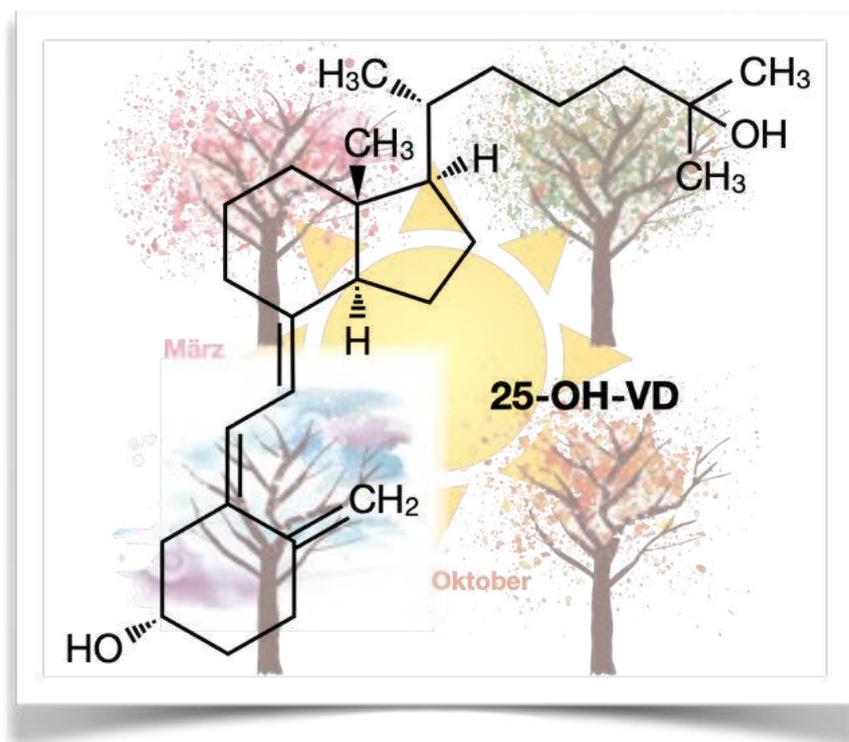


Vitamin D

Vergleich verschiedener Testmethoden

Ein WhitePaper der BIOMED Labordiagnostik GmbH



Inhaltsverzeichnis

1. Geschichte	3
2. Begriffserklärung	4
3. Physiologische Funktion	6
Die kalzämische Wirkung	6
Die nicht-kalzämische Wirkung	6
4. Krankheiten	7
Erkrankungen der Knochen.....	7
Kardiovaskuläre und Stoffwechselerkrankungen	8
Erkrankungen der Atemwege	8
Neurologische Erkrankungen	9
Hormonelle Störungen	9
Hautkrankheiten	9
Krebserkrankungen	9
Überdosierung von Vitamin D.....	9
5. Epidemiologie.....	10
6. Referenzbereiche und Empfehlungen	11
7. Methoden	13
Messmethoden.....	13
Statistische Methoden.....	14
Ergebnisse.....	15
Vergleich immunologische Elektrochemilumineszenz und Point-of-Care Schnelltestgerät bei übereinstimmenden Probanden	15
Vergleich Schnelltest mit Smartphone-App und Point-of-Care Schnelltestgerät bei übereinstimmenden Probanden.....	15
Vergleich Schnelltest mit Smartphone-App und Point-of-Care Schnelltestgerät bei wiederholten Messungen an 3 Probanden	16
Diskussion.....	18
Literatur	19

1. Geschichte

Während der Industrialisierung im 16. Jahrhundert wurden in Industriegebieten bei Kindern in den ersten Lebensjahren Skelettveränderungen und Wachstumsstörungen beobachtet. Der englische Arzt Francis Glisson berichtete von Verbreiterungen an den Enden der Röhrenknochen sowie biegsamen und verbogenen Beinen und Knochenvorsprüngen am Brustkorb. Diese Krankheit wurde später Rachitis genannt.



Kinder in ländlichen Gebieten und in sonnigen Ländern wie Indien waren trotz Mangelernährung weniger betroffen als Kinder in reichen Industriegebieten. Deshalb vermutete der polnische Arzt Jędrzej Śniadecki 1822 einen Zusammenhang mit Sonnenlicht. Bald konnte Vitamin D als die Substanz, welche für das Entstehen der Krankheit verantwortlich war, identifiziert werden. Vitamin D wurde erstmals von dem Chemiker Hans Brockmann aus Fischöl isoliert. Die vollständige chemische Struktur konnte der Chemiker Adolf Windaus aufklären, wofür er 1928 den Nobelpreis für Chemie erhielt.

