, Hampson G (2013) The relationship between pro-resorptive inflammatory cytokines and the effect of high dose vitamin D supplementation on their circulating concentrations. *Int Immunopharmacol* 17:693-697
165. Kärkkäinen M, Tuppurainen M, Salovaara K, ini L, Rikkonen T, Sirola J, Honkanen R, Jurvelin J, Alhava E, Kröger H (2010) Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density in women aged 65-71 years: a 3-year randomized population-based trial (OSTPRE-FPS). *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 21:2047-2055
166. Karkkainen MK, Tuppurainen M, Salovaara K, ini L, Rikkonen T, Sirola J, Honkanen R, Arokoski J, Alhava E, Kroger H (2010) Does daily vitamin D 800 IU and calcium 1000 mg supplementation decrease the risk of falling in ambulatory women aged 65-71 years? A 3-year randomized population-based trial (OSTPRE-FPS). *Maturitas* 65:359-365
167. Kashi DS, Oliver SJ, Wentz LM, Roberts R, Carswell AT, Tang JCY, Jackson S, Izard RM, Allan D, Rhodes LE, Fraser WD, Greeves JP, Walsh NP (2021) Vitamin D and the hepatitis B vaccine response: a prospective cohort study and a randomized, placebo-controlled oral vitamin D3 and simulated sunlight supplementation trial in healthy adults. *Eur J Nutr* 60:475-491

168. Kasprowicz K, Ratkowski W, Wołyniec W, Kaczmarczyk M, Witek K, Żmijewski P, Renke M, Jastrzębski Z, Rosemann T, Nikolaidis PT, Knechtle B (2020) The Effect of Vitamin D(3) Supplementation on Hepcidin, Iron, and IL-6 Responses after a 100 km Ultra-Marathon. *Int J Environ Res Public Health* 17
169. Keum N, Lee DH, Greenwood DC, Manson JE, Giovannucci E (2019) Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 30:733-743
170. Kjaergaard M, Waterloo K, Wang CE, Almas B, Figenschau Y, Hutchinson MS, Svartberg J, Jorde R (2012) Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 201:360-368
171. Knutsen KV, Madar AA, Brekke M, Meyer HE, Natvig B, Mdala I, Lagerlv P (2014a) Effect of vitamin D on musculoskeletal pain and headache: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial among adult ethnic minorities in Norway. *Pain* 155:2591-2598
172. Knutsen KV, Madar AA, Lagerløv P, Brekke M, Raastad T, Stene LC, Meyer HE (2014b) Does vitamin D improve muscle strength in adults? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial among ethnic minorities in Norway. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 99:194-202
173. Komulainen M, Kroger H, Tuppurainen MT, Heikkinen AM, Alhava E, Honkanen R, Jurvelin J, Saarikoski S (1999a) Prevention of femoral and lumbar bone loss with hormone replacement therapy and vitamin D3 in early postmenopausal women: a population-based 5-year randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 84:546-552
174. Komulainen MH, Kroger H, Tuppurainen MT, Heikkinen AM, Alhava E, Honkanen R, Saarikoski S (1999b) HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women; a 5 year randomized trial. *Maturitas* 31:45-54
175. Kubiak J, Thorsby PM, Kamycheva E, Jorde R (2018) Vitamin D supplementation does not improve CVD risk factors in vitamin D-insufficient subjects. *Endocr Connect* 7:840-849
176. Kujach S, Lyzwinski D, Chroboczek M, Bialowas D, Antosiewicz J, Laskowski R (2020) The Effect of Vitamin D(3) Supplementation on Physical Capacity among Active College-Aged Males. *Nutrients* 12
177. Laaksi I, Ruohola JP, Tuohimaa P, Auvinen A, Haataja R, Pihlajamäki H, Ylikomi T (2007) An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am J Clin Nutr* 86:714-717
178. Laaksi I, Ruohola JP, Mattila V, Auvinen A, Ylikomi T, Pihlajamäki H (2010) Vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection: a randomized, double-blinded trial among young Finnish men. *The Journal of infectious diseases* 202:809-814
179. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP (2007) Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 85:1586-1591
180. Lappe JM, Heaney RP (2012) Why randomized controlled trials of calcium and vitamin D sometimes fail. *Dermatoendocrinol* 4:95-100
181. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A (2004) Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 19:370-378

182. Law M, Withers H, Morris J, Anderson F (2006) Vitamin D supplementation and the prevention of fractures and falls: results of a randomised trial in elderly people in residential accommodation. *Age Ageing* 35:482-486
183. Lehmann U, Riedel A, Hirche F, Brandsch C, Girndt M, Ulrich C, Seibert E, Henning C, Glomb MA, Dierkes J, Stangl GI (2016) Vitamin D3 supplementation: Response and predictors of vitamin D3 metabolites - A randomized controlled trial. *Clin Nutr* 35:351-358
184. Lerchbaum E, Pilz S, Trummer C, Schwetz V, Pacherneegg O, Heijboer AC, Obermayer-Pietsch B (2017) Vitamin D and Testosterone in Healthy Men: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 102:4292-4302
185. Lerchbaum E, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Kollmann M, Wolfler M, Heijboer AC, Pilz S, Obermayer-Pietsch B (2019a) Effects of vitamin D supplementation on androgens in men with low testosterone levels: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr* 58:3135-3146
186. Lerchbaum E, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Kollmann M, Wolfler M, Pilz S, Obermayer-Pietsch B (2019b) Effects of Vitamin D Supplementation on Body Composition and Metabolic Risk Factors in Men: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 11
187. Lerchbaum E, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Kollmann M, Wolfler M, Pilz S, Obermayer-Pietsch B (2019c) Effects of Vitamin D Supplementation on Bone Turnover and Bone Mineral Density in Healthy Men: A Post-Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 11
188. Lerchbaum E, Theiler-Schwetz V, Kollmann M, Wolfler M, Pilz S, Obermayer-Pietsch B, Trummer C (2021) Effects of Vitamin D Supplementation on Surrogate Markers of Fertility in PCOS Women: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 13
189. Li G, Mbuagbaw L, Samaan Z, Falavigna M, Zhang S, Adachi JD, Cheng J, Papaioannou A, Thabane L (2014) Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 99:757-767
190. Li H, Sun D, Wang A, Pan H, Feng W, Ng CH, Ungvari GS, Tao L, Li X, Wang W, Xiang YT, Guo X (2019) Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Depression in Older Adults: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Am J Geriatr Psychiatry* 27:1192-1202
191. Lips P (2001) Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 22:477-501
192. Lips P (2006) Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 92:4-8
193. Lips P (2007a) Relative value of 25(OH)D and 1,25(OH)2D measurements. *J Bone Miner Res* 22:1668-1671
194. Lips P (2007b) Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 103:620-625
195. Lips P, Binkley N, Pfeifer M, Recker R, Samanta S, Cohn DA, Ch, ler J, Rosenberg E, Papanicolaou DA (2010). Once-weekly dose of 8400 IU vitamin D(3) compared with placebo: effects on neuromuscular function and tolerability in older adults with vitamin D insufficiency. In *The American journal of clinical nutrition (United States)*, pp. 985-991
196. Lips P, de Jongh RT (2018) Vitamin D deficiency in immigrants. *Bone Rep* 9:37-41
197. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, Stepan J, El-Hajj Fuleihan G, Bouillon R (2019) Current vitamin D status

- in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol* 180:P23-P54
198. Lithgow HM, Florida-James G, Leggate M (2018) The combined effect of high-intensity intermittent training and vitamin D supplementation on glycemic control in overweight and obese adults. *Physiol Rep* 6:e13684
  199. Liu N, Sun J, Wang X, Zhang T, Zhao M, Li H (2021) Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 104:58-64
  200. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schaubert J, Wu K, Meinken C, Kamen DL, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Zugel U, Gallo RL, Eisenberg D, Hewison M, Hollis BW, Adams JS, Bloom BR, Modlin RL (2006) Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 311:1770-1773
  201. López-Torres Hidalgo J (2011) Prevention of falls and fractures in old people by administration of calcium and vitamin D, randomized clinical trial. *BMC Public Health* 11:910
  202. Luo D, Wan X, Liu J, Tong T (2018) Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. *Stat Methods Med Res* 27:1785-1805
  203. Ma C, Gu J, Hou P, Zhang L, Bai Y, Guo Z, Wu H, Zhang B, Li P, Zhao X (2020) Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv:2020.2003.2017.20037572*
  204. Maalmi H, Ordonez-Mena JM, Schottker B, Brenner H (2014) Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer* 50:1510-1521
  205. Maalmi H, Walter V, Jansen L, Boakye D, Schottker B, Hoffmeister M, Brenner H (2018) Association between Blood 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Colorectal Cancer Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 10
  206. Maboshe W, Macdonald HM, Wassall H, Fraser WD, Tang JCY, Fielding S, Barker RN, Vickers MA, Ormerod A, Thies F (2021) Low-Dose Vitamin D3 Supplementation Does Not Affect Natural Regulatory T Cell Population but Attenuates Seasonal Changes in T Cell-Produced IFN-gamma: Results From the D-SIRe2 Randomized Controlled Trial. *Front Immunol* 12:623087
  207. Macdonald HM, Wood AD, Aucott LS, Black AJ, Fraser WD, Mavroeidi A, Reid DM, Secombes KR, Simpson WG, Thies F (2013) Hip bone loss is attenuated with 1000 IU but not 400 IU daily vitamin D3: a 1-year double-blind RCT in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 28:2202-2213
  208. Macdonald HM, Gryka A, Tang JCY, Aucott LS, Fraser WD, Wood AD (2017) Longevity of daily oral vitamin D3 supplementation: differences in 25OHD and 24,25(OH)2D observed 2 years after cessation of a 1-year randomised controlled trial (VICtORy RECALL). *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 28:3361-3372
  209. Macdonald HM, Reid IR, Gamble GD, Fraser WD, Tang JC, Wood AD (2018) 25-Hydroxyvitamin D Threshold for the Effects of Vitamin D Supplements on Bone

- Density: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res* 33:1464-1469
210. Madar AA, Stene LC, Meyer HE, Brekke M, Lagerløv P, Knutsen KV (2016) Effect of vitamin D3 supplementation on iron status: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial among ethnic minorities living in Norway. *Nutr J* 15:74
  211. Magee PJ, Pourshahidi LK, Wallace JM, Cleary J, Conway J, Harney E, Madigan SM (2013) Vitamin D status and supplementation in elite Irish athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 23:441-448
  212. Malacova E, Cheang PR, Dunlop E, Sherriff JL, Lucas RM, Daly RM, Nowson CA, Black LJ (2019) Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in a nationally representative sample of adults participating in the 2011-2013 Australian Health Survey. *Br J Nutr* 121:894-904
  213. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg G, Ridge C, Bubes V, Giovannucci EL, Willett WC, Buring JE, Group VR (2019) Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 380:33-44
  214. Mao S, Huang S (2013) Vitamin D supplementation and risk of respiratory tract infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Infect Dis* 45:696-702
  215. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbanska M, Lukaszkiwicz J, Pludowski P, Jones G (2018) Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)* 9:550
  216. Martinaityte I, Kamycheva E, Didriksen A, Jakobsen J, Jorde R (2017) Vitamin D Stored in Fat Tissue During a 5-Year Intervention Affects Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels the Following Year. *J Clin Endocrinol Metab* 102:3731-3738
  217. Martineau AR, Hanifa Y, Witt KD, Barnes NC, Hooper RL, Patel M, Stevens N, Enayat Z, Balayah Z, Syed A, Knight A, Jolliffe DA, Greiller CL, McLaughlin D, Venton TR, Rowe M, Timms PM, Clark D, Sadique Z, Eldridge SM, Griffiths CJ (2015) Double-blind randomised controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of acute respiratory infection in older adults and their carers (ViDiFlu). *Thorax* 70:953-960
  218. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Janssens W, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S, Jr., Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CA, Jr. (2017) Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 356:i6583
  219. Martineau AR, Thummel KE, Wang Z, Jolliffe DA, Boucher BJ, Griffin SJ, Forouhi NG, Hitman GA (2019) Differential Effects of Oral Boluses of Vitamin D2 vs Vitamin D3 on Vitamin D Metabolism: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 104:5831-5839
  220. Mathieu C, Gysemans C, Giuliatti A, Bouillon R (2005) Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 48:1247-1257
  221. McKenna MJ (1992) Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *The American Journal of Medicine* 93:69-77
  222. McKenna MJ, Murray BF (2013) Vitamin D dose response is underestimated by Endocrine Society's Clinical Practice Guideline. *Endocr Connect* 2:87-95

223. Meehan M, Penckofer S (2014) The Role of Vitamin D in the Aging Adult. *J Aging Gerontol* 2:60-71
224. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J (2020) Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Netw Open* 3:e2019722
225. Mendis S, Puska P, Norrving B, World Health O, World Heart F, World Stroke O (2011). Global atlas on cardiovascular disease prevention and control / edited by: Shanthi Mendis ... [et al.] (Geneva, World Health Organization)
226. Merker M, Amsler A, Pereira R, Bolliger R, Tribolet P, Braun N, Hoess C, Pavlicek V, Bilz S, Sigrist S, Brändle M, Henzen C, Thomann R, Rutishauser J, Aujesky D, Rodondi N, Donzé J, Stanga Z, Mueller B, Schuetz P (2019) Vitamin D deficiency is highly prevalent in malnourished inpatients and associated with higher mortality: A prospective cohort study. *Medicine* 98:e18113
227. Meyer O, Dawson-Hughes B, Sidelnikov E, Egli A, Grob D, Staehelin HB, Theiler G, Kressig RW, Simmen HP, Theiler R, Bischoff-Ferrari HA (2015). Calcifediol versus vitamin D3 effects on gait speed and trunk sway in young postmenopausal women: a double-blind randomized controlled trial. In *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* (England), pp. 373-381
228. Mielgo-Ayuso J, Calleja-Gonzalez J, Urdampilleta A, Leon-Guereno P, Cordova A, Caballero-Garcia A, Fernandez-Lazaro D (2018) Effects of Vitamin D Supplementation on Haematological Values and Muscle Recovery in Elite Male Traditional Rowers. *Nutrients* 10
229. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, El-Hajj Fuleihan G, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Group IOFCoSANW (2009) Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 20:1807-1820
230. Mo M, Wang S, Chen Z, Muyiduli X, Wang S, Shen Y, Shao B, Li M, Chen D, Chen Z, Yu Y (2019) A systematic review and meta-analysis of the response of serum 25-hydroxyvitamin D concentration to vitamin D supplementation from RCTs from around the globe. *Eur J Clin Nutr* 73:816-834
231. Morris HA, Anderson PH (2010) Autocrine and paracrine actions of vitamin d. *Clin Biochem Rev* 31:129-138
232. Muldowney S, Lucey AJ, Hill TR, Seamans KM, Taylor N, Wallace JM, Horigan G, Barnes MS, Bonham MP, Duffy EM, Strain JJ, Cashman KD, Kiely M (2012) Incremental cholecalciferol supplementation up to 15 µg/d throughout winter at 51-55° N has no effect on biomarkers of cardiovascular risk in healthy young and older adults. *The Journal of nutrition* 142:1519-1525
233. NCT03963128 (2017). Vitamin D Supplementation in the Armed Forces. In University of Surrey Institute of Naval Medicine CTRM Lympstone Navy Command Headquarters (<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03963128>)
234. NCT04368520 (2020). Clinical Trial to Optimise Levels of Vitamin D for Rhinovirus Protection. In Queen Mary University of London, Imperial College London (<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04368520>)
235. NCT05014048 (2018). Vitamin D Supplementation for the Prevention of Acute Respiratory Infections: a RCT in Young Finnish Men. In Tampere University: Finnish Defense Forces (<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05014048>)

236. Neelemaat F, Lips P, Bosmans JE, Thijs A, Seidell JC, van Bokhorst-de van der Schueren MA (2012). Short-term oral nutritional intervention with protein and vitamin D decreases falls in malnourished older adults. In *Journal of the American Geriatrics Society (United States)*, pp. 691-699
237. Norman PE, Powell JT (2014) Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res* 114:379-393
238. Nygaard B, Frandsen NE, Brandi L, Rasmussen K, Oestergaard OV, Oedum L, Hoeck HC, Hansen D (2014) Effects of high doses of cholecalciferol in normal subjects: a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. *PLoS One* 9:e102965
239. O'Sullivan A, Balducci D, Paradisi F, Cashman KD, Gibney MJ, Brennan L (2011a) Effect of supplementation with vitamin D(3) on glucose production pathways in human subjects. *Mol Nutr Food Res* 55:1018-1025
240. O'Sullivan A, Gibney MJ, Connor AO, Mion B, Kaluskar S, Cashman KD, Flynn A, Shanahan F, Brennan L (2011b) Biochemical and metabolomic phenotyping in the identification of a vitamin D responsive metabotype for markers of the metabolic syndrome. *Mol Nutr Food Res* 55:679-690
241. Obeid R, Hübner U, Bodis M, Graeber S, Geisel J (2018). Effect of adding B-vitamins to vitamin D and calcium supplementation on CpG methylation of epigenetic aging markers. In *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD (Netherlands)*, pp. 411-417
242. OCEBM Levels of Evidence Working Group (2011) The Oxford Levels of Evidence 2. (<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebmllevels-of-evidence>, zuletzt abgerufen: 02.02.2022)
243. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, van der Vijgh WJ, Bouter LM, Lips P (1995) Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 80:1052-1058
244. Osancevic A, Demeke T, Gillstedt M, Angesjo E, Sinclair H, Abd El-Gawad G, Landin-Wilhelmsen K (2016) Vitamin D treatment in Somali women living in Sweden - Two randomized, placebo-controlled studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 85:535-543
245. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A (2016) Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 5:210
246. Owens DJ, Webber D, Impey SG, Tang J, Donovan TF, Fraser WD, Morton JP, Close GL (2014) Vitamin D supplementation does not improve human skeletal muscle contractile properties in insufficient young males. *Eur J Appl Physiol* 114:1309-1320
247. Owens DJ, Sharples AP, Polydorou I, Alwan N, Donovan T, Tang J, Fraser WD, Cooper RG, Morton JP, Stewart C, Close GL (2015) A systems-based investigation into vitamin D and skeletal muscle repair, regeneration, and hypertrophy. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 309:E1019-1031
248. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hrobjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D (2021) The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 372:n71
249. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala NB, Clarke A, Franco OH (2010) Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 65:225-236

250. Pasing Y, Fenton CG, Jorde R, Paulssen RH (2017) Changes in the human transcriptome upon vitamin D supplementation. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 173:93-99
251. Patel R, Collins D, Bullock S, Swaminathan R, Blake GM, Fogelman I (2001) The effect of season and vitamin D supplementation on bone mineral density in healthy women: a double-masked crossover study. *Osteoporos Int* 12:319-325
252. Patil R, Karinkanta S, Tokola K, Kannus P, Sievanen H, Uusi-Rasi K (2016) Effects of Vitamin D and Exercise on the Wellbeing of Older Community-Dwelling Women: A Randomized Controlled Trial. *Gerontology* 62:401-408
253. Patrick RP, Ames BN (2015) Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. *FASEB J* 29:2207-2222
254. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvao Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J (2022) Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 62:1308-1316
255. Perez-Castrillon JL, Duenas-Laita A, Brandi ML, Jodar E, Del Pino-Montes J, Quesada-Gomez JM, Cereto Castro F, Gomez-Alonso C, Gallego Lopez L, Olmos Martinez JM, Alhambra Exposito MR, Galarraga B, Gonzalez-Macias J, Bouillon R, Hernandez-Herrero G, Fernandez-Hernando N, Arranz-Gutierrez P, Chinchilla SP (2021) Calcifediol is superior to cholecalciferol in improving vitamin D status in postmenopausal women: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 36:1967-1978
256. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C (2000) Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 15:1113-1118
257. Pilz S, Frisch S, Koertke H, Kuhn J, Dreier J, Obermayer-Pietsch B, Wehr E, Zittermann A (2011) Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. *Horm Metab Res* 43:223-225
258. Pilz S, Hahn A, Schon C, Wilhelm M, Obeid R (2017) Effect of Two Different Multimicronutrient Supplements on Vitamin D Status in Women of Childbearing Age: A Randomized Trial. *Nutrients* 9
259. Pilz S, Marz W, Cashman KD, Kiely ME, Whiting SJ, Holick MF, Grant WB, Pludowski P, Hiligsmann M, Trummer C, Schwetz V, Lerchbaum E, Pandis M, Tomaschitz A, Grubler MR, Gaksch M, Verheyen N, Hollis BW, Rejnmark L, Karras SN, Hahn A, Bischoff-Ferrari HA, Reichrath J, Jorde R, Elmadfa I, Vieth R, Scragg R, Calvo MS, van Schoor NM, Bouillon R, Lips P, Itonen ST, Martineau AR, Lamberg-Allardt C, Zittermann A (2018a) Rationale and Plan for Vitamin D Food Fortification: A Review and Guidance Paper. *Front Endocrinol (Lausanne)* 9:373
260. Pilz S, Obeid R, Schwetz V, Trummer C, is M, Lerchbaum E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B, Wilhelm M, Hahn A, Schön C (2018b) Hormonal Contraceptive Use Is Associated With Higher Total but Unaltered Free 25-Hydroxyvitamin D Serum Concentrations. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 103:2385-2391
261. Prie D, Friedlander G (2010) Reciprocal control of 1,25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:1717-1722
262. Prietl B, Pilz S, Wolf M, Tomaschitz A, Obermayer-Pietsch B, Graninger W, Pieber TR (2010). Vitamin D supplementation and regulatory T cells in apparently healthy subjects: vitamin D treatment for autoimmune diseases? In *The Israel Medical Association journal : IMAJ (Israel)*, pp. 136-139



263. Prietl B, Treiber G, Mader JK, Hoeller E, Wolf M, Pilz S, Graninger WB, Obermayer-Pietsch BM, Pieber TR (2014) High-dose cholecalciferol supplementation significantly increases peripheral CD4<sup>+</sup> Tregs in healthy adults without negatively affecting the frequency of other immune cells. *Eur J Nutr* 53:751-759
264. Pusceddu I, Herrmann M, Kirsch SH, Werner C, Hübner U, Bodis M, Laufs U, Widmann T, Wagenpfeil S, Geisel J, Herrmann W (2017) One-carbon metabolites and telomere length in a prospective and randomized study of B- and/or D-vitamin supplementation. *Eur J Nutr* 56:1887-1898
265. Reginster JY, Zegels B, Lejeune E, Micheletti MC, Kvsaz A, Seidel L, Sarlet N (2002) Influence of daily regimen calcium and vitamin D supplementation on parathyroid hormone secretion. *Calcif Tissue Int* 70:78-82
266. Reichrath J (2021). Sonne - die Dosis macht's! In *Hautkrebs vermeiden, Vitamin-D-Mangel vorbeugen* (Berlin, Heidelberg, Springer Verlag)
267. Reichrath JLBS, J. (2012) *Vitamin D Update 2012 - Von der Rachitisprophylaxe zur allgemeinen Gesundheitsvorsorge* (München, Dustri-Verlag).
268. Roman Vinas B, Ribas Barba L, Ngo J, Gurinovic M, Novakovic R, Cavelaars A, de Groot LC, van't Veer P, Matthys C, Serra Majem L (2011) Projected prevalence of inadequate nutrient intakes in Europe. *Ann Nutr Metab* 59:84-95
269. Ruggiero C, Baroni M, Bini V, Brozzetti A, Parretti L, Zengarini E, Lapenna M, Antinolfi P, Falorni A, Mecocci P, Boccardi V (2019) Effects of Weekly Supplementation of Cholecalciferol and Calcifediol Among the Oldest-Old People: Findings From a Randomized Pragmatic Clinical Trial. *Nutrients* 11
270. Salovaara K, Tuppurainen M, Karkkainen M, Rikkonen T, Sandini L, Sirola J, Honkanen R, Alhava E, Kroger H (2010) Effect of vitamin D(3) and calcium on fracture risk in 65- to 71-year-old women: a population-based 3-year randomized, controlled trial--the OSTPRE-FPS. *J Bone Miner Res* 25:1487-1495
271. Sarafin K, Durazo-Arvizu R, Tian L, Phinney KW, Tai S, Camara JE, Merkel J, Green E, Sempos CT, Brooks SP (2015) Standardizing 25-hydroxyvitamin D values from the Canadian Health Measures Survey. *Am J Clin Nutr* 102:1044-1050
272. Schild A, Herter-Aeberli I, Fattinger K, Anderegg S, Schulze-Konig T, Vockenhuber C, Synal HA, Bischoff-Ferrari H, Weber P, von Eckardstein A, Zimmermann MB (2015) Oral Vitamin D Supplements Increase Serum 25-Hydroxyvitamin D in Postmenopausal Women and Reduce Bone Calcium Flux Measured by <sup>41</sup>Ca Skeletal Labeling. *J Nutr* 145:2333-2340
273. Schleicher RL, Sternberg MR, Looker AC, Yetley EA, Lacher DA, Sempos CT, Taylor CL, Durazo-Arvizu RA, Maw KL, Chaudhary-Webb M, Johnson CL, Pfeiffer CM (2016) National Estimates of Serum Total 25-Hydroxyvitamin D and Metabolite Concentrations Measured by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry in the US Population during 2007-2010. *J Nutr* 146:1051-1061
274. Schottker B, Jorde R, Peasey A, Thorand B, Jansen EH, Groot L, Streppel M, Gardiner J, Ordóñez-Mena JM, Perna L, Wilsgaard T, Rathmann W, Feskens E, Kampman E, Siganos G, Njolstad I, Mathiesen EB, Kubinova R, Pajak A, Topor-Madry R, Tamosiunas A, Hughes M, Kee F, Bobak M, Trichopoulou A, Boffetta P, Brenner H, Consortium on H, Ageing: Network of Cohorts in E, the United S (2014) Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ* 348:g3656
275. Seamans KM, Hill TR, Wallace JM, Horigan G, Lucey AJ, Barnes MS, Taylor N, Bonham MP, Muldowney S, Duffy EM, Strain JJ, Kiely M, Cashman KD (2010)

- Cholecalciferol supplementation throughout winter does not affect markers of bone turnover in healthy young and elderly adults. *The Journal of nutrition* 140:454-460
276. Seibert E, Lehmann U, Riedel A, Ulrich C, Hirche F, Br, sch C, Dierkes J, Girndt M, Stangl GI (2017) Vitamin D(3) supplementation does not modify cardiovascular risk profile of adults with inadequate vitamin D status. *Eur J Nutr* 56:621-634
277. Serhan E, Holland MR (2005) Calcium and vitamin D supplementation failed to improve bone mineral density in Indo-Asians suffering from hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism. *Rheumatol Int* 25:276-279
278. Shaffer JA, Edmondson D, Wasson LT, Falzon L, Homma K, Ezeokoli N, Li P, Davidson KW (2014) Vitamin D supplementation for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychosom Med* 76:190-196
279. Shi J, Luo D, Wan X, Liu Y, Liu J, Bian Z, Tong TJae-p (2020). Detecting the skewness of data from the sample size and the five-number summary, pp. arXiv:2010.05749
280. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ (1985) Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and activities in muscle. *J Biol Chem* 260:8882-8891
281. Smedshaug GB, Pedersen JI, Meyer HE (2007) Can vitamin D supplementation improve grip strength in elderly nursing home residents? A double-blinded controlled trial. *Scandinavian Journal of Food and Nutrition* 51:74-78
282. Sneve M, Figenschau Y, Jorde R (2008). Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. In *European journal of endocrinology (England)*, pp. 675-684
283. Sollid ST, Hutchinson MY, Berg V, Fuskevag OM, Figenschau Y, Thorsby PM, Jorde R (2016) Effects of vitamin D binding protein phenotypes and vitamin D supplementation on serum total 25(OH)D and directly measured free 25(OH)D. *Eur J Endocrinol* 174:445-452
284. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, Hu FB (2013) Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 36:1422-1428
285. Song ZY, Yao Q, Zhuo Z, Ma Z, Chen G (2018) Circulating vitamin D level and mortality in prostate cancer patients: a dose-response meta-analysis. *Endocr Connect* 7:R294-R303
286. Spiro A, Buttriss JL (2014) Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull* 39:322-350
287. Suda T, Takahashi N, Abe E (1992) Role of vitamin D in bone resorption. *J Cell Biochem* 49:53-58
288. Süle K, Szentmihályi K, Szabó G, Kleiner D, Varga I, Egresi A, May Z, Nyirády P, Mohai M, Jr., Blázovics A (2018). Metal- and redox homeostasis in prostate cancer with vitamin D(3) supplementation. In *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie (France)*, pp. 558-565
289. Sunbul M, Bozbay M, Mammadov C, Cincin A, Atas H, Ozsenel EB, Sari I, Basaran Y (2015) Effect of vitamin D deficiency and supplementation on myocardial deformation parameters and epicardial fat thickness in patients free of cardiovascular risk. *Int J Cardiovasc Imaging* 31:765-772
290. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 71:209-249

291. Tanakol R, Gul N, Uzum AK, Aral F (2018) Calcitriol treatment in patients with low vitamin D levels. *Arch Osteoporos* 13:114
292. Tfelt-Hansen J, Torring O (2004) Calcium and vitamin D3 supplements in calcium and vitamin D3 sufficient early postmenopausal healthy women. *Eur J Clin Nutr* 58:1420-1424
293. The Cochrane Collaboration (2020). Review Manager (RevMan) [Computer program] Version 5.4.1
294. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, Wilkins E, Wright L, Vos R, Bax J, Blum M, Pinto F, Vardas P, Group ESCSD (2018) European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J* 39:508-579
295. Tomson J, Hin H, Emberson J, Kurien R, Lay M, Cox J, Hill M, Arnold L, Leeson P, Armitage J, Clarke R (2017) Effects of Vitamin D on Blood Pressure, Arterial Stiffness, and Cardiac Function in Older People After 1 Year: BEST-D (Biochemical Efficacy and Safety Trial of Vitamin D). *Journal of the American Heart Association* 6
296. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT (2003) Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 326:469
297. Trummer C, Theiler-Schwetz V, Kollmann M, Wolfner M, Munzker J, Pilz S, Pieber TR, Heijboer AC, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E (2020) Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in healthy premenopausal women: A randomized controlled trial. *Clin Nutr* 39:718-726
298. Tufanaru C, Munn Z, Stephenson M, Aromataris E (2015) Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. *Int J Evid Based Healthc* 13:196-207
299. U. S. Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, Doubeni CA, Epling JW, Jr., Kemper AR, Krist AH, Kubik M, Landefeld S, Mangione CM, Silverstein M, Simon MA, Tseng CW (2018) Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 319:1592-1599
300. Urbain P, Singler F, Ihorst G, Biesalski HK, Bertz H (2011). Bioavailability of vitamin D<sub>2</sub> from UV-B-irradiated button mushrooms in healthy adults deficient in serum 25-hydroxyvitamin D: a randomized controlled trial. In *European journal of clinical nutrition* (England), pp. 965-971
301. Uusi-Rasi K, Patil R, Karinkanta S, Kannus P, Tokola K, Lamberg-Allardt C, Sievanen H (2015) Exercise and vitamin D in fall prevention among older women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 175:703-711
302. Uusi-Rasi K, Patil R, Karinkanta S, Tokola K, Kannus P, Lamberg-Allardt C, Sievanen H (2019) Serum 25-hydroxyvitamin D levels and incident falls in older women. *Osteoporos Int* 30:93-101
303. Vaes AMM, Tieland M, Toussaint N, Nilwik R, Verdijk LB, van Loon LJC, de Groot L (2018) Cholecalciferol or 25-Hydroxycholecalciferol Supplementation Does Not Affect Muscle Strength and Physical Performance in Pre frail and Frail Older Adults. *J Nutr* 148:712-720
304. Välimäki VV, Löyttyniemi E, Pekkarinen T, Välimäki MJ (2016) How well are the optimal serum 25OHD concentrations reached in high-dose intermittent vitamin D

- therapy? a placebo-controlled study on comparison between 100 000 IU and 200 000 IU of oral D3 every 3 months in elderly women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 84:837-844
305. Van Der Klis FR, Jonxis JH, Van Doormaal JJ, Sikkens P, Saleh AE, Muskiet FA (1996) Changes in vitamin-D metabolites and parathyroid hormone in plasma following cholecalciferol administration to pre- and postmenopausal women in the Netherlands in early spring and to postmenopausal women in Curacao. *Br J Nutr* 75:637-646
306. van der Wielen RP, Lowik MR, van den Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O, van Staveren WA (1995) Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 346:207-210
307. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson JL, Briend A, Chouraqui JP, Darmaun D, Dupont C, Frelut ML, Ghisolfi J, Girardet JP, Goulet O, Hankard R, Rieu D, Simeoni U, Turck D, Comite de nutrition de la Societe francaise de p (2012) Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr* 19:316-328
308. Vieth R (2006) Critique of the considerations for establishing the tolerable upper intake level for vitamin D: critical need for revision upwards. *J Nutr* 136:1117-1122
309. Viljakainen HT, Vaisanen M, Kemi V, Rikkonen T, Kroger H, Laitinen EK, Rita H, Lamberg-Allardt C (2009) Wintertime vitamin D supplementation inhibits seasonal variation of calcitropic hormones and maintains bone turnover in healthy men. *J Bone Miner Res* 24:346-352
310. Vujasinović-Stupar N, Novković S, Jezdić I (2009) Supplementation with bio-calcium from shells *Pinctada maxima* in postmenopausal women with decreased mineral bone density--pilot study. *Srp Arh Celok Lek* 137:518-523
311. Wahl DA, Cooper C, Ebeling PR, Eggersdorfer M, Hilger J, Hoffmann K, Josse R, Kanis JA, Mithal A, Pierroz DD, Stenmark J, Stocklin E, Dawson-Hughes B (2012) A global representation of vitamin D status in healthy populations. *Arch Osteoporos* 7:155-172
312. Wamberg L, Kampmann U, Stodkilde-Jorgensen H, Rejnmark L, Pedersen SB, Richelsen B (2013a) Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels - results from a randomized trial. *Eur J Intern Med* 24:644-649
313. Wamberg L, Pedersen SB, Richelsen B, Rejnmark L (2013b) 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* 93:69-77
314. Wang W, Li G, He X, Gao J, Wang R, Wang Y, Zhao W (2015) Serum 25-hydroxyvitamin D levels and prognosis in hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Cell Physiol Biochem* 35:1999-2005
315. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, Liu S, Looker AC, Wallace TC, Wang DD (2016) Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 27:367-376
316. Whiting SJ, Bonjour JP, Payen FD, Rousseau B (2015) Moderate amounts of vitamin D3 in supplements are effective in raising serum 25-hydroxyvitamin D from low baseline levels in adults: a systematic review. *Nutrients* 7:2311-2323

317. Wilkinson DJ, Piasecki M, Atherton PJ (2018) The age-related loss of skeletal muscle mass and function: Measurement and physiology of muscle fibre atrophy and muscle fibre loss in humans. *Ageing Res Rev* 47:123-132
318. Witham MD, Adams F, Kabir G, Kennedy G, Belch JJ, Khan F (2013) Effect of short-term vitamin D supplementation on markers of vascular health in South Asian women living in the UK--a randomised controlled trial. *Atherosclerosis* 230:293-299
319. Wood AD, Secombes KR, Thies F, Aucott L, Black AJ, Mavroei A, Simpson WG, Fraser WD, Reid DM, Macdonald HM (2012) Vitamin D3 supplementation has no effect on conventional cardiovascular risk factors: a parallel-group, double-blind, placebo-controlled RCT. *J Clin Endocrinol Metab* 97:3557-3568
320. Wood AD, Secombes KR, Thies F, Aucott LS, Black AJ, Reid DM, Mavroei A, Simpson WG, Fraser WD, Macdonald HM (2014) A parallel group double-blind RCT of vitamin D3 assessing physical function: is the biochemical response to treatment affected by overweight and obesity? *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 25:305-315
321. World Health Organization (2021) Cardiovascular diseases (CVDs) - Fact Sheet. ([https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))), zuletzt abgerufen: 16.03.2022)
322. Wyon MA, Wolman R, Nevill AM, Cloak R, Metsios GS, Gould D, Ingham A, Koutedakis Y (2016) Acute Effects of Vitamin D3 Supplementation on Muscle Strength in Judoka Athletes: A Randomized Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *Clin J Sport Med* 26:279-284
323. Wyon MA, Wolman R, Martin C, Galloway S (2021) The efficacy of different vitamin D supplementation delivery methods on serum 25(OH)D: A randomised double-blind placebo trial. *Clin Nutr* 40:388-393
324. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, Hewison M (2001) Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 86:888-894
325. Zerwekh JE (2008) Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr* 87:1087S-1091S
326. Zhang X, Huang XZ, Chen WJ, Wu J, Chen Y, Wu CC, Wang ZN (2017) Plasma 25-hydroxyvitamin D levels, vitamin D intake, and pancreatic cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Oncotarget* 8:64395-64406
327. Zhang Y, Tan H, Tang J, Li J, Chong W, Hai Y, Feng Y, Lunsford LD, Xu P, Jia D, Fang F (2020) Effects of Vitamin D Supplementation on Prevention of Type 2 Diabetes in Patients With Prediabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care* 43:1650-1658
328. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L (2017) Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 318:2466-2482
329. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, Gotting C, Kuhn J, Kleesiek K, Stehle P, Koertke H, Koerfer R (2009) Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr* 89:1321-1327

## **7 PUBLIKATION**

In Planung

## **8 DANKSAGUNG**

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

An vorrangiger Stelle gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. med. Jörg Reichrath für die Bereitstellung des überaus interessanten Themas. Insbesondere dankbar bin ich für die ausgezeichnete Betreuung und ständige wissenschaftliche sowie methodische Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit. Herrn Prof. Dr. oec. Publ. Stefan Wagenpfeil möchte ich herzlichst für seine statistische Beratung im Verlaufe dieser Arbeit danken.

Außerdem möchte ich mich bei allen Dozenten sowie meinen Kolleginnen und Kollegen des Graduiertenprogramms der Deutschen Hochschule für Prävention und Gesundheit bedanken, die mich stets mit Rat, Anregungen und kritischem Austausch begleitet haben.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich zudem Herrn Dr. med. Lars Mühlenhoff herzlichst danken, diese Promotion neben meiner hauptberuflichen Tätigkeit durchzuführen zu dürfen. Darüber hinaus möchte ich Herrn PD Dr. med. Gerald Schmid-Bindert meinen verbundensten Dank äußern, für die zahlreichen fachlichen Gespräche, die motivierenden Ratschläge und Anmerkungen, die mich auf dem Weg zur fertigen Arbeit immer wieder neue Aspekte und Ansätze entdecken ließen.

Meinen Eltern danke ich für ihre Ermutigungen und das kontinuierliche Vertrauen in mich während der Arbeit an dieser Dissertation. Meiner Lebensgefährtin bin ich abschließend für ihre Geduld und Rücksichtnahme sowie die stetige Begleitung und uneingeschränkte Unterstützung während dieser gesamten Zeit sehr dankbar.