Ende des 19. Jahrhunderts waren schätzungsweise 90% der Kinder in Industriezentren Nordeuropas und im Nordosten Amerikas von Rachitis betroffen. Als Therapie wurde die Einnahme von Lebertran und vor allem Sonnenbaden empfohlen, aber von den meisten Betroffenen nicht konsequent durchgeführt. Der Durchbruch kam, als der deutsche Kinderarzt Kurt Huldschinsky 1919 Patienten mit einer UV-Licht Lampe behandelte und beobachtete, dass sich die Rachitis durch die Lichttherapie im ganzen Körper verbesserte und nicht nur in den bestrahlten Körperarealen. Vitamin D schien den Kalziumstoffwechsel im gesamten Körper regulieren zu können.

Ab 1931 wurden in den USA Empfehlungen für die Sonnenexposition herausgegeben, und ab den 1940er Jahren verkauften Apotheken UV-Lampen. Parallel fanden die Biochemiker Harry Steenbock und Archie Black in den 1920er Jahren heraus, dass die Bestrahlung von Nahrungsmitteln mit UV-Licht ebenfalls zu einer Verbesserung der Rachitis führten. Milch von Kühen, die mit UV-Licht bestrahlt wurden oder deren Fütterung auf aus mit UV-Licht bestrahltem Gras erzeugten Heu basierte, zeigte einen positiven Effekt auf die Rachitis. Am kostengünstigsten erwies sich die Bestrahlung von Ergosterol, das aus Hefe gewonnen wurde. Ab 1930 wurden sämtliche Lebensmittel mit Vitamin D angereichert, bis 1950 bei Kleinkindern Hyperkalzämien beobachtet wurden. Als Ursache dafür wurde eine Vitamin D-Übersorgung vermutet. Allerdings stellte sich später heraus, dass die betroffenen Kinder einen genetischen Defekt (Williams Syndrom) hatten, der sie empfindlicher auf die kalzämische Wirkung von Vitamin D reagieren lässt. Seitdem gibt es strenge Grenzen für die Anreicherung von Lebensmitteln mit Vitaminen, und hochdosierte Vitamin D Präparate sind verschreibungspflichtig und dürfen nur unter ärztlicher Aufsicht angewendet werden.



2. Begriffserklärung

Vitamin D ist ein fettlösliches Vitamin, für das es zwei Quellen gibt:

1. Licht

Der wichtigste Faktor für die Vitamin D Herstellung im Körper ist Licht. Mit Licht müssen etwa 80 - 90 % des Vitamin D-Bedarfs im Körper gedeckt werden. Die Synthese erfolgt in mehreren Schritten:

- Schritt 1 in der **Haut**:

In der oberen Hautschicht (Epidermis) befinden sich spezialisierte Hautzellen, die Keratinozyten. Diese Zellen enthalten Dehydrocholesterol (DHC), ein Zwischenprodukt der Cholesterin Biosynthese. Durch UVB-Strahlung wird DHC in pro-Vitamin-D3 umgewandelt welches instabil ist und in Vitamin D3 (Cholecalciferol) zerfällt. Dieses gelangt in die Blutzirkulation, wo es mit Hilfe des Vitamin D-bindenden Proteins (DBP) transportiert wird. Ein Teil davon wird als Reserve in Fettgewebe eingelagert.

- Schritt 2 in der **Leber**:

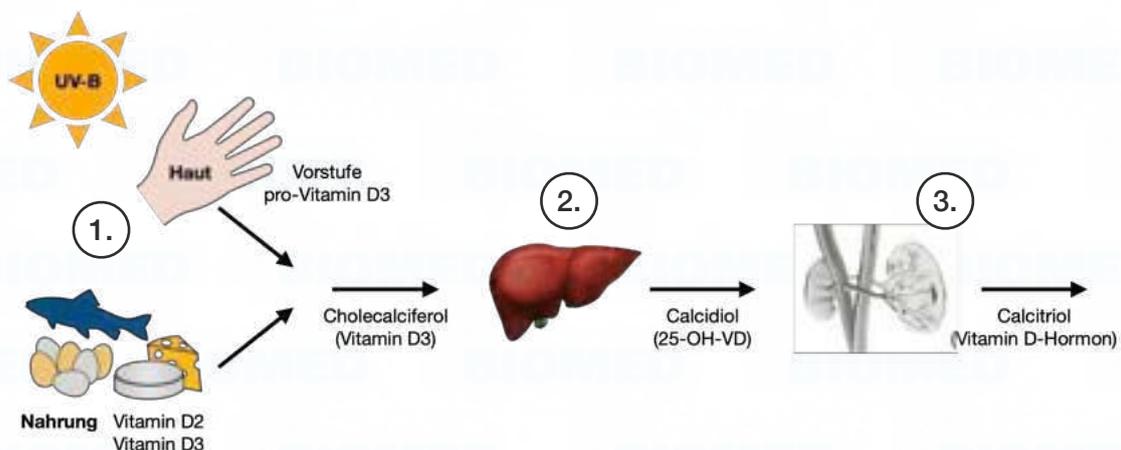
In der Leber erfolgt durch das Enzym *CYP2R1* die weitere Verstoffwechselung zu 25-OH-VD (25-OH-Cholecalciferol, Calcidiol). Diese Form ist biologisch kaum aktiv. 25-OH-VD ist die vorherrschende Form in der Zirkulation und Speicherung im Körper. Die Halbwertszeit beträgt 2 - 3 Wochen. Es wird zur Beurteilung der Vitamin D-Versorgung gemessen und ist in der Blutzirkulation an DBP gebunden.

- Schritt 3 in der **Niere**:

In der Niere wird der zirkulierende 25-OH-VD-DBP-Komplex aktiv aufgenommen und das DBP abgetrennt. Anschließend erfolgt durch das Enzym *CYP27B1* die weitere Verstoffwechselung von 25-OH-VD zu der biologisch aktiven Form 1,25-Vitamin D (1,25-Dihydroxycholecalciferol, Calcitriol), auch bekannt als ‚Vitamin D-Hormon‘.

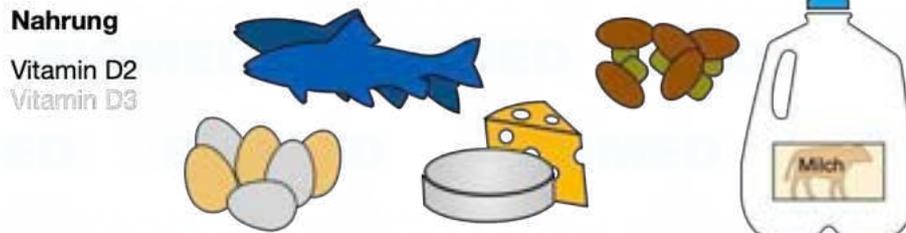
Neben der Niere gibt es noch weitere Zelltypen, die 25-OH-VD in aktives Vitamin D-Hormon umwandeln können. Dazu zählen Haut-, Immun-, Knochen-, Plazenta-, Prostata- und verschiedene Krebszellen. Allerdings wird hier nur ein geringer Teil umgewandelt, weil der zirkulierende 25-OH-VD-DBP-Komplex von diesen Zelltypen nicht aktiv aufgenommen werden kann und die Synthese auf das frei diffundierende 25-OH-VD beschränkt ist, das nur ca 0,03 % des gesamten zirkulierenden 25-OH-VD ausmacht.

Vitamin D-Hormon ist ziemlich instabil und nur für eine kurze Zeit (ca. 10 - 20 Stunden nach der Bildung) im Körper nachweisbar. Daher ist es nicht besonders gut als Messwert für die Vitamin D-Versorgung geeignet. Die Menge im Blut ist 1000-mal geringer als die des 25-OH-VD.



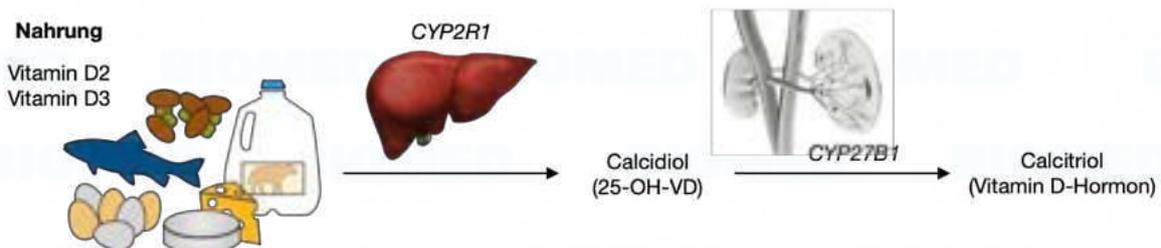
2. Nahrung

Vitamin D kann in Kombination mit Fett auch zu geringen Teilen aus der Nahrung aufgenommen werden. Die Aufnahme aus der Nahrung entspricht aber nur 10 - 20 % des gesamten Vitamin D. Es ist in Eiern, Milch, Käse, Fisch und Pilzen enthalten.