## **9 LEBENS LAUF**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.



## 10 ANHANG

**Tabelle 10: Merkmale der eingeschlossenen Studien nach Behandlungsarm**

Autor und Jahr	Intervention / Kontrolle (I/K*)	Bezeichnung I/K	Vitamin D-Dosierung µg	Frequenz	Dauer der Intervention	Teilnehmer pro Arm#, N	Alter [Mittelwert (SD)]	BMI [Mittelwert (SD)]	Baseline 25(OH)D [Mittelwert (SD)]	Post-Intervention 25(OH)D [Mittelwert (SD)]	Messmethode 25(OH)D
Agergaard 2015	I-young	D3 + Ca	48	tgl.	16 Wochen	7	23,3 (2,0)	23,6 (3,6)	41,3 (7,5)	74,1 (6,6)	ELISA
	I-elderly	D3 + Ca Placebo + Ca	48	tgl.	16 Wochen	7	67,1 (2,9)	26,6 (1,8)	70,7 (16,0)	111,2 (10,2)	ELISA
	K-young	Placebo + Ca		tgl.	16 Wochen	10	22,4 (1,8)	23,0 (2,3)	67,7 (23,1)	50,4 (6,2)	ELISA
	K-elderly	Placebo + Ca		tgl.	16 Wochen	10	66,6 (4,2)	25,1 (1,1)	80,4 (29,3)	66,7 (7,4)	ELISA
Andersen 2008	I1-women	D3	10	tgl.	12 Monate	21	33,4 (16,5)	27,1 (4,8)	10,4 (5,8)	42,1 (8,2)	HPLC
	I2-women	D3	20	tgl.	12 Monate	22	36,2 (10,5)	27,3 (7,3)	13,2 (7,2)	46,0 (11,6)	HPLC
	I3-men	D3	10	tgl.	12 Monate	19	40,1 (14,2)	27,0 (2,4)	21,1 (12,2)	39,5 (13,8)	HPLC
	I4-men	D3	20	tgl.	12 Monate	26	40,8 (15,6)	26,5 (4,8)	20,7 (12,1)	55,0 (15,6)	HPLC
K1-2-women	Placebo			tgl.	12 Monate	19	36,2 (17,1)	26,7 (6,2)	13,0 (9,3)	11,6 (6,2)	HPLC
	Placebo			tgl.	12 Monate	20	41,2 (15,3)	27,7 (4,2)	20,1 (8,0)	18,2 (7,6)	HPLC
Bischoff-Ferrari 2020	I	D3	50	tgl.	36 Monate	1076	75,0 (4,5)	26,5 (4,4)	56,0 (21,0)	94,0 (28,3)	LC-MS/MS
	K	Placebo		tgl.	36 Monate	1081	74,9 (4,4)	26,2 (4,2)	56,0 (21,3)	61,0 (25,5)	LC-MS/MS
Bolton-Smith 2007	I	D3 + Ca Placebo + Ca	10	tgl.	24 Monate	50	69,4 (6,4)	25,8 (3,4)	62,5 (15,5)	74,5 (15,0)	RIA
	K	Placebo + Ca		tgl.	24 Monate	56	67,8 (6,0)	26,2 (3,3)	57,0 (15,3)	48,8 (13,3)	RIA
Brazier 2005	I	D3 + Ca Placebo + Ca	10	tgl.	12 Monate	95	74,2 (6,4)	27,0 (4,4)	18,3 (n.a.)	73,2 (23,5)	CBPA
	K	Placebo + Ca		tgl.	12 Monate	96	75,0 (7,3)	26,4 (4,3)	17,5 (n.a.)	27,3 (11,3)	CBPA
Cashman 2008	I1	D3	5	tgl.	22 Wochen	48	29,9 (6,2)	26,1 (4,3)	67,0 (30,3)	51,5 (11,8)	ELISA
	I2	D3	10	tgl.	22 Wochen	57	29,9 (6,2)	26,1 (4,3)	73,3 (27,5)	60,0 (13,8)	ELISA
	I3	D3	15	tgl.	22 Wochen	53	29,9 (6,2)	26,1 (4,3)	73,6 (25,5)	70,9 (19,1)	ELISA
	K1	Placebo		tgl.	22 Wochen	19	29,9 (6,2)	26,1 (4,3)	73,2 (27,2)	39,0 (12,6)	ELISA
	K2	Placebo		tgl.	22 Wochen	19	29,9 (6,2)	26,1 (4,3)	73,2 (27,2)	39,0 (12,6)	ELISA
K3	Placebo		tgl.	22 Wochen	19	29,9 (6,2)	26,1 (4,3)	73,2 (27,2)	39,0 (12,6)	ELISA	

Abkürzung: I = Intervention; K = Kontrolle; n.a. = nicht angegeben; µg = Mikrogramm; SD = Standardabweichung; tgl. = täglich  
Fußnoten: \* = Personenzahl bei einer Kontrollgruppe in mehreren Interventionsarmen wurde aufgeteilt, Ergebniswerte bleiben gleich; # = Teilnehmerzahl finale Analyse

Fortsetzung **Tabelle 10: Merkmale der eingeschlossenen Studien nach Behandlungsarm**

Autor und Jahr	Intervention / Kontrolle (I/K*)	Bezeichnung I/K	Vitamin D-Dosierung µg	Frequenz	Dauer der Intervention	Teilnehmer pro Arm <sup>#</sup> , N	Alter [Mittelwert (SD)]	BMI [Mittelwert (SD)]	Baseline 25(OH)D [Mittelwert (SD)]	Post-Intervention 25(OH)D [Mittelwert (SD)]	Messmethode 25(OH)D
Cashman 2009	I1	D3	5	tgl.	22 Wochen	48	70,7 (5,4)	28,9 (4,8)	54,9 (22,8)	58,6 (24,4)	ELISA
	I2	D3	10	tgl.	22 Wochen	53	70,7 (5,4)	28,9 (4,8)	56,4 (22,4)	69,6 (17,8)	ELISA
	I3	D3	15	tgl.	22 Wochen	48	70,7 (5,4)	28,9 (4,8)	55,0 (23,5)	75,1 (20,8)	ELISA
Cashman 2012	K1	Placebo		tgl.	22 Wochen	18	70,7 (5,4)	28,9 (4,8)	60,4 (26,6)	41,7 (20,9)	ELISA
	K2	Placebo		tgl.	22 Wochen	19	70,7 (5,4)	28,9 (4,8)	60,4 (26,6)	41,7 (20,9)	ELISA
	K3	Placebo		tgl.	22 Wochen	18	70,7 (5,4)	28,9 (4,8)	60,4 (26,6)	41,7 (20,9)	ELISA
Cashman 2014	I1	D3	20	tgl.	10 Wochen	13	57,2 (6,3)	28,3 (4,8)	49,7 (16,2)	69,0 (8,7)	ELISA
	I2	25(OH)D3	7	tgl.	10 Wochen	14	57,2 (6,3)	28,3 (4,8)	42,5 (8,9)	70,7 (9,9)	ELISA
	I3	25(OH)D3	20	tgl.	10 Wochen	12	57,2 (6,3)	28,3 (4,8)	38,2 (9,9)	134,6 (26,0)	ELISA
Cashman 2014	K1	Placebo		tgl.	10 Wochen	5	57,2 (6,3)	28,3 (4,8)	42,7 (12,6)	41,2 (11,1)	ELISA
	K2	Placebo		tgl.	10 Wochen	6	57,2 (6,3)	28,3 (4,8)	42,7 (12,6)	41,2 (11,1)	ELISA
	K3	Placebo		tgl.	10 Wochen	5	57,2 (6,3)	28,3 (4,8)	42,7 (12,6)	41,2 (11,1)	ELISA
Cashman 2014	I1-low Ca	D3 + Ca	20	tgl.	15 Wochen	27	59,9 (6,5)	27,7 (4,2)	54,3 (25,1)	80,4 (18,7)	LC-MS/MS
	I2-high Ca	D3 + Ca	20	tgl.	15 Wochen	34	59,9 (6,5)	27,7 (4,2)	54,3 (22,3)	74,3 (15,4)	LC-MS/MS
	K1-low Ca	Placebo + Ca		tgl.	15 Wochen	28	59,9 (6,5)	27,7 (4,2)	58,3 (16,7)	42,1 (14,8)	LC-MS/MS
Cefalo 2018	K2-high Ca	Placebo + Ca		tgl.	15 Wochen	32	59,9 (6,5)	27,7 (4,2)	54,3 (16,7)	41,4 (16,3)	LC-MS/MS
	I	D3	625	wöchentl.	3 Monate	9	45,5 (11,1)	36,6 (5,1)	36,7 (13,2)	74,8 (18,7)	n.a.
Chel 2008	K	Placebo		tgl.	3 Monate	9	35,5 (11,0)	38,7 (9,8)	34,7 (21,1)	41,7 (7,7)	n.a.
	I1	D3	15	tgl.	4 Monate	46	84,3 (6,3)	n.a.	23,0 (8,3)	69,9 (17,8)	n.a.
	I2	D3	105	wöchentl.	4 Monate	48	84,3 (6,4)	n.a.	27,3 (12,7)	67,2 (14,0)	n.a.
Chel 2008	I3	D3	450	monatl.	4 Monate	45	83,9 (6,9)	n.a.	2,8 (8,0)	53,1 (15,9)	n.a.
	K1	Placebo		tgl.	4 Monate	45	84,2 (5,9)	n.a.	25,2 (12,1)	25,5 (12,0)	n.a.
	K2	Placebo		wöchentl.	4 Monate	44	84,2 (5,9)	n.a.	25,2 (12,1)	25,5 (12,0)	n.a.
K3	Placebo		monatl.	4 Monate	48	84,2 (5,9)	n.a.	25,2 (12,1)	25,5 (12,0)	n.a.	

Abkürzung: I = Intervention; K = Kontrolle; n.a. = nicht angegeben; µg = Mikrogramm; SD = Standardabweichung; tgl. = täglich  
 Fußnoten: \* = Personenzahl bei einer Kontrollgruppe in mehreren Interventionsarmen wurde aufgeteilt, Ergebniszahlen bleiben gleich; #. Teilnehmerzahl finale Analyse

Fortsetzung **Tabelle 10: Merkmale der eingeschlossenen Studien nach Behandlungsarm**

Autor und Jahr	Intervention / Kontrolle (I/K*)	Bezeichnung I/K	Vitamin D-Dosierung µg	Frequenz	Dauer der Intervention	Teilnehmer pro Arm <sup>#</sup> , N	Alter [Mittelwert (SD)]	BMI [Mittelwert (SD)]	Baseline 25(OH)D [Mittelwert (SD)]	Post-Intervention 25(OH)D [Mittelwert (SD)]	Messmethode 25(OH)D
Close 2013	I1	D3	500	wöchentl.	12 Wochen	10	22,0 (2,0)	n.a.	53,0 (26,0)	85,0 (10,0)	HPLC-MS/MS
	I2	D3	1000	wöchentl.	12 Wochen	6	21,0 (1,0)	n.a.	51,0 (26,0)	91,0 (24,0)	HPLC-MS/MS
	K1	Placebo		wöchentl.	12 Wochen	5	21,0 (1,0)	n.a.	52,0 (27,0)	41,0 (22,0)	HPLC-MS/MS
	K2	Placebo		wöchentl.	12 Wochen	4	21,0 (1,0)	n.a.	52,0 (27,0)	41,0 (22,0)	HPLC-MS/MS
Goncalves-Mendes 2019	I	D3	2500	15-tägig	3 Monate	19	72,0 (5,0)	26,3 (3,5)	51,8 (14,3)	110,8 (21,5)	ELISA
	K	Placebo		15-tägig 2x	3 Monate	19	70,0 (6,0)	27,3 (3,9)	49,3 (14,8)	47,8 (19,8)	ELISA
Grimmes 2011	I	D3	500	wöchentl. 2x	6 Monate	49	51,5 (8,8)	27,2 (3,1)	42,2 (13,9)	142,7 (25,2)	LC-MS/MS
	K	Placebo		wöchentl. 2x	6 Monate	45	52,7 (9,7)	26,3 (2,9)	39,2 (12,1)	42,9 (17,3)	LC-MS/MS
He 2016	I	D3	125	tgl.	14 Wochen	20	20,1 (1,7)	24,3 (3,1)	73,4 (24,5)	123,8 (42,1)	LC-MS/MS
	K	Placebo		tgl.	14 Wochen	19	21,0 (2,3)	24,1 (2,6)	73,4 (24,5)	36,5 (18,1)	LC-MS/MS
Heikkinen 1998	I	D3 + Ca	7,5	tgl.	12 Monate	17	52,5 (2,4)	25,7 (4,3)	28,1 (11,6)	37,5 (9,5)	HPLC
	K	Placebo + Ca		tgl.	12 Monate	18	52,4 (2,0)	24,7 (2,6)	28,0 (10,6)	24,7 (8,9)	HPLC
Holmlund-Suila 2016	I1-adipös	D3	50	tgl.	12 Wochen	7	20,0 (3,0)	38,1 (10,0)	49,0 (15,0)	89,0 (24,0)	LC-MS/MS
	I2-normal	D3	50	tgl.	12 Wochen	12	21,0 (3,0)	23,4 (4,0)	62,0 (24,0)	112,0 (22,0)	LC-MS/MS
	K1-adipös	Placebo		tgl.	12 Wochen	9	20,0 (3,0)	38,1 (10,0)	49,0 (15,0)	63,0 (19,0)	LC-MS/MS
	K2-normal	Placebo		tgl.	12 Wochen	12	21,0 (3,0)	23,4 (4,0)	62,0 (24,0)	85,0 (28,0)	LC-MS/MS
Itkonen 2016	I1	D2	25	tgl.	8 Wochen	9	25,6 (4,2)	22,4 (1,5)	63,5 (11,3)	73,4 (13,6)	LC-MS/MS
	I2	D3	25	tgl.	8 Wochen	8	30,8 (3,7)	23,0 (3,1)	66,6 (14,8)	83,3 (13,2)	LC-MS/MS
	K1	Placebo		tgl.	8 Wochen	4	24,9 (4,8)	21,7 (1,5)	66,2 (18,6)	64,1 (14,7)	LC-MS/MS
	K2	Placebo		tgl.	8 Wochen	3	24,9 (4,8)	21,7 (1,5)	66,2 (18,6)	64,1 (14,7)	LC-MS/MS
Jastrzebski 2016	I	D3	125	tgl.	4 Wochen	8	23,1 (2,7)	21,7 (0,9)	35,7 (17,0)	89,0 (21,9)	Abbott Architect System
	K	Placebo		tgl.	4 Wochen	8	23,1 (3,2)	21,6 (0,9)	31,3 (15,2)	43,2 (12,0)	Abbott Architect System

Abkürzung: I = Intervention; K = Kontrolle; n.a. = nicht angegeben; µg = Mikrogramm; SD = Standardabweichung; tgl. = täglich  
 Fußnoten: \* = Personenzahl bei einer Kontrollgruppe in mehreren Interventionsarmen wurde aufgeteilt; Ergebniswerte bleiben gleich; #: Teilnehmerzahl finale Analyse

Fortsetzung **Tabelle 10: Merkmale der eingeschlossenen Studien nach Behandlungsarm**

Autor und Jahr	Intervention / Kontrolle (I/K*)	Bezeichnung I/K	Vitamin D-Dosierung µg	Frequenz	Dauer der Intervention	Teilnehmer pro Arm <sup>#</sup> , N	Alter [Mittelwert (SD)]	BMI [Mittelwert (SD)]	Baseline 25(OH)D [Mittelwert (SD)]	Post-Intervention 25(OH)D [Mittelwert (SD)]	Messmethode 25(OH)D
Kashi 2021	I	D3	16,75	tgl.	12 Wochen	32	20,9 (2,7)	24,9 (2,8)	36,8 (18,1)	68,4 (15,0)	LC-MS/MS
	K	Placebo		tgl.	12 Wochen	29	21,4 (3,0)	24,9 (2,8)	47,5 (21,8)	59,6 (17,1)	LC-MS/MS
Kasprowicz 2020	I	D3	250	tgl.	2 Wochen	10	39,0 (5,9)	24,3 (2,4)	68,2 (17,7)	69,6 (14,7)	ELISA
	K	Placebo		tgl.	2 Wochen	10	42,5 (8,4)	24,2 (2,5)	67,8 (9,2)	51,0 (11,7)	ELISA
Kjaergaard 2012	I	D3	1000	wöchentl.	6 Monate	120	53,3 (10,1)	28,0 (4,2)	47,4 (15,8)	147,7 (29,2)	LC-MS/MS
	K	Placebo		wöchentl.	6 Monate	110	53,4 (10,3)	27,5 (4,0)	47,7 (15,5)	52,5 (16,1)	LC-MS/MS
Knutsen 2014	I1	D3	25	tgl.	16 Wochen	75	36,0 (8,2)	27,0 (5,2)	27,0 (16,0)	52,0 (20,0)	HPLC
	I2	D3	10	tgl.	16 Wochen	69	37,0 (7,6)	27,5 (5,2)	26,0 (15,0)	43,0 (17,0)	HPLC
	K1	Placebo		tgl.	16 Wochen	36	39,0 (7,6)	27,8 (5,0)	27,0 (15,0)	25,0 (12,0)	HPLC
	K2	Placebo		tgl.	16 Wochen	35	39,0 (7,6)	27,8 (5,0)	27,0 (15,0)	25,0 (12,0)	HPLC
Kubiak 2018	I	D3	2500, 500	wöchentl.	4 Monate	208	51,5 (8,6)	27,9 (5,1)	32,6 (11,1)	88,8 (19,4)	LC-MS/MS
	K	Placebo		wöchentl.	4 Monate	203	52,6 (8,7)	27,8 (4,7)	35,1 (13,6)	30,7 (9,7)	LC-MS/MS
Kujach 2020	I	D3	150	tgl.	8 Wochen	14	21,7 (1,8)	23,6 (3,1)	49,0 (13,5)	146,0 (18,3)	CLIA / ELISA
	K	Placebo		tgl.	8 Wochen	14	20,5 (1,4)	22,6 (1,9)	51,8 (17,0)	53,0 (11,8)	CLIA / ELISA
Laaksi 2010	I	D3	10	tgl.	6 Monate	58	n.a.	23,3 (2,6)	78,7 (14,9)	71,6 (22,9)	IDS-EIA
	K	Placebo		tgl.	6 Monate	50	n.a.	23,6 (2,8)	74,4 (20,8)	51,3 (15,5)	IDS-EIA
Lehmann 2015	I	D3	20	tgl.	12 Wochen	54	39,0 (14,0)	24,0 (3,0)	38,0 (14,0)	73,0 (16,0)	LC-MS/MS
	K	Placebo		tgl.	12 Wochen	51	39,0 (14,0)	24,0 (3,0)	38,0 (15,0)	32,0 (13,0)	LC-MS/MS
Lerchbaum 2017	I	D3	500	wöchentl.	12 Wochen	49	36,1 (16,8)	24,5 (3,3)	53,1 (17,6)	104,9 (22,9)	ID-LC-MS/MS
	K	Placebo		wöchentl.	12 Wochen	49	39,4 (18,3)	25,4 (3,6)	54,2 (19,1)	64,4 (25,2)	ID-LC-MS/MS

Abkürzung: I = Intervention; K = Kontrolle; n.a. = nicht angegeben; µg = Mikrogramm; SD = Standardabweichung; tgl. = täglich  
 Fußnoten: \* = Personenzahl bei einer Kontrollgruppe in mehreren Interventionsarmen wurde aufgeteilt; Ergebniswerte bleiben gleich; #, Teilnehmerzahl finale Analyse

Fortsetzung **Tabelle 10: Merkmale der eingeschlossenen Studien nach Behandlungsarm**

Autor und Jahr	Inter-vention / Kontrolle (I/K*)	Bezeichnung I/K	Vitamin D-Dosierung µg	Frequenz	Dauer der Intervention	Teilnehmer pro Arm <sup>#</sup> , N	Alter [Mittelwert (SD)]	BMI [Mittelwert (SD)]	Baseline 25(OH)D [Mittelwert (SD)]	Post-Intervention 25(OH)D [Mittelwert (SD)]	Messmethode 25(OH)D
Lerchbaum 2019	I	D3	500	wöchentl.	12 Wochen	47	46,9 (14,5)	28,7 (4,4)	57,4 (21,4)	94,3 (20,7)	ID-LC-MS/MS
	K	Placebo			12 Wochen	47	49,7 (13,0)	29,8 (6,6)	52,4 (16,1)	63,4 (18,4)	ID-LC-MS/MS
Lithgow 2018	I	D3	100	tgl.	6 Wochen	10	34,0 (9,0)	30,5 (2,2)	36,0 (11,5)	74,3 (17,3)	ELISA
	K	Placebo		tgl.	6 Wochen	10	34,0 (10,0)	32,3 (3,1)	31,3 (10,0)	34,0 (14,3)	ELISA
Maboshe 2021	I	D3	10	tgl.	43 Wochen	26	43,6 (16,9)	24,6 (4,8)	35,8 (15,9)	75,0 (20,4)	LC-MS/MS
	K	Placebo		tgl.	43 Wochen	29	50,0 (17,8)	25,0 (3,9)	36,4 (17,8)	40,0 (18,9)	LC-MS/MS
Martineau 2015	I	D3	3000 oder 2400 + 10	alle 2 Monate (+ tgl.)	12 Monate	118	67,5 (12,8)	29,5 (6,3)	42,4 (23,4)	85,3 (24,3)	LC-MS/MS
	K	Placebo		alle 2 Monate (+ tgl.)	12 Monate	86	66,6 (13,4)	29,0 (5,9)	43,6 (22,6)	59,1 (26,0)	LC-MS/MS
Mielgo-Ayuso 2018	I	D3	75	tgl.	8 Wochen	18	27,0 (6,0)	23,5 (1,4)	65,6 (20,5)	120,3 (27,2)	HPLC-MS/MS
	K	Placebo		tgl.	8 Wochen	18	27,0 (6,0)	23,5 (1,6)	76,9 (17,4)	87,9 (19,9)	HPLC-MS/MS
Nygaard 2014	I	D3	75	tgl.	16 Wochen	22	42,8 (9,2)	26,4 (n.a.)	30,7 (11,1)	88,3 (20,0)	CLIA
	K	Placebo		tgl.	16 Wochen	18	47,0 (8,1)	25,4 (n.a.)	32,4 (9,8)	37,1 (12,2)	CLIA
Ooms 1995	I	D3	10	tgl.	1 Jahr	141	80,1 (5,6)	28,1 (4,1)	27,4 (12,7)	61,3 (13,5)	HPLC
	K	Placebo		tgl.	1 Jahr	129	80,6 (5,5)	28,6 (4,0)	27,1 (13,5)	23,7 (10,5)	HPLC
Osmancevic 2016	I1	D3	20	tgl.	12 Wochen	13	35,4 (9,9)	28,0 (4,5)	24,8 (10,8)	38,7 (21,6)	CLIA
	I2	D3	40	tgl.	12 Wochen	12	35,4 (9,9)	28,0 (4,5)	23,7 (13,5)	60,9 (16,8)	CLIA
O'Sullivan 2011	K1	Placebo		tgl.	12 Wochen	5	31,9 (8,6)	26,2 (5,6)	19,8 (9,8)	25,2 (15,7)	CLIA
	K2	Placebo		tgl.	12 Wochen	4	31,9 (8,6)	26,2 (5,6)	19,8 (9,8)	25,2 (15,7)	CLIA
O'Sullivan 2011	I	D3	15	tgl.	4 Wochen	62	36,0 (13,0)	23,8 (2,6)	59,7 (23,0)	78,1 (20,0)	ELISA
	K	Placebo		tgl.	4 Wochen	64	34,0 (12,0)	24,0 (3,0)	53,5 (20,9)	52,6 (16,9)	ELISA

Abkürzung: I = Intervention; K = Kontrolle; n.a. = nicht angegeben; µg = Mikrogramm; SD = Standardabweichung; tgl. = täglich  
Fußnoten: \* = Personenzahl bei einer Kontrollgruppe in mehreren Interventionsarmen wurde aufgeteilt; Ergebniswerte bleiben gleich; # = Teilnehmerzahl finale Analyse

Fortsetzung **Tabelle 10: Merkmale der eingeschlossenen Studien nach Behandlungsarm**

Autor und Jahr	Intervention / Kontrolle (I/K*)	Bezeichnung I/K	Vitamin D-Dosierung µg	Frequenz	Dauer der Intervention	Teilnehmer pro Arm <sup>#</sup> , N	Alter [Mittelwert (SD)]	BMI [Mittelwert (SD)]	Baseline 25(OH)D [Mittelwert (SD)]	Post-Intervention 25(OH)D [Mittelwert (SD)]	Messmethode 25(OH)D
Priehl 2014	I	D3	3500	monatl.	3 Monate	30	29,5 (10,1)	24,5 (3,9)	63,8 (28,5)	137,8 (45,3)	ELISA
	K	Placebo		monatl.	3 Monate	29	34,3 (12,5)	23,9 (3,4)	64,5 (26,0)	52,8 (24,5)	ELISA
Sneve 2008	I1	D3 + Ca	1000	wöchentl. 2x	12 Monate	116	46,4 (11,3)	35,0 (4,1)	54,5 (16,7)	114,3 (23,4)	ECLIA
	I2	D3 + Ca	500	wöchentl. 2x	12 Monate	106	47,6 (11,9)	34,4 (3,9)	51,4 (18,4)	89,2 (21,0)	ECLIA
	K1	Placebo + Ca		wöchentl.	12 Monate	112	48,9 (11,0)	35,1 (3,8)	53,2 (15,4)	50,9 (16,0)	ECLIA
	K2	Placebo + Ca		wöchentl.	12 Monate	112	48,9 (11,0)	35,1 (3,8)	53,2 (15,4)	50,9 (16,0)	ECLIA
Trummer 2020	I	D3	500	wöchentl.	24 Wochen	82	35,7 (8,9)	25,5 (5,3)	55,8 (19,9)	95,3 (26,2)	LC-MS/MS
	K	Placebo		wöchentl.	24 Wochen	44	36,1 (8,4)	24,7 (5,8)	56,2 (19,3)	67,0 (24,8)	LC-MS/MS
Urbain 2011	I	D2	700	wöchentl.	5 Wochen	9	31,1 (6,7)	23,7 (2,1)	28,7 (10,0)	58,0 (11,2)	RIA
	K	Placebo		wöchentl.	5 Wochen	9	32,4 (6,0)	20,6 (2,6)	38,7 (14,2)	28,7 (8,7)	RIA
Vaes 2018	I1	25(OH)D3	10	tgl.	6 Monate	26	73,1 (6,0)	27,6 (3,5)	38,1 (19,3)	98,7 (19,3)	LC-MS/MS
	I2	D3	20	tgl.	6 Monate	24	74,8 (6,7)	27,4 (3,6)	36,3 (14,1)	72,0 (18,9)	LC-MS/MS
	K1	Placebo		tgl.	6 Monate	13	73,7 (6,2)	27,8 (3,7)	38,1 (14,1)	47,0 (19,2)	LC-MS/MS
	K2	Placebo		tgl.	6 Monate	12	73,7 (6,2)	27,8 (3,7)	38,1 (14,1)	47,0 (19,2)	LC-MS/MS
Välimäki 2016	I1	D3 + Ca	2500	3-monatl.	12 Monate	19	74,9 (2,7)	24,8 (n.a.)	61,5 (18,2)	69,4 (19,5)	CLIA
	I2	D3 + Ca	5000	3-monatl.	12 Monate	17	73,5 (2,8)	27,4 (n.a.)	63,2 (13,1)	68,5 (15,3)	CLIA
	K1	Placebo + Ca		3-monatl.	12 Monate	9	76,4 (2,4)	25,1 (n.a.)	60,5 (23,0)	59,0 (13,2)	CLIA
	K2	Placebo + Ca		3-monatl.	12 Monate	9	76,4 (2,4)	25,1 (n.a.)	60,5 (23,0)	59,0 (13,2)	CLIA
Viljakainen 2009	I1	D3	10	tgl.	6 Monate	16	28,9 (6,8)	25,0 (n.a.)	60,3 (11,6)	75,6 (21,4)	OCTEIA
	I2	D3	20	tgl.	6 Monate	16	28,0 (7,1)	24,4 (n.a.)	62,3 (13,6)	90,1 (30,7)	OCTEIA
	K1	Placebo		tgl.	6 Monate	8	30,4 (7,2)	25,0 (n.a.)	64,7 (18,5)	52,2 (26,6)	OCTEIA
	K2	Placebo		tgl.	6 Monate	8	30,4 (7,2)	25,0 (n.a.)	64,7 (18,5)	52,2 (26,6)	OCTEIA

Abkürzung: I = Intervention; K = Kontrolle; n.a. = nicht angegeben; µg = Mikrogramm; SD = Standardabweichung; tgl. = täglich  
 Fußnoten: \* = Personenzahl bei einer Kontrollgruppe in mehreren Interventionsarmen wurde aufgeteilt; Ergebnisse bleiben gleich; # = Teilnehmerzahl finale Analyse

Fortsetzung **Tabelle 10: Merkmale der eingeschlossenen Studien nach Behandlungsarm**

Autor und Jahr	Intervention / Kontrolle (I/K*)	Bezeichnung I/K	Vitamin D-Dosierung µg	Frequenz	Dauer der Intervention	Teilnehmer pro Arm <sup>#</sup> , N	Alter [Mittelwert (SD)]	BMI [Mittelwert (SD)]	Baseline 25(OH)D [Mittelwert (SD)]	Post-Intervention 25(OH)D [Mittelwert (SD)]	Messmethode 25(OH)D
Wamberg 2013	I	D3	175	tgl.	26 Wochen	22	39,5 (8,0)	36,1 (3,4)	34,5 (10,8)	110,2 (21,2)	LC-MS/MS
	K	Placebo									
Wood 2012	I1	D3	10	tgl.	12 Monate	83	63,5 (1,9)	26,6 (4,2)	33,3 (13,2)	64,9 (19,8)	LC-MS/MS
	I2	D3									
	K1	Placebo	25	tgl.	12 Monate	87	64,1 (2,3)	26,8 (4,2)	33,4 (13,9)	75,7 (19,1)	LC-MS/MS
	K2	Placebo									
Wyon 2016	I	D3	3750	Einzeldosis	7 Tage	11	29,0 (10,6)	26,2 (n.a.)	32,9 (9,4)	41,9 (8,0)	ECLIA
	K	Placebo									
Wyon 2021	I1	D3 - Pill	2500	Einzeldosis	4 Wochen	10	29,0 (14,6)	19,9 (1,4)	40,0 (24,2)	74,4 (34,3)	LC-MS/MS
	I2	D3 - Liquid									
	K1	Placebo	2500	Einzeldosis	4 Wochen	8	31,0 (8,6)	20,3 (2,0)	26,2 (8,3)	34,4 (6,5)	LC-MS/MS
	K2	Placebo									
Zittermann 2009	I	D3	83,3	Einzeldosis	4 Wochen	6	21,0 (4,7)	19,9 (1,5)	29,6 (6,5)	31,6 (5,8)	LC-MS/MS
	K	Placebo									

Abkürzung: I = Intervention; K = Kontrolle; n.a. = nicht angegeben; µg = Mikrogramm; SD = Standardabweichung; tgl. = täglich  
Fußnoten: \* = Personenzahl bei einer Kontrollgruppe in mehreren Interventionsarmen wurde aufgeteilt, Ergebnismittelwerte bleiben gleich; # = Teilnehmerzahl

**Tabelle 11: Analyse der Subgruppen: 18-59 Jahre Baseline 25(OH)D-Konzentration <50 vs. ≥50 nmol/L**

Subgruppe	Studienarme (Teilnehmer I/K), N	Baseline 25(OH)D	WMD (95% CI) in nmol/L	p-Wert (Effekt)	Heterogenität: p-Wert und I <sup>2</sup> in %
18-59 Jahre	31 (1035/839)	<50 nmol/L	39,00 (29,84, 48,17)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =98%
	23 (889/712)	≥50 nmol/L	34,69 (27,70, 41,68)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =91%
Subgruppenvergleich <50 vs. ≥50 nmol/L			37,34 (31,08, 43,61)	p=0,46	
Abkürzung: I/K = Intervention/Kontrolle					

**Tabelle 12: Subgruppencharakteristika Dosiskategorien <50 nmol/L Baseline +/- Nördliche Breitengrade**

Subgruppe (Anzahl Studienarme)	Baseline 25(OH)D in nmol/L*	Dosis µg/d*	WMD in nmol/L	Serum- anstieg in nmol/L je 2,5 µg/d Vit.D†
Niedrige Dosiskategorie <50 nmol/L Baseline 25(OH)D (n=14)	28,86	15,28	29,66	4,87
Mittlere Dosiskategorie <50 nmol/L Baseline 25(OH)D (n=3)	40,10	47,35	25,03	1,69
Hohe Dosiskategorie <50 nmol/L Baseline 25(OH)D (n=14)	35,89	142,93	49,91	0,94
Niedrige Dosiskategorie aus nördlichen Breitengraden (n=15)	34,21	15,23	23,47	3,55
Mittlere Dosiskategorie aus nördlichen Breitengraden (n=5)	46,38	54,70	30,65	1,58
Hohe Dosiskategorie aus nördlichen Breitengraden (n=7)	39,39	124,40	67,69	1,42
Niedrige Dosiskategorie <50 nmol/L Baseline 25(OH)D aus nördlichen Breitengraden (n=10)	23,98	14,74	24,26	4,33
Mittlere Dosiskategorie <50 nmol/L Baseline 25(OH)D aus nördlichen Breitengraden (n=3)	40,10	47,35	25,03	1,69
Hohe Dosiskategorie <50 nmol/L Baseline 25(OH)D aus nördlichen Breitengraden (n=6)	37,31	121,23	68,32	1,48
*: Gewichteter Mittelwert (WM) ist das Produkt aus prozentualer Gewichtung der Studien und entsprechendem Parameter				
† Anstieg 25(OH)D in nmol/L je 2,5µg/d (100 IE/d) wurde wie folgt berechnet: [(Erreichte WM 25(OH)D-Konzentration – Baseline WM 25(OH)D-Konzentration)/Vitamin D Dosis µg/d] × 2,5				



**Tabelle 13: Subgruppencharakteristika Dosiskategorien  $\geq 50$  nmol/L Baseline +/- Nördliche Breitengrade**

Subgruppe (Anzahl Studienarme)	Baseline 25(OH)D in nmol/L*	Dosis $\mu\text{g}/\text{d}^*$	WMD in nmol/L	Serumanstieg in nmol/L je 2,5 $\mu\text{g}/\text{d}$ Vit.D <sup>†</sup>
Niedrige Dosiskategorie $\geq 50$ nmol/L Baseline 25(OH)D (n=11)	65,47	14,84	24,78	1,00
Mittlere Dosiskategorie $\geq 50$ nmol/L Baseline 25(OH)D (n=6)	55,44	70,35	34,92	1,41
Hohe Dosiskategorie $\geq 50$ nmol/L Baseline 25(OH)D (n=6)	62,33	142,86	55,67	0,83
Niedrige Dosiskategorie $\geq 50$ nmol/L Baseline 25(OH)D aus nördlichen Breitengraden (n=5)	73,31	13,85	20,19	0,19
Mittlere Dosiskategorie $\geq 50$ nmol/L Baseline 25(OH)D aus nördlichen Breitengraden (n=2)	55,40	68,82	36,94	1,33
*: Gewichteter Mittelwert (WM) ist das Produkt aus prozentualer Gewichtung der Studien und entsprechendem Parameter † Anstieg 25(OH)D in nmol/L je 2,5 $\mu\text{g}/\text{d}$ (100 IE/d) wurde wie folgt berechnet: [(Erreichte WM 25(OH)D-Konzentration – Baseline WM 25(OH)D-Konzentration)/Vitamin D Dosis $\mu\text{g}/\text{d}$ ] $\times$ 2,5				

**Tabelle 14: Analyse der Subgruppen: Mittlere Breitengrade +/- Baseline <50 oder ≥50 nmol/L 25(OH)D**

Subgruppe	Studienarme (Teilnehmer I/K), N	Dosis- kategor.	WMD (95% CI) in nmol/L	p-Wert (Effekt)	Heterogenität: p-Wert und I <sup>2</sup> in %
18-59 Jahre	10 (374/248)	Niedrig	33,81 (25,28, 42,34)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =91%
Mittlere Breitengrade	4 (188/145)	Mittel	33,99 (27,50, 40,48)	p<0,00001	p<0,19; I <sup>2</sup> =36%
	7 (547/519)	Hoch	44,63 (24,46, 64,80)	p<0,0001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =97%
Subgruppenvergleich niedrig vs. mittel			33,95 (27,36, 40,55)	p=0,97	
Subgruppenvergleich niedrig vs. hoch			39,28 (29,69, 48,87)	p=0,33	
Subgruppenvergleich mittel vs. hoch			41,98 (27,73, 56,23)	p=0,33	
18-59 Jahre Mittlere Breitengrade <50 nmol/L Baseline	4 (93/67)	Niedrig	46,43 (27,23, 65,62)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =93%
	7 (142/139)	Hoch	36,35 (12,13, 60,56)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =97%
Subgruppenvergleich niedrig vs. hoch			40,24 (23,48, 56,99)	p=0,52	
18-59 Jahre Mittlere Breitengrade ≥50 nmol/L Baseline	6 (281/181)	Niedrig	26,74 (19,40, 34,08)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =84%
	4 (188/145)	Mittel	33,99 (27,50, 40,48)	p<0,00001	p<0,19; I <sup>2</sup> =36%
	4 (66/62)	Hoch	59,97 (20,56, 99,38)	p=0,003	p<0,00001; I <sup>2</sup> =92%
Subgruppenvergleich niedrig vs. mittel			29,50 (23,80, 35,19)	p=0,15	
Subgruppenvergleich niedrig vs. hoch			37,35 (27,09, 47,61)	p=0,10	
Subgruppenvergleich mittel vs. hoch			46,39 (32,19, 60,60)	p=0,20	
Abkürzung: I/K = Intervention/Kontrolle					

**Tabelle 15: Subgruppencharakteristika niedrige Dosiskategorie**

Subgruppe (Anzahl Studienarme)	Baseline 25(OH)D in nmol/L*	Dosis µg/d*	WMD in nmol/L	Serumanstieg in nmol/L je 2,5 µg/d Vit.D <sup>†</sup>
Niedrige Dosiskategorie <50 nmol/L Baseline 25(OH)D (n=14)	28,86	15,28	29,66	4,87
Niedrige Dosiskategorie ≥50 nmol/L Baseline 25(OH)D (n=11)	65,47	14,84	24,78	1,00
Niedrige Dosiskategorie <50 nmol/L Baseline 25(OH)D aus nördlichen Breitengraden (n=10)	23,98	14,74	24,26	4,33
Niedrige Dosiskategorie ≥50 nmol/L Baseline 25(OH)D aus nördlichen Breitengraden (n=5)	73,31	13,85	20,19	0,19
Niedrige Dosiskategorie <50 nmol/L Baseline 25(OH)D aus mittleren Breitengraden (n=4)	42,02	16,69	46,43	6,46
Niedrige Dosiskategorie ≥50 nmol/L Baseline 25(OH)D aus mittleren Breitengraden (n=6)	63,85	14,01	26,74	0,91
*: Gewichteter Mittelwert (WM) ist das Produkt aus prozentualer Gewichtung der Studien und entsprechendem Parameter † Anstieg 25(OH)D in nmol/L je 2,5µg/d (100 IE/d) wurde wie folgt berechnet: [(Erreichte WM 25(OH)D-Konzentration – Baseline WM 25(OH)D-Konzentration)/Vitamin D Dosis µg/d] × 2,5				

**Tabelle 16: Analyse der Subgruppen: <50 vs. ≥50 nmol/L 25(OH)D +/- nördliche oder mittlere Breitengrade**

Population	Studienarme (Teilnehmer I/K), N	Subgruppe Baseline 25(OH)D	WMD (95% CI) in nmol/L	p-Wert (Effekt)	Heterogenität: p-Wert und I <sup>2</sup> in %
18-59 Jahre Niedrige Dosis	14 (422/258)	<50 nmol/L	29,66 (23,07, 36,25)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =91%
	11 (388/254)	≥50 nmol/L	24,78 (19,25, 30,32)	p<0,00001	p<0,0001; I <sup>2</sup> =73%
Subgruppenvergleich <50 vs. ≥50 nmol/L			27,53 (22,99, 32,07)	p=0,27	
18-59 Jahre Niedrige Dosis aus nördlichen Breitengraden	10 (329/191)	<50 nmol/L	24,26 (18,27, 30,25)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =87%
	5 (107/73)	≥50 nmol/L	20,19 (14,33, 26,06)	p<0,00001	p<0,43; I <sup>2</sup> =0%
Subgruppenvergleich <50 vs. ≥50 nmol/L			23,47 (18,46, 28,48)	p=0,34	
18-59 Jahre Niedrige Dosis aus mittleren Breitengraden	4 (93/67)	<50 nmol/L	46,43 (27,23, 65,62)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =93%
	6 (281/181)	≥50 nmol/L	26,74 (19,40, 34,08)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =84%
Subgruppenvergleich <50 vs. ≥50 nmol/L			33,81 (25,28, 42,34)	p=0,06	
Abkürzung: I/K = Intervention/Kontrolle					

**Tabelle 17: Analyse der Subgruppen: mittlere Dosiskategorie nördliche vs. mittlere Breitengrade**

Population	Studienarme (Teilnehmer I/K), N	Subgruppe Breitengrad	WMD (95% CI) in nmol/L	p-Wert (Effekt)	Heterogenität: p-Wert und I <sup>2</sup> in %
18-59 Jahre mittlere Dosis	5 (144/147)	Nördlich	30,65 (21,94, 39,37)	p<0,00001	p=0,02; I <sup>2</sup> =67%
	4 (188/145)	Mittlere	33,99 (27,50, 40,48)	p<0,00001	p=0,19; I <sup>2</sup> =36%
Subgruppenvergleich nördl. vs. mittlere BG			32,44 (27,29, 37,58)	p=0,55	
Abkürzung: BG = Breitengrad ; I/K = Intervention/Kontrolle					

**Tabelle 18: Analyse der Subgruppen: 18-59-Jährige mit Baseline 25(OH)D <50 vs. ≥50 nmol/L, Breitengrade und mittlere Breitengrade mit Baseline 25(OH)D <50 vs. ≥50 nmol/L**

Population	Studienarme (Teilnehmer I/K), N	Subgruppe	WMD (95% CI) in nmol/L	p-Wert (Effekt)	Heterogenität: p-Wert und I <sup>2</sup> in %
18-59 Jahre hohe Dosis	14 (582/555)	<50 nmol/L Baseline	49,91 (31,88, 67,94)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =99%
	6 (200/192)	≥50 nmol/L Baseline	55,67 (33,95, 77,38)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =93%
Subgruppenvergleich <50 vs. ≥50 nmol/L			51,63 (37,53, 65,74)	p=0,69	
18-59 Jahre hohe Dosis	7 (547/519)	Nördliche Breitengrade	67,69 (52,92, 82,47)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =97%
	11 (208/201)	Mittlere Breitengrade	44,63 (24,46, 64,80)	p<0,0001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =97%
	2 (27/27)	Südliche Breitengrade	32,81 (22,73, 42,88)	p<0,00001	p=0,95; I <sup>2</sup> =0%
Subgruppenvergleich nördl. vs. mittlere BG			53,72 (38,62, 68,82)	p=0,07	
Subgruppenvergleich mittlere vs. südliche BG			42,71 (25,28, 60,15)	p=0,30	
Subgruppenvergleich nördl. vs. südliche BG			60,34 (46,67, 74,02)	p<0,0001	
18-59 Jahre hohe Dosis mittlere Breitengrade	7 (142/139)	<50 nmol/L	36,35 (12,13, 60,56)	p=0,003	p<0,00001; I <sup>2</sup> =98%
	4 (66/62)	≥50 nmol/L	59,97 (20,56, 99,38)	p=0,003	p<0,00001; I <sup>2</sup> =95%
Subgruppenvergleich <50 vs. ≥50 nmol/L			44,63 (24,46, 64,80)	p=0,32	
Abkürzung: BG = Breitengrade ; I/K = Intervention/Kontrolle					

**Tabelle 19: Analyse der Subgruppen: ≥60 Jahre mit Baseline 25(OH)D-Konzentration <50 vs. ≥50 nmol/L**

Subgruppe	Studienarme (Teilnehmer I/K), N	Baseline 25(OH)D	WMD (95% CI) in nmol/L	p-Wert (Effekt)	Heterogenität: p-Wert und I <sup>2</sup> in %
≥60 Jahre	10 (634/491)	<50 nmol/L	36,36 (30,67, 42,06)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =86%
	9 (1337/1239)	≥50 nmol/L	29,41 (21,88, 36,94)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =88%
Subgruppenvergleich <50 vs. ≥50 nmol/L			33,26 (28,82, 37,70)	p=0,15	
Abkürzung: I/K = Intervention/Kontrolle					

**Tabelle 20: Subgruppencharakteristika unterschiedliche Dosiskategorien ≥60 Jahre**

Subgruppe (Anzahl Studienarme)	Baseline 25(OH)D in nmol/L*	Dosis µg/d*	WMD in nmol/L	Serumanstieg in nmol/L je 2,5 µg/d Vit.D†
Niedrige Dosiskategorie ≥50 nmol/L Baseline 25(OH)D (n=5)	58,52	12,91	23,52	2,24
Mittlere Dosiskategorie ≥50 nmol/L Baseline 25(OH)D (n=3)	62,99	50,80	29,63	1,42
Niedrige Dosiskategorie in nördlichen Breitengraden (n=4)	46,99	17,58	28,88	3,45
Mittlere Dosiskategorie in nördlichen Breitengraden (n=2)	66,99	51,36	27,18	1,12
Niedrige Dosiskategorie in mittleren Breitengraden (n=9)	35,88	12,84	34,67	6,26
Mittlere Dosiskategorie in mittleren Breitengraden (n=2)	50,89	50,00	30,45	1,99
Niedrige Dosiskategorie ≥50 nmol/L Baseline 25(OH)D in nördlichen Breitengraden (n=2)	62,06	17,53	19,11	1,46
Mittlere Dosiskategorie ≥50 nmol/L Baseline 25(OH)D in nördlichen Breitengraden (n=2)	66,99	51,36	27,18	1,12
*: Gewichteter Mittelwert (WM) ist das Produkt aus prozentualer Gewichtung der Studien und entsprechendem Parameter † Anstieg 25(OH)D in nmol/L je 2,5µg/d (100 IE/d) wurde wie folgt berechnet: [(Erreichte WM 25(OH)D-Konzentration – Baseline WM 25(OH)D-Konzentration)/Vitamin D Dosis µg/d] × 2,5				

**Tabelle 21: Analyse der Subgruppen: ≥60 Jahre niedrige vs. mittlere Dosiskategorie in Baseline ≥50 nmol/L, nördl. und mittlere Breitengrade, nördl. Breitengrade mit Baseline ≥50 nmol/L**

Population	Studienarme (Teilnehmer I/K), N	Subgruppe	WMD (95% CI) in nmol/L	p-Wert (Effekt)	Heterogenität: p-Wert und I <sup>2</sup> in %
≥60 Jahre	14 (813/590)	Niedrige Dosis	33,92 (29,18, 38,67)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =86%
	4 (1218/1186)	Mittlere Dosis	29,00 (19,21, 38,79)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =89%
Subgruppenvergleich niedrige vs. mittlere Dosis			32,91 (28,97, 38,79)	p=0,38	
≥60 Jahre Baseline ≥50 nmol	5 (218/120)	Niedrige Dosis	23,52 (16,70, 30,33)	p<0,00001	p=0,05; I <sup>2</sup> =58%
	3 (1100/1100)	Mittlere Dosis	29,63 (15,27, 43,99)	p<0,0001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =91%
Subgruppenvergleich niedrige vs. mittlere Dosis			26,01 (19,21, 32,82)	p=0,45	
≥60 Jahre nördliche Breitengrade	4 (239/148)	Niedrige Dosis	28,88 (18,02, 39,74)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =90%
	2 (24/19)	Mittlere Dosis	27,18 (-7,11, 61,48)	p=0,12	p<0,00001; I <sup>2</sup> =96%
Subgruppenvergleich niedrige vs. mittlere Dosis			28,38 (18,30, 38,46)	p=0,93	
≥60 Jahre mittlere Breitengrade	9 (479/346)	Niedrige Dosis	34,67 (29,25, 40,10)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =80%
	2 (1194/1167)	Mittlere Dosis	30,45 (23,99, 36,90)	p<0,00001	p=0,07; I <sup>2</sup> =69%
Subgruppenvergleich niedrige vs. mittlere Dosis			33,79 (29,66, 37,91)	p=0,33	
≥60 Jahre nördliche Breitengrade Baseline ≥50 nmol/L	2 (69/65)	Niedrige Dosis	19,11 (4,20, 34,01)	p<0,01	p<0,03; I <sup>2</sup> =80%
	2 (24/19)	Mittlere Dosis	27,18 (-7,11, 61,48)	p=0,12	p<0,00001; I <sup>2</sup> =96%
Subgruppenvergleich niedrige vs. mittlere Dosis			23,03 (8,57, 37,49)	p=0,67	
Abkürzung: I/K = Intervention/Kontrolle					

**Tabelle 22: Analyse der Subgruppen:  $\geq 60$  Jahre mit niedriger Dosis in nördlichen vs. mittleren Breitengraden**

Population	Studienarme (Teilnehmer I/K), N	Subgruppe	WMD (95% CI) in nmol/L	p-Wert (Effekt)	Heterogenität: p-Wert und $I^2$ in %
$\geq 60$ Jahre niedrige Dosis	4 (239/148)	Nördliche Breitengrade	28,88 (18,02, 39,74)	$p < 0,00001$	$p < 0,00001$ ; $I^2 = 90\%$
	9 (479/346)	Mittlere Breitengrade	34,67 (29,25, 40,10)	$p < 0,00001$	$p < 0,00001$ ; $I^2 = 80\%$
Subgruppenvergleich nördliche vs. mittlere Breitengrade			32,88 (28,03, 37,72)	$p = 0,35$	
Abkürzung: I/K = Intervention/Kontrolle					

**Tabelle 23: Analyse der Subgruppen:  $\geq 60$  Jahre mit mittlerer Dosis in nördlichen vs. mittleren Breitengraden**

Population	Studienarme (Teilnehmer I/K), N	Subgruppe	WMD (95% CI) in nmol/L	p-Wert (Effekt)	Heterogenität: p-Wert und $I^2$ in %
$\geq 60$ Jahre mittlere Dosis	2 (24/19)	Nördliche Breitengrade	27,18 (-7,11, 61,48)	$p = 0,12$	$p < 0,00001$ ; $I^2 = 96\%$
	2 (1194/1167)	Mittlere Breitengrade	30,45 (23,99, 36,90)	$p < 0,00001$	$p = 0,07$ ; $I^2 = 69\%$
Subgruppenvergleich nördliche vs. mittlere Breitengrade			29,00 (19,21, 38,79)	$p = 0,85$	
Abkürzung: I/K = Intervention/Kontrolle					

**Tabelle 24: Analyse Subgruppen: Calciumgabe vs. keine Calciumgabe in Altersgruppen und Baseline 25(OH)  $< 50$  und  $\geq 50$  nmol/L**

Population	Studienarme (Teilnehmer I/K), N	Subgruppe	WMD (95% CI) in nmol/L	p-Wert (Effekt)	Heterogenität: p-Wert und $I^2$ in %
Alle Studien	11 (495/492)	Calciumgabe	31,70 (21,93, 41,48)	$p < 0,00001$	$p < 0,00001$ ; $I^2 = 95\%$
	62 (3466/2850)	Keine Calciumgabe	36,80 (31,95, 41,66)	$p < 0,00001$	$p < 0,00001$ ; $I^2 = 96\%$
Subgruppenvergleich Calcium- vs. keine Calciumgabe			35,97 (31,64, 40,30)	$p = 0,36$	



– Anhang –

18-59 Jahre	6 (307/312)	Calciumgabe	34,90 (20,02, 49,77)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =97%
	20 (1604/1235)	Keine Calciumgabe	37,14 (30,15, 44,14)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =97%
Subgruppenvergleich Calcium- vs. keine Calciumgabe			36,87 (30,58, 43,16)	p=0,79	
≥60 Jahre	5 (188/180)	Calciumgabe	27,80 (13,85, 41,76)	p<0,0001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =94%
	14 (1862/1615)	Keine Calciumgabe	35,80 (31,81, 39,79)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =83%
Subgruppenvergleich Calcium- vs. keine Calciumgabe			34,04 (29,97, 38,11)	p=0,28	
Subgruppenvergleich Calciumgabe 18-59 vs. ≥60 Jahre			31,70 (21,93, 41,48)	p=0,50	
Subgruppenvergleich keine Calciumgabe 18-59 vs. ≥60 Jahre			36,80 (31,95, 41,66)	p=0,74	
Baseline 25(OH)D <50 nmol/L	3 (119/124)	Calciumgabe	27,51 (7,62, 47,41)	p<0,007	p<0,00001; I <sup>2</sup> =97%
	38 (1611/1264)	Keine Calciumgabe	38,90 (32,02, 45,77)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =97%
Subgruppenvergleich Calcium- vs. keine Calciumgabe			38,02 (31,54, 44,50)	p=0,29	
Baseline 25(OH)D ≥50 nmol/L	8 (376/368)	Calciumgabe	33,31 (21,54, 45,09)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =95%
	24 (1855/1586)	Keine Calciumgabe	32,34 (27,13, 37,56)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =86%
Subgruppenvergleich Calcium- vs. keine Calciumgabe			32,89 (27,98, 37,81)	p=0,88	
Subgruppenvergleich Calciumgabe <50 vs. ≥50 nmol/L Baseline (OH)D			31,70 (21,93, 41,48)	p=0,62	
Subgruppenvergleich keine Calciumgabe <50 vs. ≥50 nmol/L Baseline (OH)D			36,80 (31,95, 41,66)	p=0,14	
Abkürzung: I/K = Intervention/Kontrolle					

**Tabelle 25: Subgruppencharakteristika +/- Calcium-Gabe**

Subgruppe (Anzahl Studienarme)	Baseline 25(OH)D in nmol/L*	Dosis µg/d*	WMD in nmol/L	Serumanstieg in nmol/L je 2,5 µg/d Vit.D <sup>†</sup>
Calcium-Gabe (n=11)	50,67	41,91	31,70	1,68
Keine Calcium-Gabe (n=62)	38,90	44,93	37,17	1,73
Calcium-Gabe <50 nmol/L (n=3)	29,19	21,80	27,51	3,72
Keine Calcium-Gabe <50 nmol/L (n=38)	32,54	64,68	39,52	1,62
Calcium-Gabe ≥50 nmol/L (n=8)	58,90	50,00	33,31	1,34
Keine Calcium-Gabe ≥50 nmol/L (24)	62,00	56,39	32,34	1,05
Calcium-Gabe 18-59 Jahre (n=6)	47,28	51,82	34,90	1,50
Keine Calcium-Gabe 18-59 Jahre (n=48)	44,78	72,24	37,69	1,23
Calcium-Gabe ≥60 Jahre (n=6)	53,68	28,03	27,80	2,31
Keine Calcium-Gabe ≥60 Jahre (n=14)	38,87	28,02	35,80	3,18
*: Gewichteter Mittelwert (WM) ist das Produkt aus prozentualer Gewichtung der Studien und entsprechendem Parameter				
† Anstieg 25(OH)D in nmol/L je 2,5µg/d (100 IE/d) wurde wie folgt berechnet: [(Erreichte WM 25(OH)D-Konzentration – Baseline WM 25(OH)D-Konzentration)/Vitamin D Dosis µg/d] × 2,5				

**Tabelle 26: Analyse Subgruppen: geschlechterspezifische Studien**

Population	Studienarme (Teilnehmer I/K), N	Subgruppe	WMD (95% CI) in nmol/L	p-Wert (Effekt)	Heterogenität: p-Wert und I <sup>2</sup> in %
Alle Studien	13 (488/392)	Frauen	26,17 (18,84, 33,51)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =93%
	18 (374/320)	Männer	35,76 (25,86, 45,65)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =94%
Subgruppenvergleich Frauen vs. Männer			31,29 (25,42, 37,16)	p=0,13	
Baseline 25(OH)D <50 nmol/L	8 (198/156)	Frauen	26,72 (15,25, 38,20)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =95%
	7 (117/92)	Männer	32,45 (14,20, 50,70)	p=0,0005	p<0,00001; I <sup>2</sup> =97%
Subgruppenvergleich Frauen vs. Männer			29,35 (19,53, 39,17)	p=0,60	
Baseline 25(OH)D ≥50 nmol/L	4 (149/107)	Frauen	24,02 (17,89, 30,15)	p<0,00001	p=0,24; I <sup>2</sup> =29%
	11 (257/228)	Männer	37,54 (28,19, 46,88)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =83%
Subgruppenvergleich Frauen vs. Männer			32,69 (25,81, 39,58)	p=0,02	
Subgruppenvergleich Frauen <50 vs. ≥50 Baseline 25(OH)D			24,99 (16,75, 33,24)	p=0,68	

– Anhang –

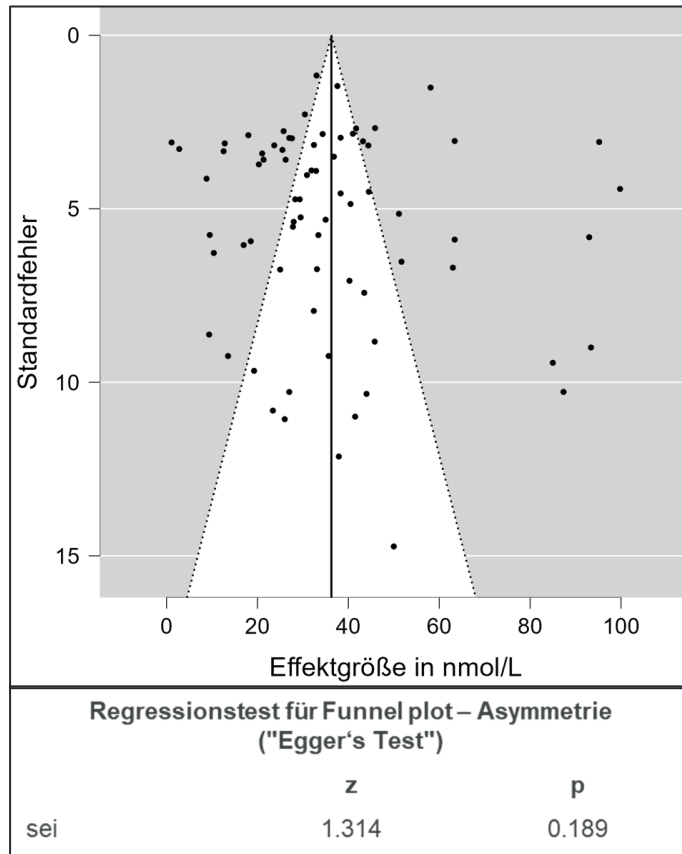
Subgruppenvergleich Männer <50 vs. ≥50 Baseline 25(OH)D			35,76 (25,86, 45,65)	p=0,63	
Frauen	10 (202/111)	18-59 Jahre	22,36 (13,65, 31,08)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =89%
	3 (286/281)	≥60 Jahre	36,46 (26,91, 46,01)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =93%
Subgruppenvergleich Frauen 18-59 vs. ≥60 Jahre			26,17 (18,84, 33,51)	p=0,03	
Frauen	8 (152/109)	Nördliche Breitengrade	23,75 (16,87, 30,63)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =81%
	4 (241/187)	Mittlere Breitengrade	26,80 (6,73, 46,86)	p=0,009	p<0,00001; I <sup>2</sup> =92%
Subgruppenvergleich Frauen nördliche vs. mittlere Breitengrade			24,24 (16,83, 31,66)	p=0,78	
Männer	8 (181/135)	Nördliche Breitengrade	26,48 (18,20, 34,76)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =86%
	9 (175/167)	Mittlere Breitengrade	45,16 (23,76, 66,56)	p<0,0001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =97%
Subgruppenvergleich Männer nördliche vs. mittlere Breitengrade			35,97 (25,67, 46,27)	p=0,11	
Subgruppenvergleich nördliche Breitengrade Frauen vs. Männer			25,03 (19,95, 30,12)	p=0,62	
Subgruppenvergleich mittlere Breitengrade Frauen vs. Männer			39,06 (26,04, 52,08)	p=0,22	
18-59 Jahre, niedrige Dosis, Nördliche Breitengrade & Baseline 25(OH)D <50 nmol/L	4 (73/42)	Frauen	23,94 (13,13, 34,75)	p=0,0001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =91%
	3 (77/49)	Männer	22,44 (6,79, 38,08)	p=0,005	p<0,00001; I <sup>2</sup> =93%
Subgruppenvergleich Frauen vs. Männer			23,30 (15,13, 31,46)	p=0,88	
18-59 Jahre, niedrige Dosis, Nördliche	2 (17/7)	Frauen	13,75 (1,13, 26,36)	p=0,003	p=0,45; I <sup>2</sup> =0%

– Anhang –

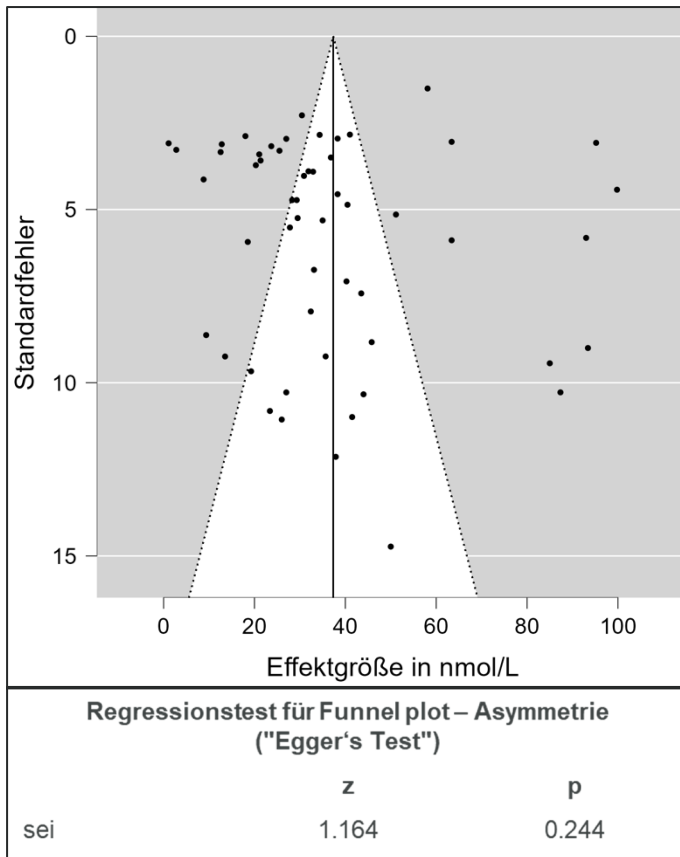
Breitengrade & Baseline 25(OH)D ≥50 nmol/L	3 (90/66)	Männer	21,97 (15,34, 28,59)	p=0,00001	p=0,38; I <sup>2</sup> =0%
Subgruppenvergleich Frauen vs. Männer			20,19 (14,33, 26,06)	p=0,43	
18-59 Jahre, niedrige Dosis, mittlere Breitengrade & Baseline 25(OH)D <50 nmol/L	2 (18/14)	Frauen	20,72 (-17,11, 58,56)	p=0,28	p=0,0007; I <sup>2</sup> =91%
	3 (33/33)	Männer	46,52 (-16,37, 109,40)	p=0,15	p<0,00001; I <sup>2</sup> =99%
Subgruppenvergleich Frauen vs. Männer			36,49 (3,38, 69,60)	p=0,49	
Niedrige Dosis & Baseline 25(OH)D <50 nmol/L	6 (309/267)	Frauen	30,41 (21,87, 38,95)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =94%
	3 (77/49)	Männer	22,44 (6,79, 38,08)	p=0,005	p<0,00001; I <sup>2</sup> =93%
Subgruppenvergleich Frauen vs. Männer			27,67 (20,13, 35,20)	p=0,38	
Niedrige Dosis & Baseline 25(OH)D ≥50 nmol/L	3 (67/63)	Frauen	20,76 (10,95, 30,57)	p<0,0001	p=0,17; I <sup>2</sup> =43%
	3 (90/66)	Männer	21,97 (15,34, 28,59)	p<0,00001	p=0,38; I <sup>2</sup> =0%
Subgruppenvergleich Frauen vs. Männer			22,83 (18,14, 27,52)	p=0,84	
Frauen & niedrige Dosis	6 (90/49)	18-59 Jahre	21,51 (12,21, 30,82)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =86%
	3 (286/281)	≥60 Jahre	36,46 (26,91, 46,01)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =93%
Subgruppenvergleich Frauen 18-59 vs. ≥60 Jahre			27,40 (20,23, 34,57)	p=0,03	
18-59 Jahre & niedrige Dosis	6 (90/49)	Frauen	21,51 (12,21, 30,82)	p<0,00001	p<0,00001; I <sup>2</sup> =86%
	6 (167/115)	Männer	23,61 (14,06, 33,15)	p<0,00001	p<0,0001; I <sup>2</sup> =83%
Subgruppenvergleich Frauen vs. Männer			22,58 (16,32, 28,85)	p=0,76	
18-59 Jahre & mittlere Dosis	2 (94/48)	Frauen	29,83 (21,58, 38,08)	p=0,00001	p=0,48; I <sup>2</sup> =0%
	5 (120/121)	Männer	35,57 (26,61, 44,52)	p<0,00001	p=0,0008; I <sup>2</sup> =79%
Subgruppenvergleich Frauen vs. Männer			34,23 (27,42, 41,04)	p=0,36	

– Anhang –

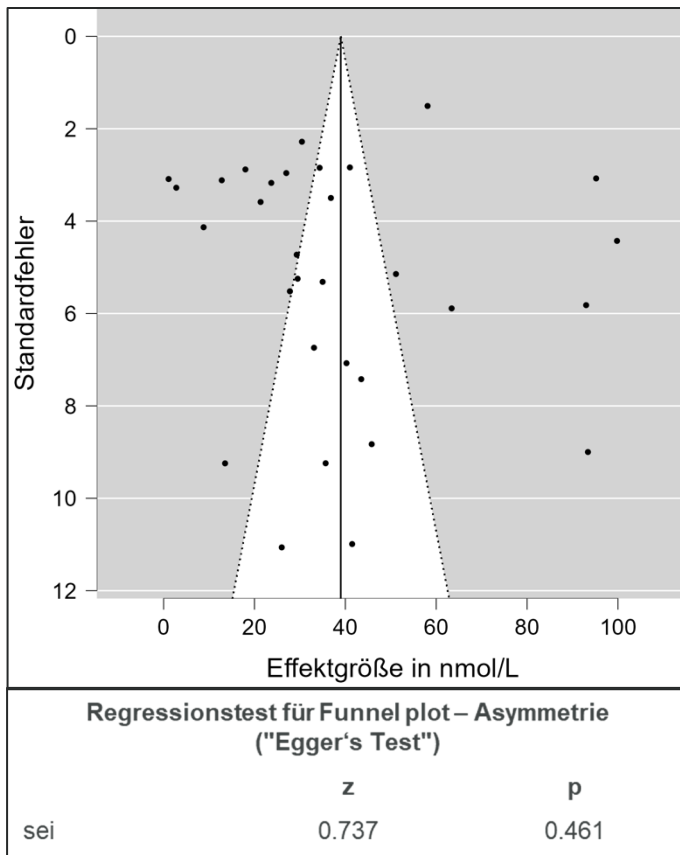
18-59 Jahre & hohe Dosis	2 (18/14)	Frauen	20,72 (-17,11, 58,56)	p=0,28	p=0,0007; I <sup>2</sup> =91%
	7 (87/84)	Männer	46,55 (15,54, 77,55)	p=0,003	p<0,00001; I <sup>2</sup> =98%
Subgruppenvergleich Frauen vs. Männer			40,79 (17,73, 63,85)	p=0,30	
Abkürzung: I/K = Intervention/Kontrolle					



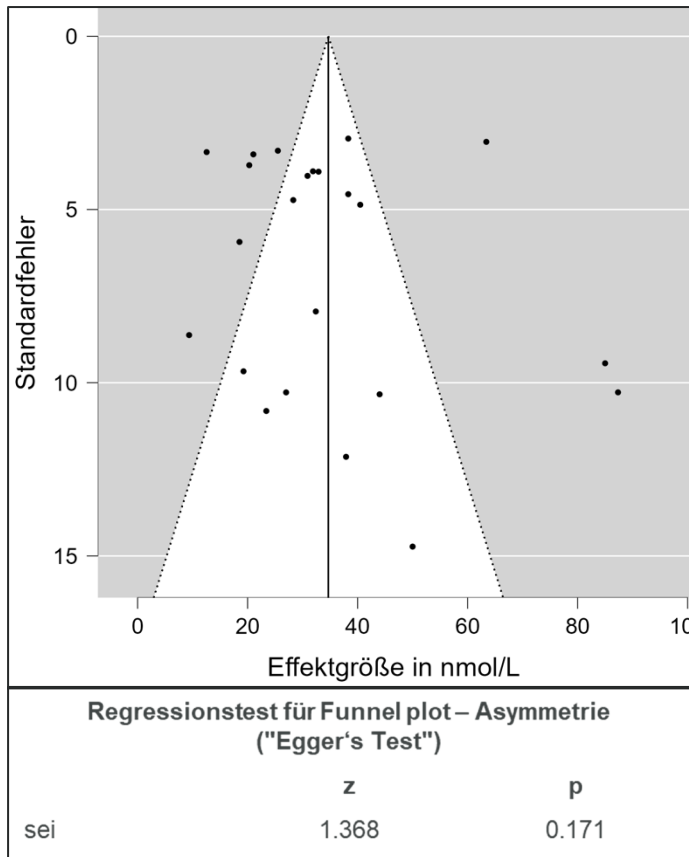
**Abbildung 37:** Funnel Plot der Meta-Analyse aller eingeschlossenen Studienarme (n=73)



**Abbildung 38:** Funnel Plot aller Studien der 18-59-Jährigen (n=54)

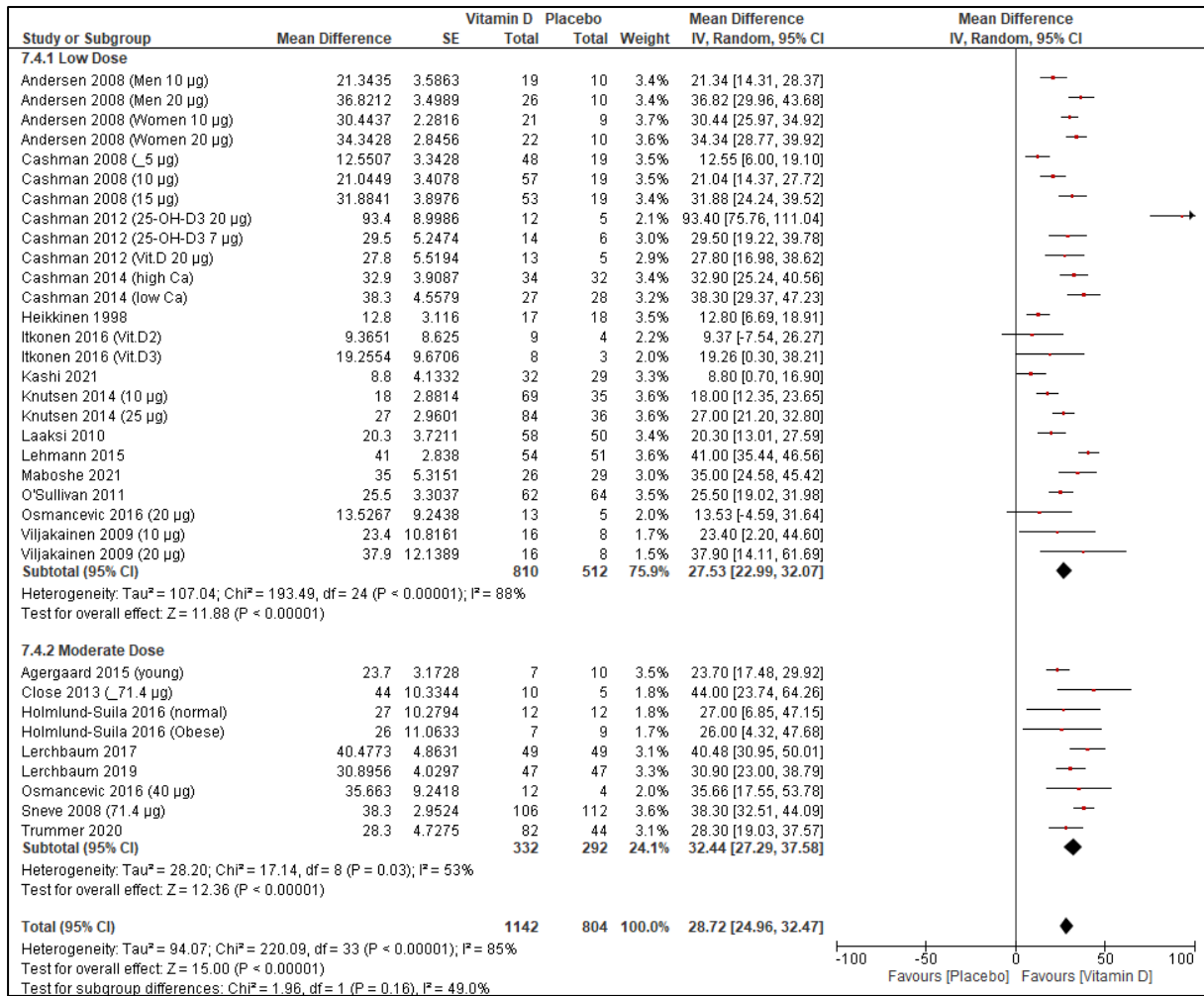


**Abbildung 39:** Funnel Plot 18-59-Jährige mit Baseline <50 nmol/L (n=31)



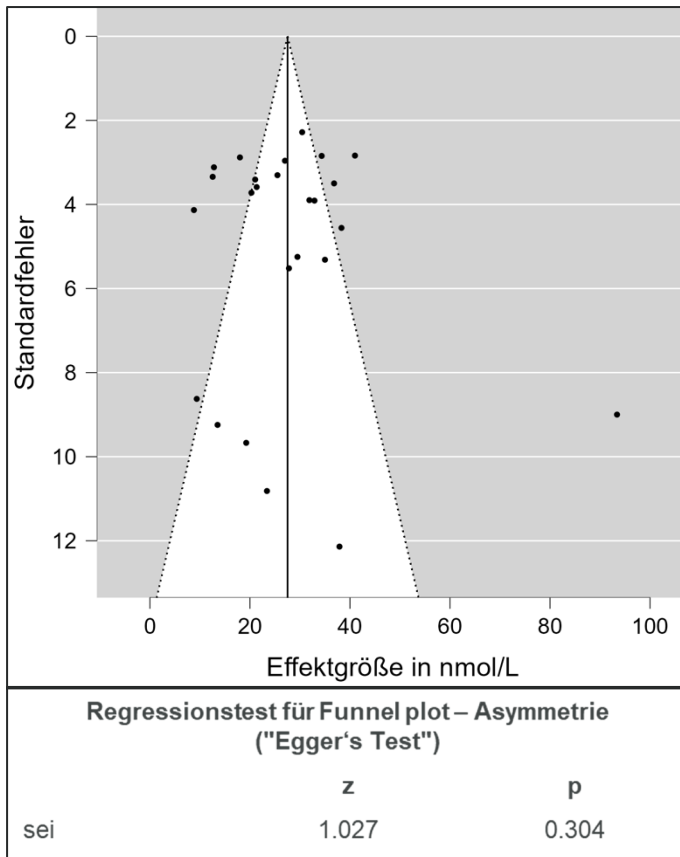
**Abbildung 40:** Funnel Plot 18-59-Jährige mit Baseline  $\geq 50$  nmol/L (n=23)

– Anhang –

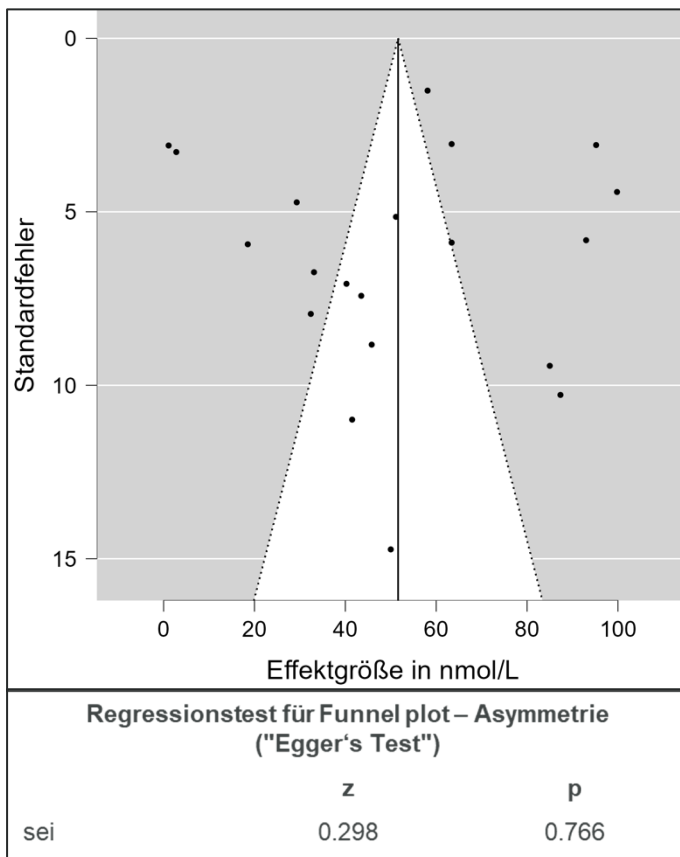


**Abbildung 41: Subgruppenvergleich niedrige vs. mittlere Dosis bei 18-59-Jährigen**

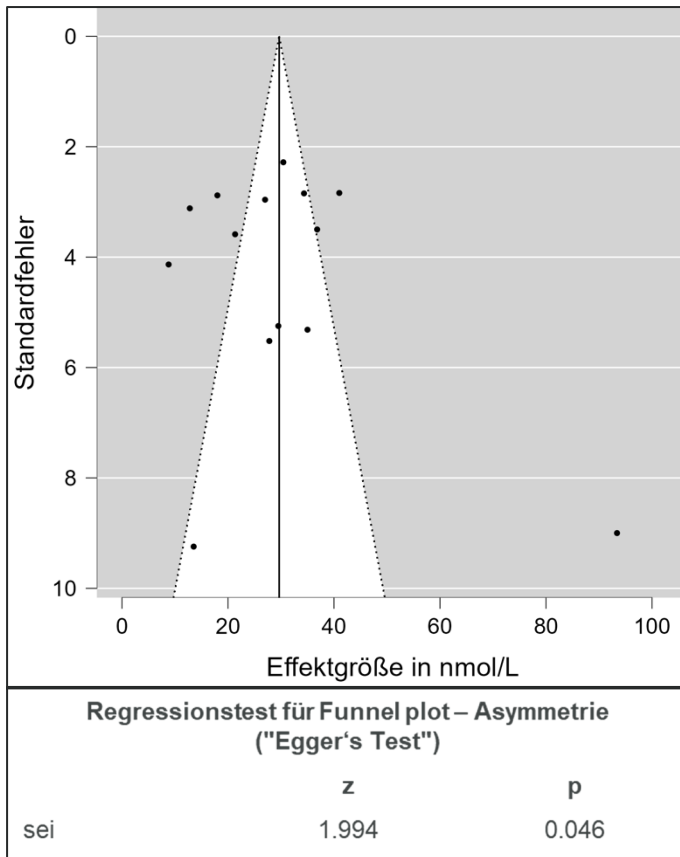




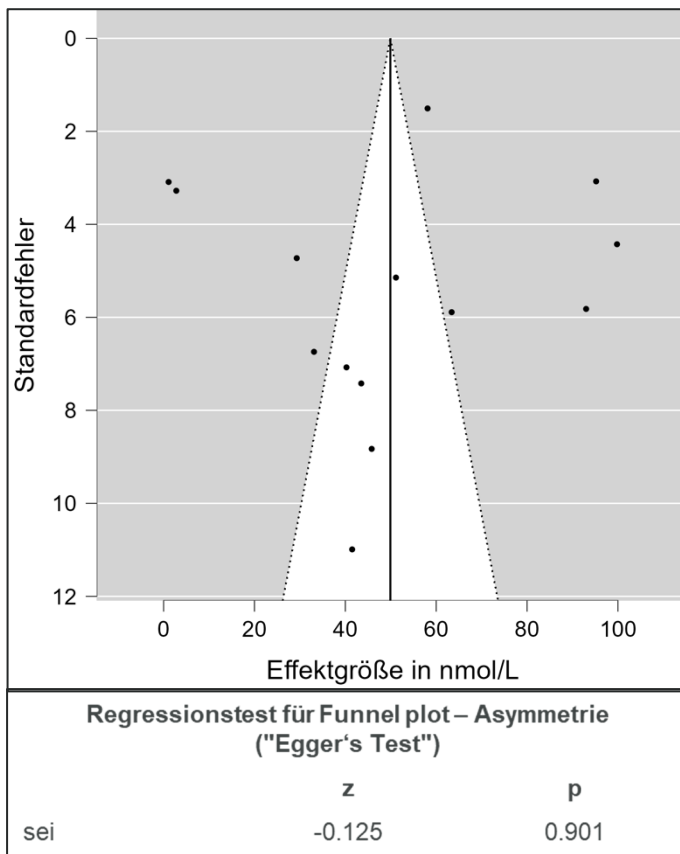
**Abbildung 42:** Funnel Plot 18-59-Jährige mit geringer Dosis (n=25)



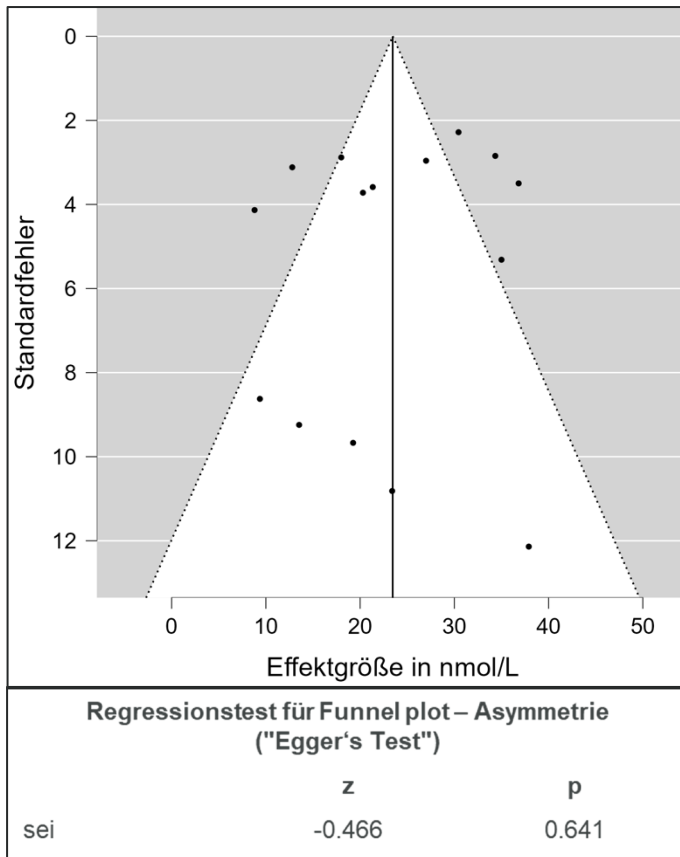
**Abbildung 43:** Funnel Plot 18-59-Jährige mit hoher Dosis (n=20)



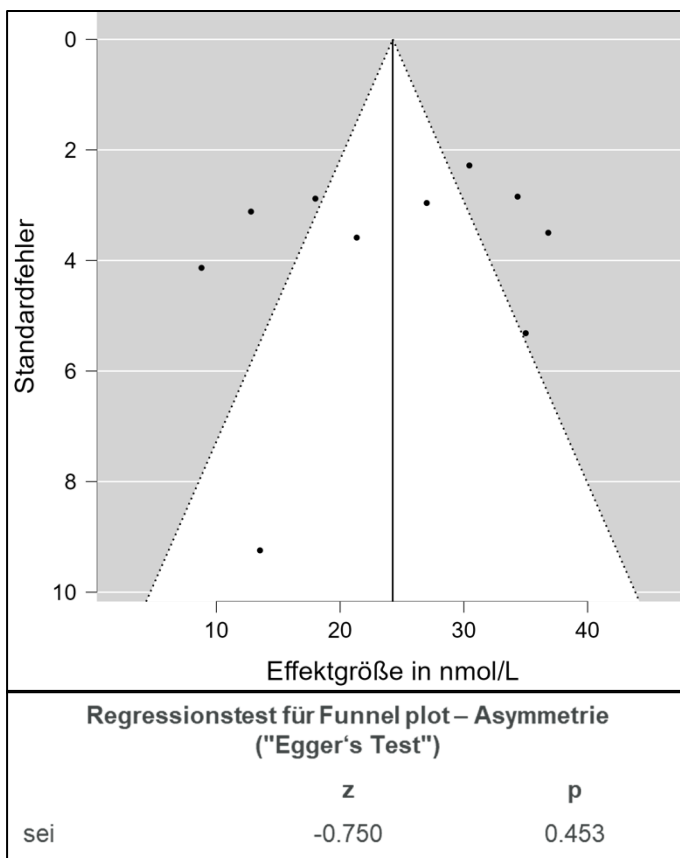
**Abbildung 44:** Funnel Plot 18-59-Jährige mit Baseline <50 nmol/L und niedriger Dosis (n=14)



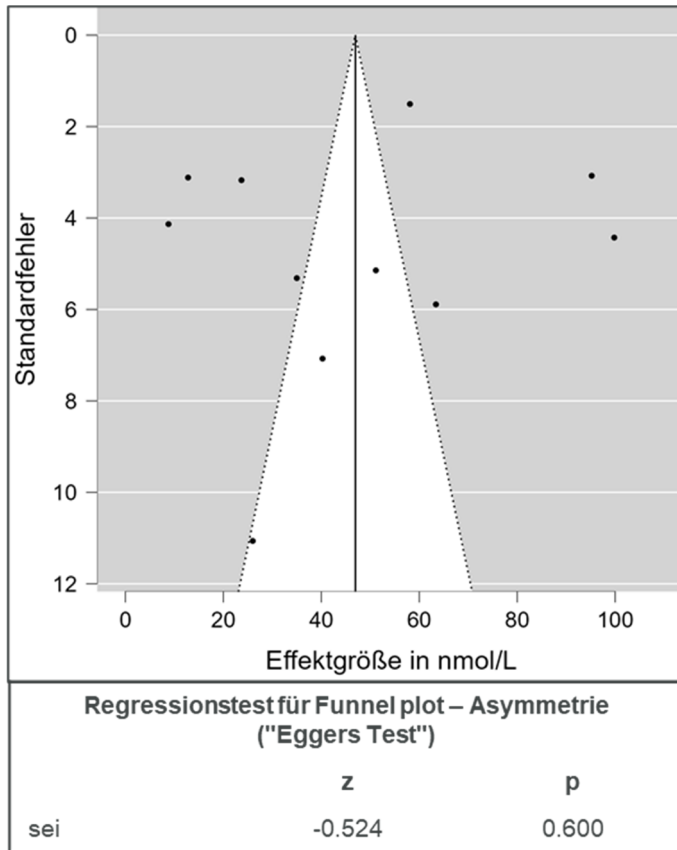
**Abbildung 45:** Funnel Plot 18-59-Jährige mit Baseline <50 nmol/L und hoher Dosis (n=14)



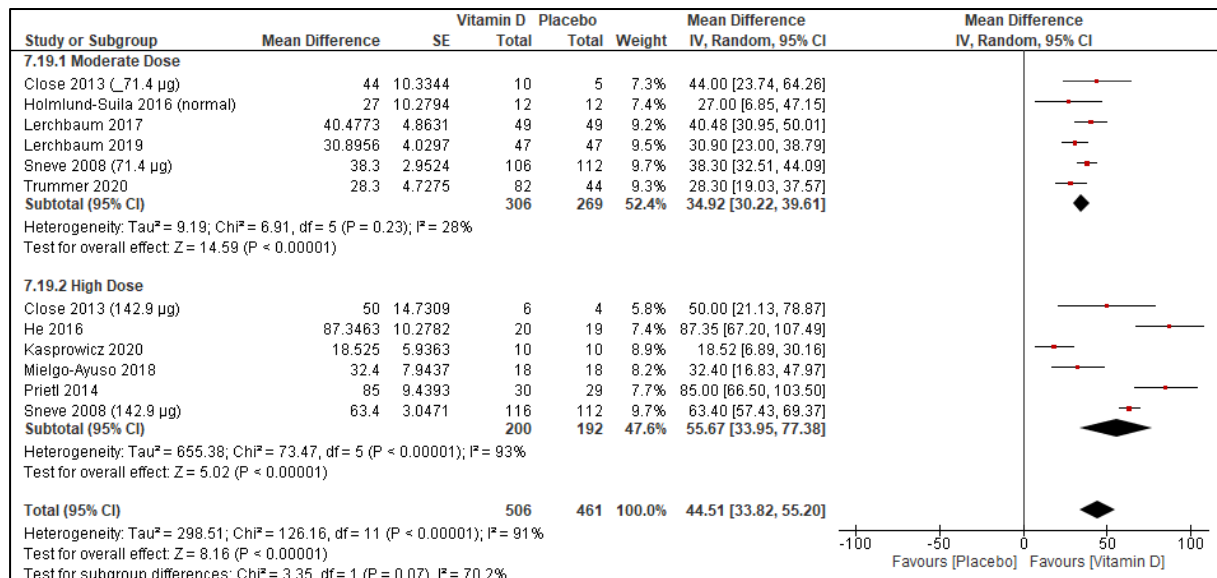
**Abbildung 46:** Funnel Plot 18-59-Jährige aus nördlichen Breitengraden und niedriger Dosis (n=15)



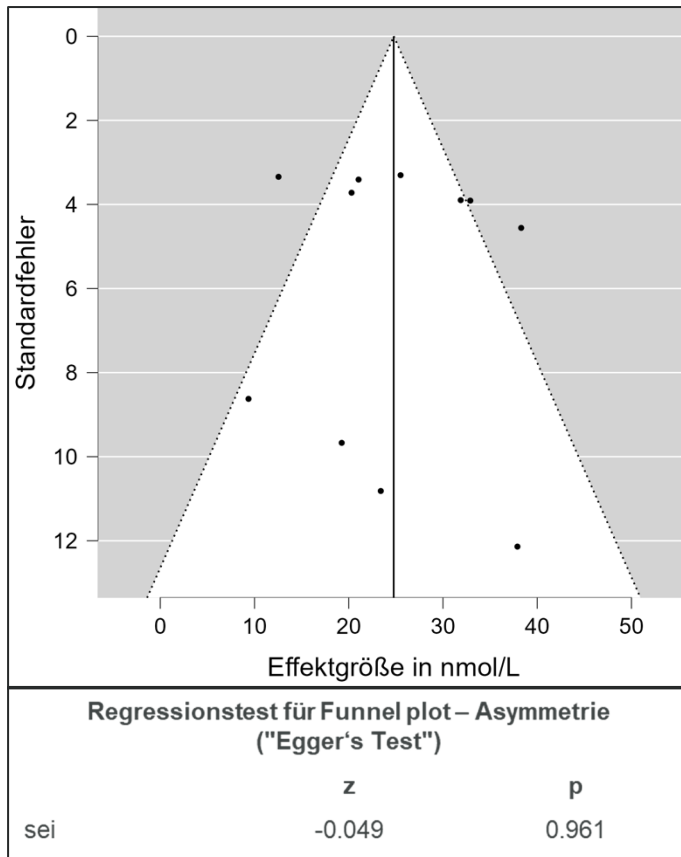
**Abbildung 47:** Funnel Plot 18-59-Jährige mit Baseline <50 nmol/L aus nördlichen Breitengraden und niedriger Dosis (n=10)



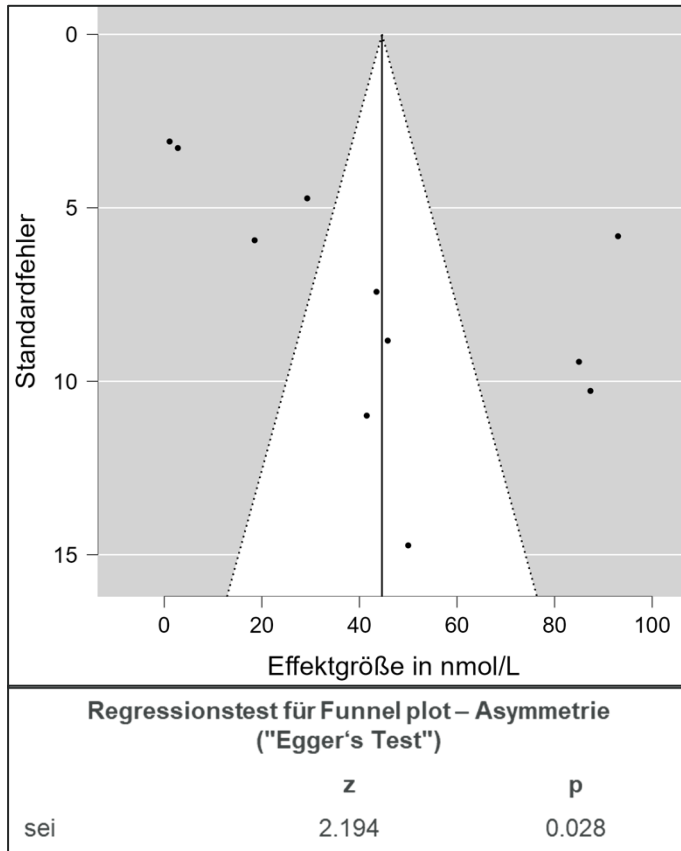
**Abbildung 48:** Funnel Plot 18-59-Jährige nordeuropäische Population aus nördlichen Breitengraden mit Baseline <50 nmol/L (n=11)



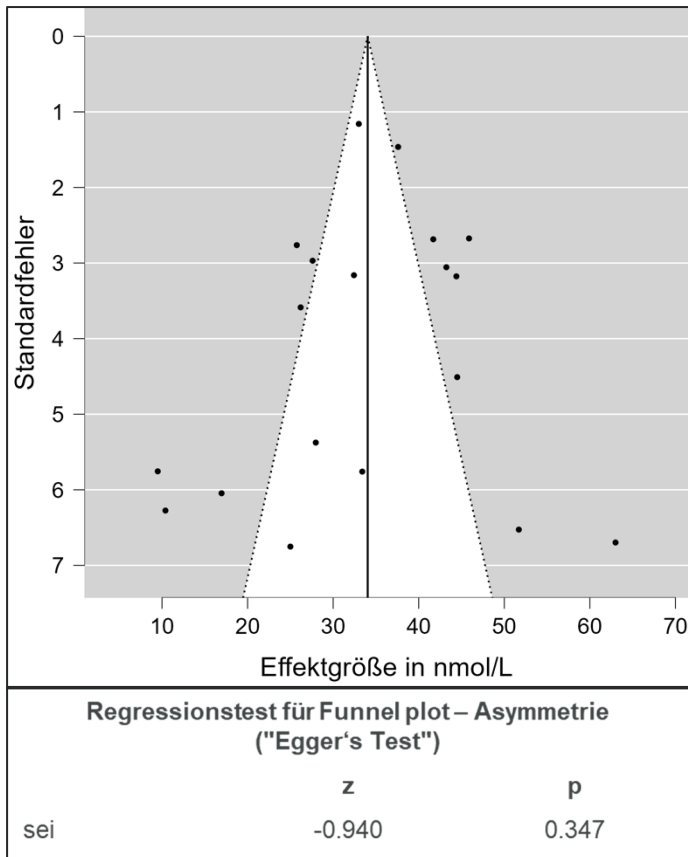
**Abbildung 49:** Subgruppenanalyse mittlere vs. hohe Dosis bei 18-59-Jährigen mit Baseline ≥50 nmol/L 25(OH)D



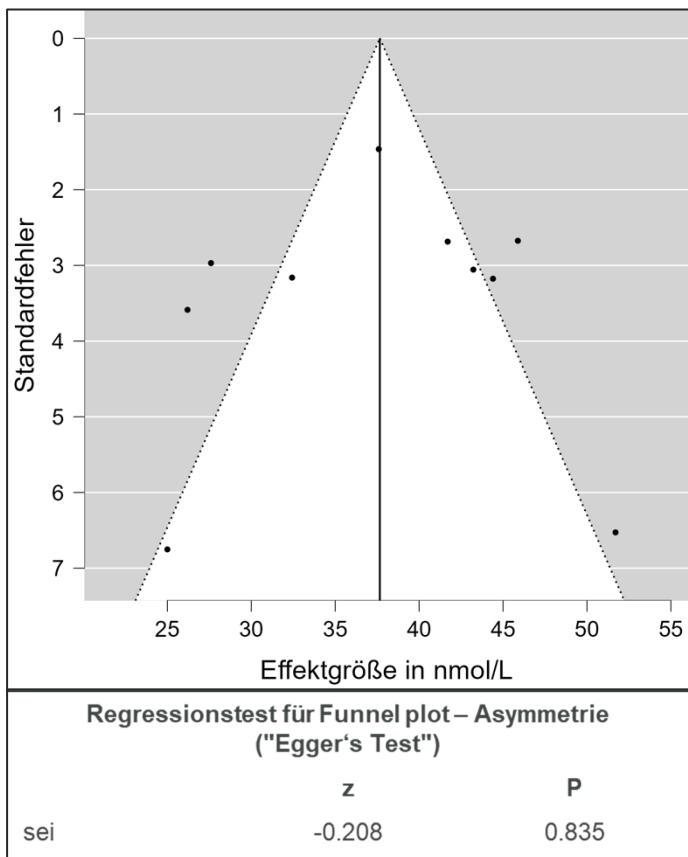
**Abbildung 50:** Funnel Plot 18-59-Jährige mit Baseline  $\geq 50$  nmol/L mit geringer Dosis (n=11)



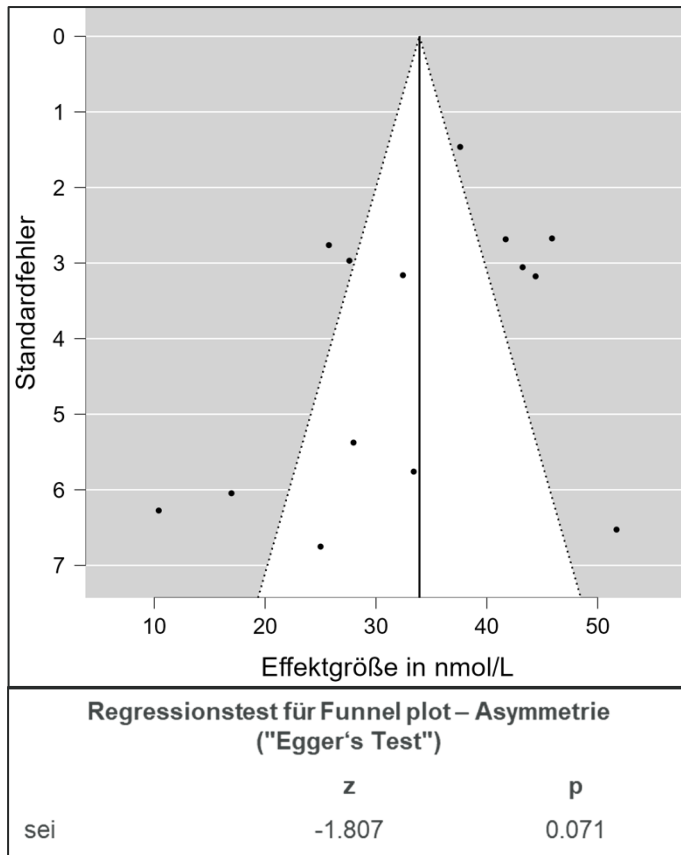
**Abbildung 51:** Funnel Plot 18-59-Jährige mit hoher Dosis aus mittleren Breitengraden (n=11)



**Abbildung 52:** Funnel Plot aller Studien der  $\geq 60$ -Jährigen (n=19)

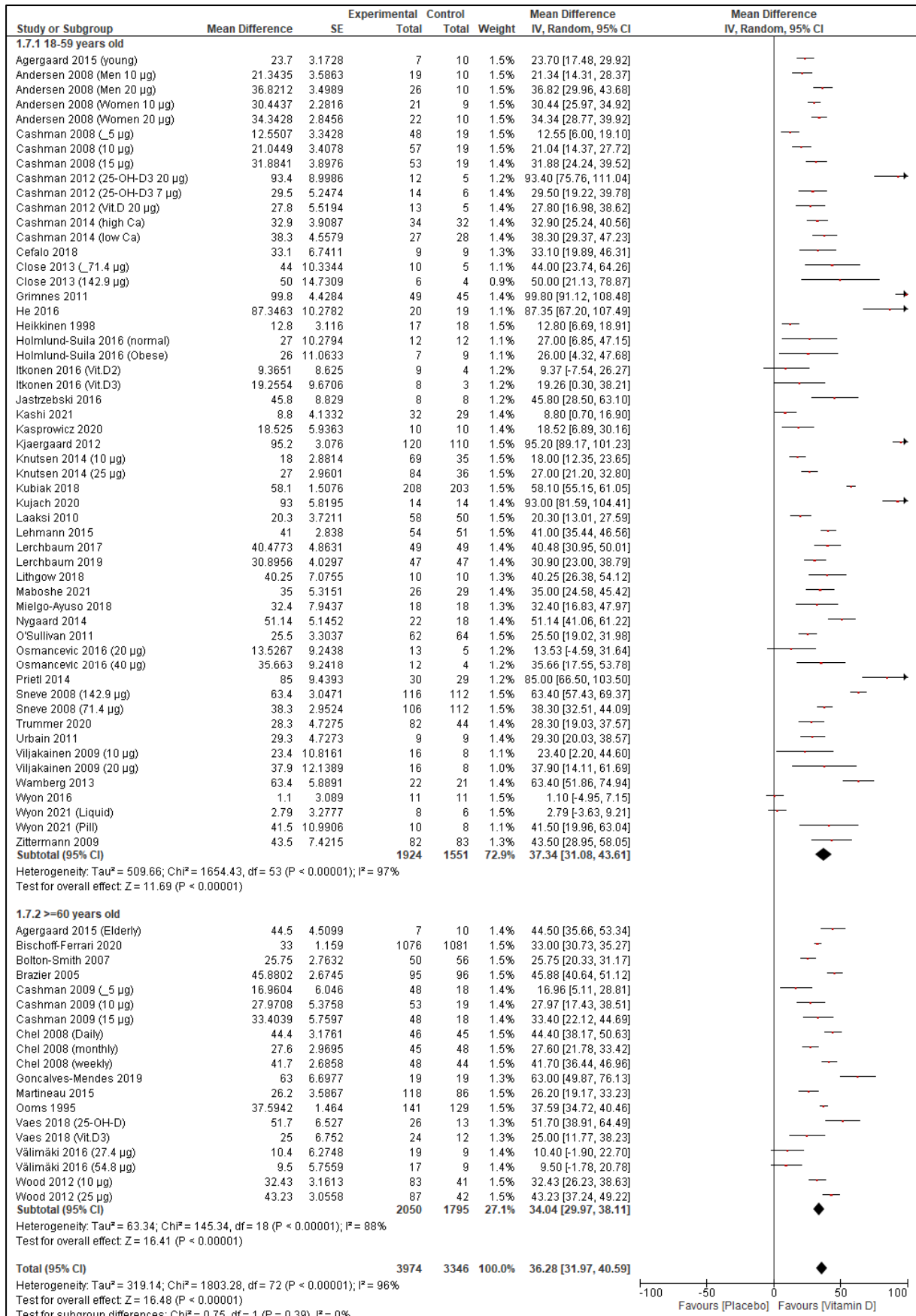


**Abbildung 53:** Funnel Plot  $\geq 60$ -Jährige Baseline 25(OH)D <50 nmol/L (n=10)



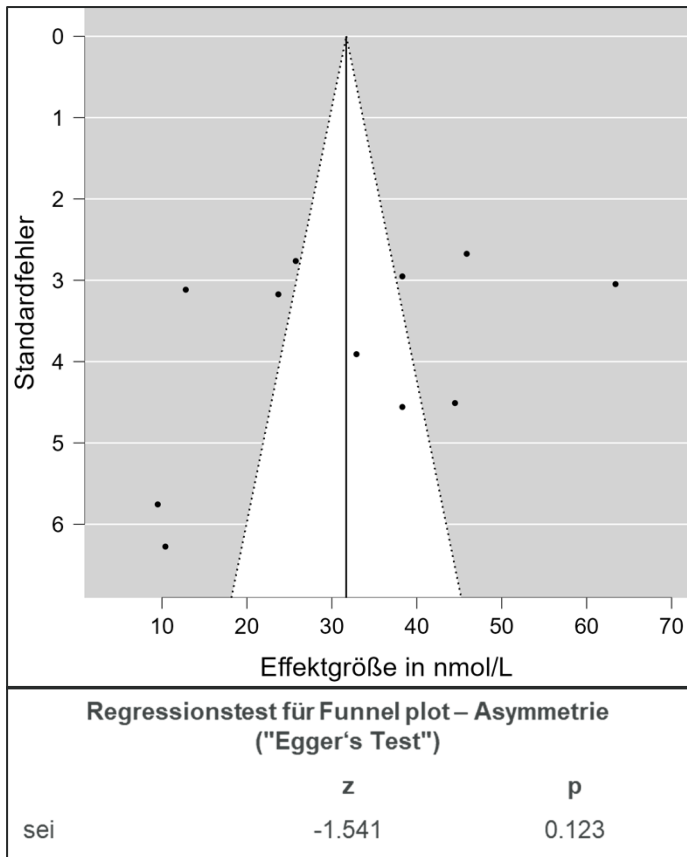
**Abbildung 54:** Funnel Plot  $\geq 60$ -Jährige mit niedriger Dosis (n=14)

- Anhang -

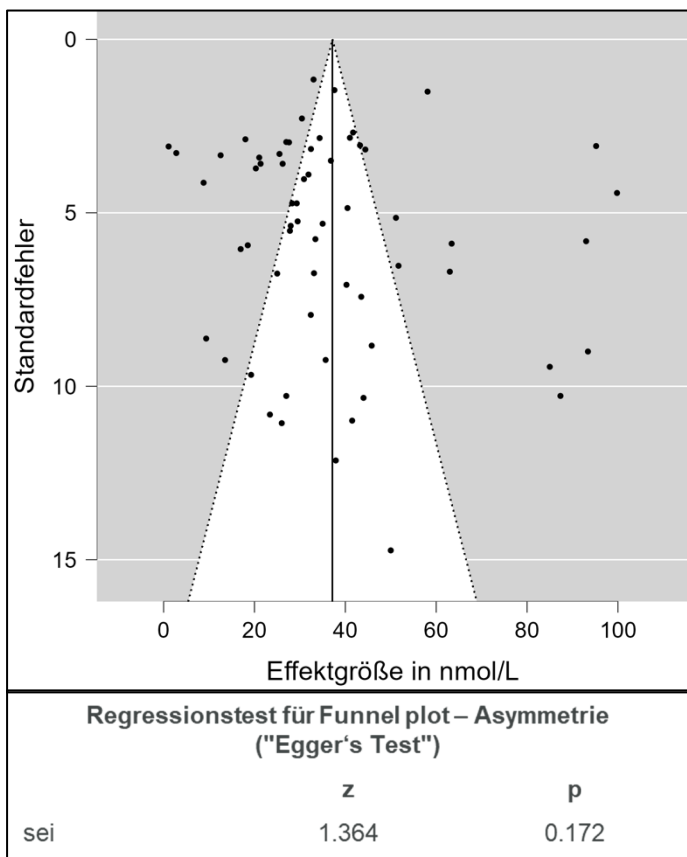


**Abbildung 55: Subgruppenvergleich 18-59 Jahre vs. ≥60 Jahre**

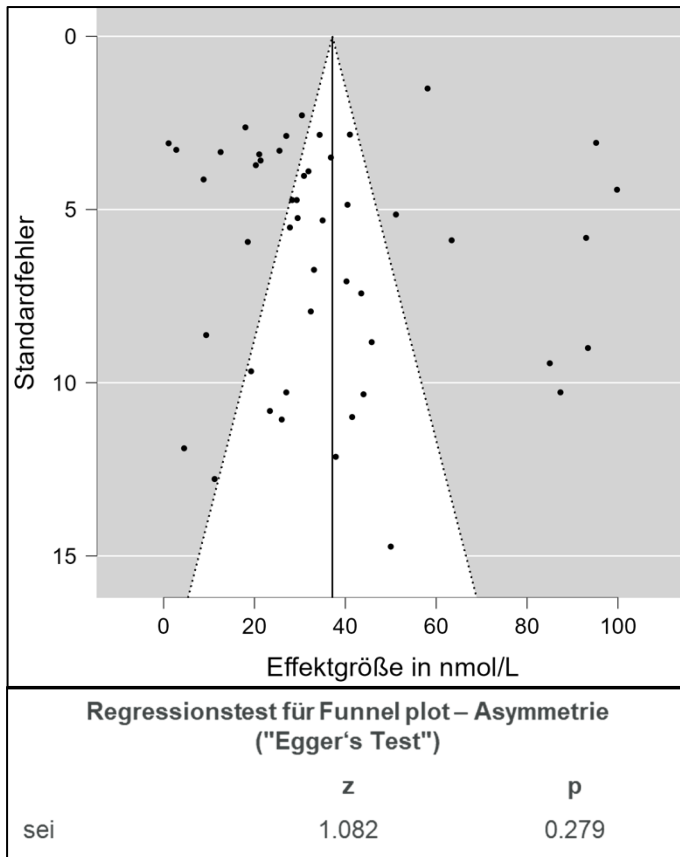




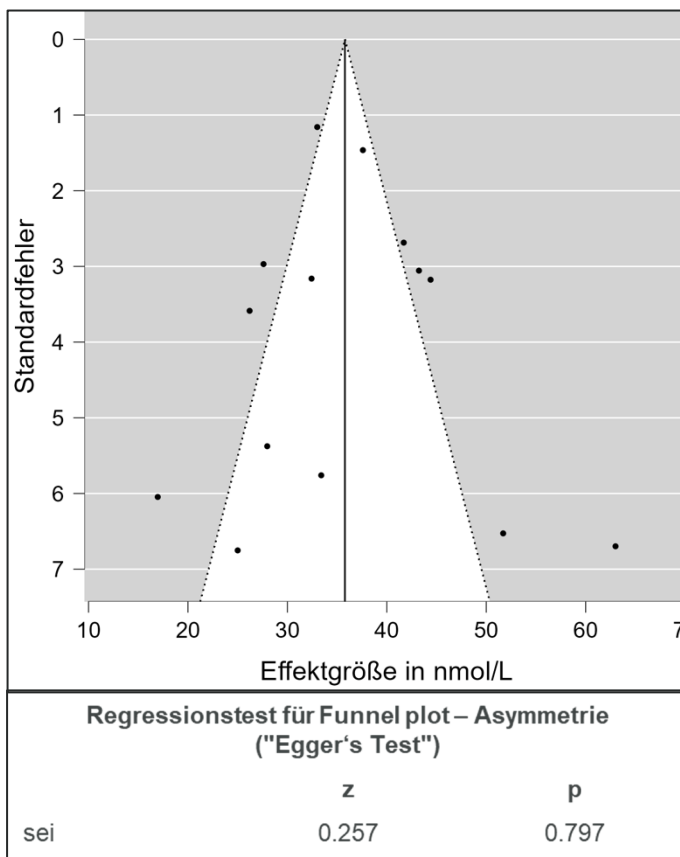
**Abbildung 56:** Funnel Plot Calciumgabe alle Studien (n=11)



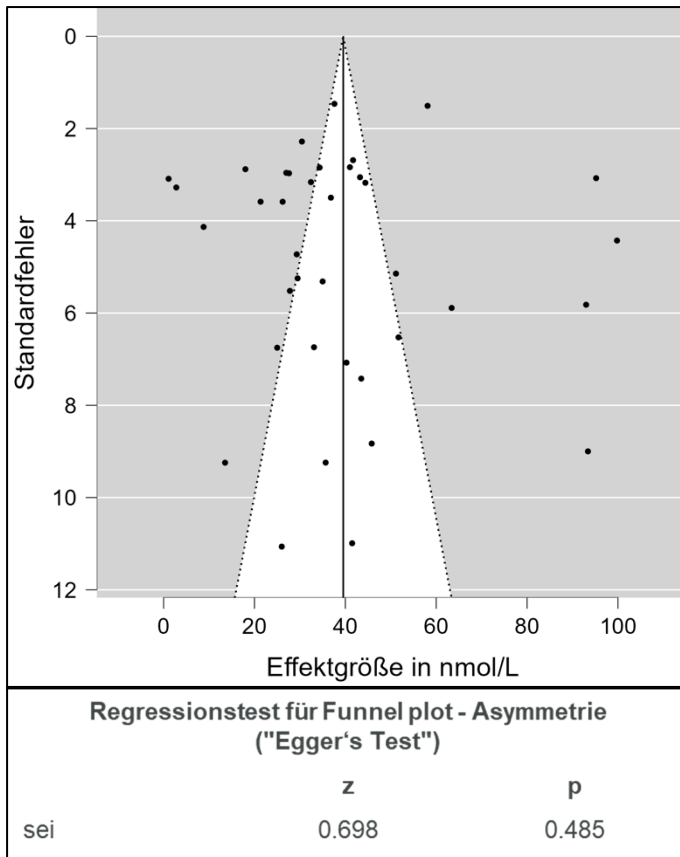
**Abbildung 57:** Funnel Plot keine Calciumgabe alle Studien (n=62)



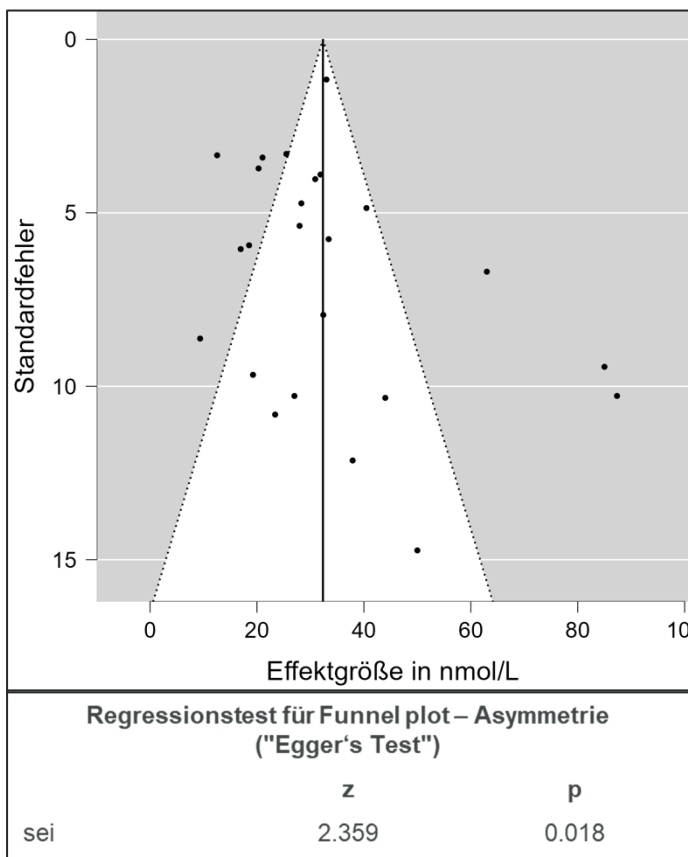
**Abbildung 58:** Funnel Plot keine Calciumgabe 18-59-Jährige (n=48)



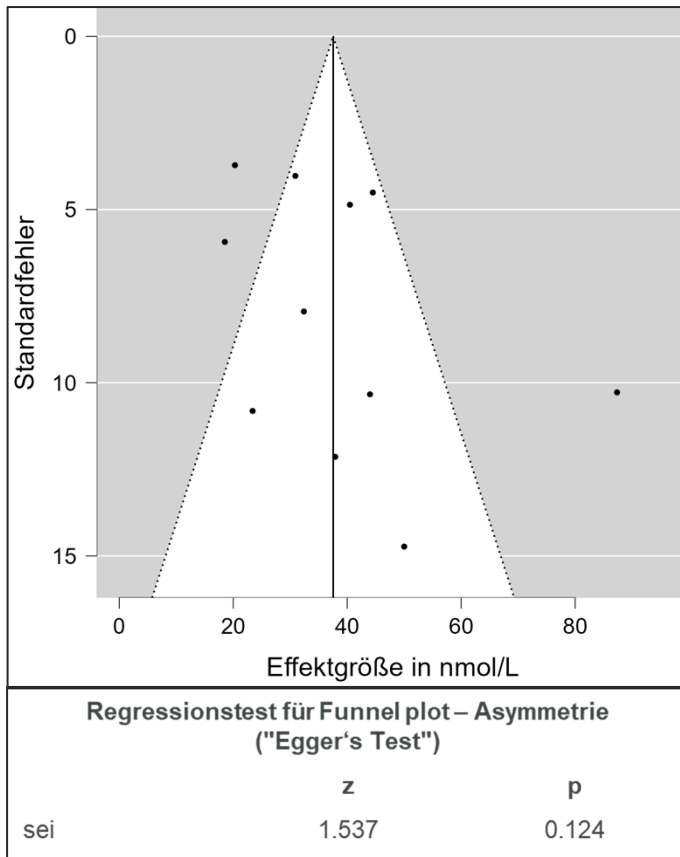
**Abbildung 59:** Funnel Plot keine Calciumgabe ≥60-Jährige (n=14)



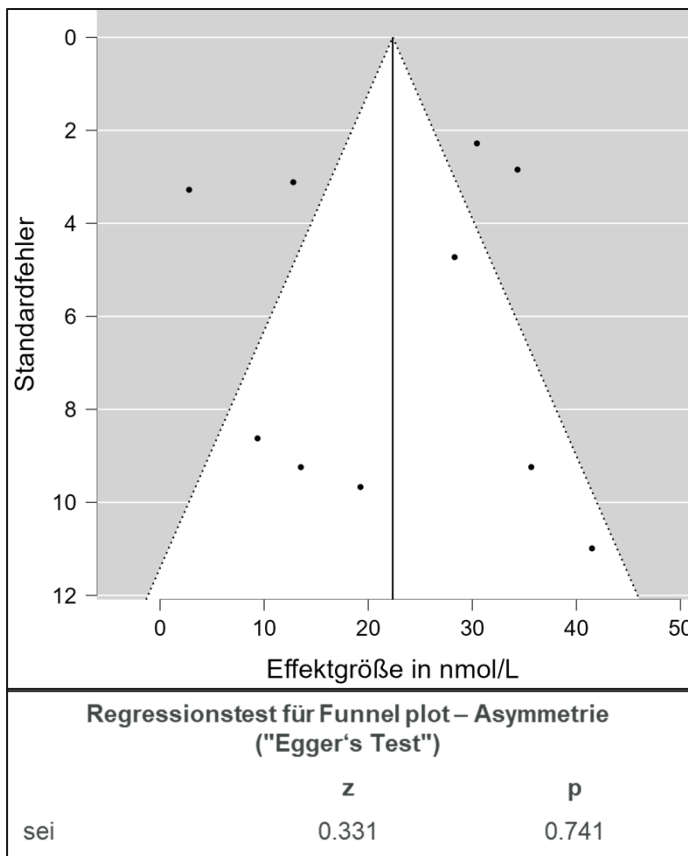
**Abbildung 60:** Funnel Plot keine Calciumgabe Baseline 25(OH)D <50 nmol/L (n=38)



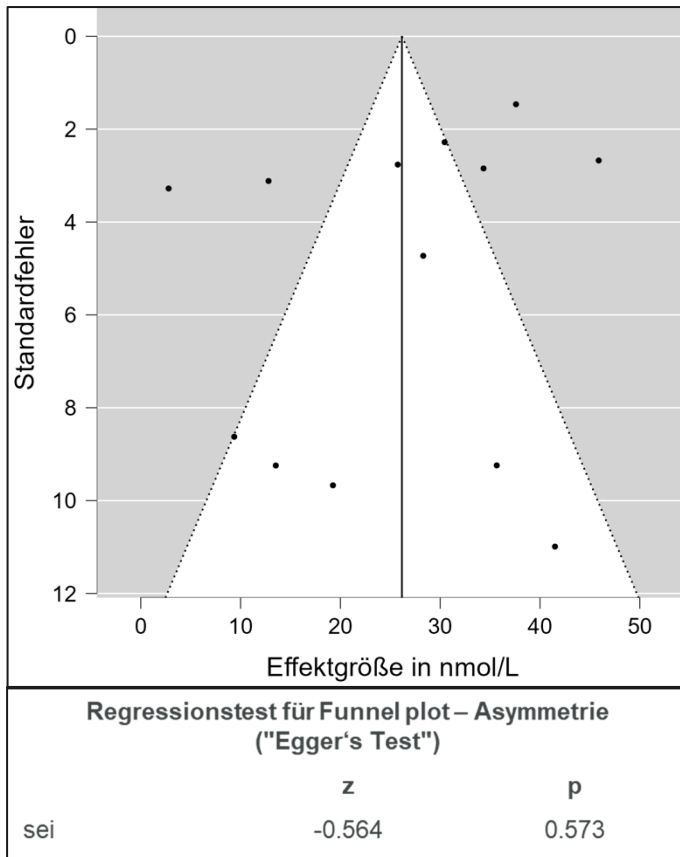
**Abbildung 61:** Funnel Plot keine Calciumgabe Baseline 25(OH)D ≥50 nmol/L (n=24)



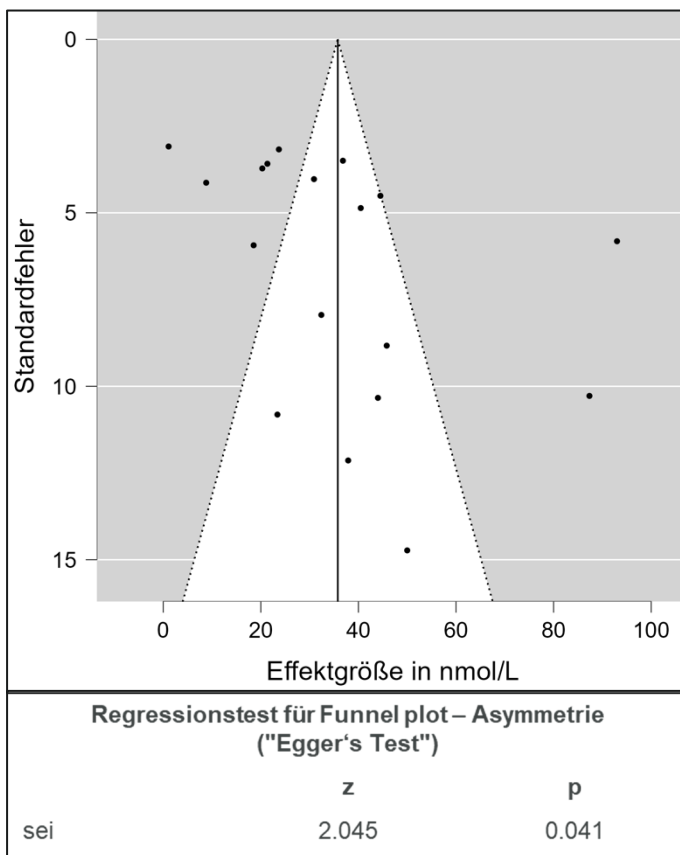
**Abbildung 62:** Funnel Plot geschlechterspezifische Studien Männer mit Baseline 25(OH)D  $\geq$ 50 nmol/L (n=11)



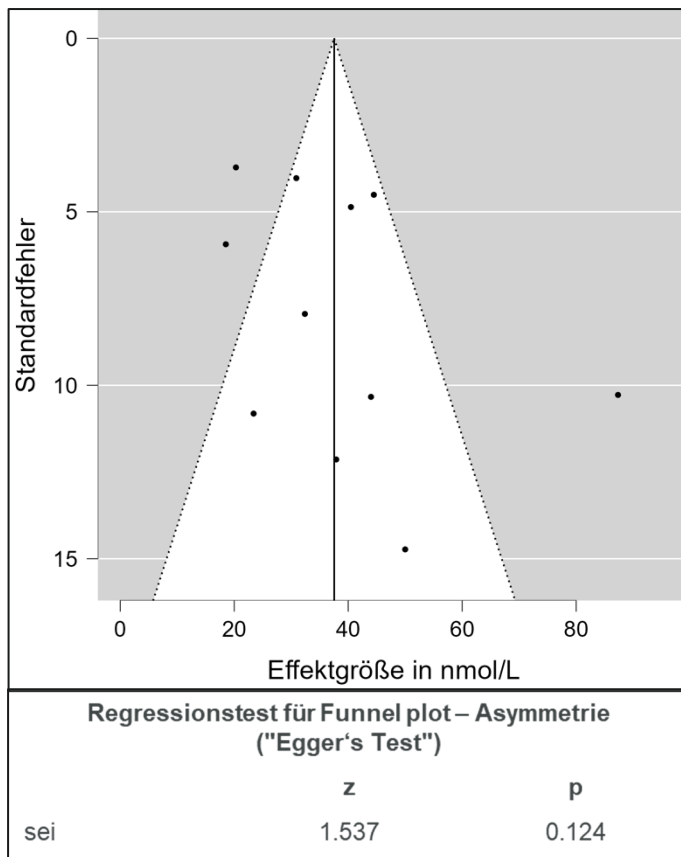
**Abbildung 63:** Funnel Plot Frauen 18-59 Jahre (n=10)



**Abbildung 64:** Funnel Plot Frauen alle Studien (n=13)



**Abbildung 65:** Funnel Plot Männer alle Studien (n=18)



**Abbildung 66:** Funnel Plot Männer Baseline 25(OH)D  $\geq$ 50 nmol/L (n=11)