Diese enthalten vor allem das Vitamin D2 (Ergocalciferol), eine Vorstufe, die in Darm und Niere in das aktive Vitamin D-Hormon umgewandelt werden kann. Vitamin D2 hat eine kürzere Halbwertszeit im Blut und eine geringere Bindungsaffinität zu dem Vitamin-D-bindenden Protein (DBP). Es bindet außerdem an Chylomikronen (Lipoproteine, die Fette im Blut transportieren) und geht schnell in Leber-, Fett-, und Muskelgewebe über. Dadurch ergeben sich Unterschiede in der Aktivität und der Halbwertszeit der beiden Vitamin D-Formen. Aus der Nahrung aufgenommenes Vitamin D ist im Blut meist nur für eine kurze Zeit nachweisbar.

Einige wenige menschliche Zellarten enthalten Enzyme (*CYP2R1* und *CYP27B1*) für beide Umwandlungsschritte von Vitamin D3 und können somit Vitamin D-Hormon direkt aus Vitamin D3 herstellen. Dazu gehören Keratinozyten, Makrophagen, dendritische Zellen, epitheliale Prostatazellen und Osteoblasten. Allerdings gilt auch hier die Beschränkung auf das ungebundene Vitamin D3, das in die Zelle gelangen kann.



3. Physiologische Funktion

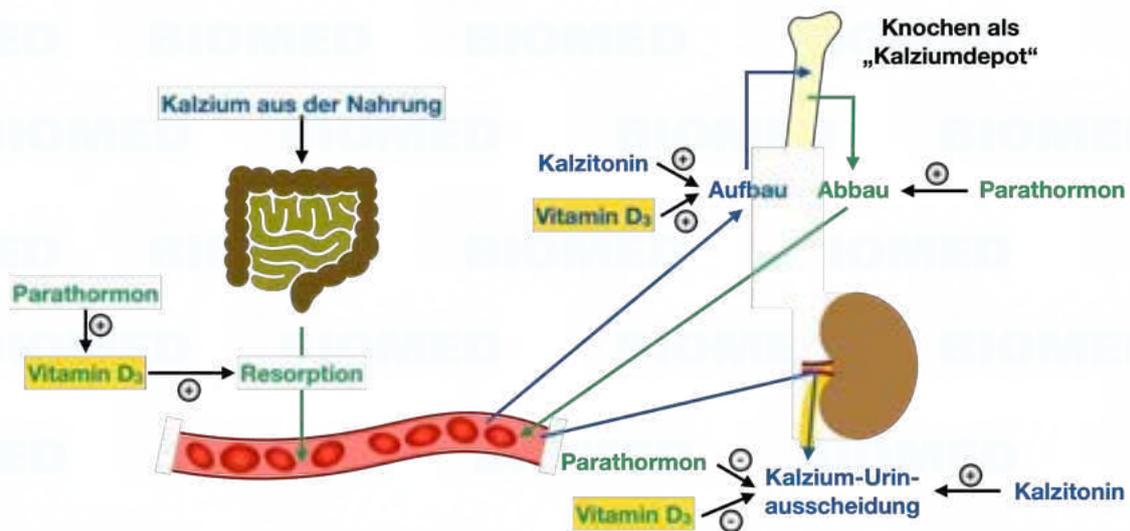
Das aktive Vitamin D-Hormon wirkt an Zellen mit Vitamin D-Rezeptor. Dazu zählen mindestens 36 verschiedene Zellarten in verschiedenen Organen, unter anderem in Niere, Darm, Knochen, Lunge, Plazenta, Brust, Prostata und Nebenschilddrüse. Auch Immunzellen haben Vitamin D-Rezeptoren. Man unterteilt in die kalzämische Wirkung, also die Regulation des Kalziumstoffwechsels, und die nicht-kalzämische Wirkung von Vitamin D.

Die kalzämische Wirkung

Das aktive Vitamin D-Hormon reguliert den Kalzium-Stoffwechsel. Es erhöht den Blut-Kalziumspiegel, indem es die Kalzium-Aufnahme im Darm fördert und die Kalzium-Rückresorption in der Niere fördert. Es fördert außerdem auch die Funktion der Osteoblasten und den Knochenaufbau. Die Wirkung des Vitamin D-Hormon wird beeinflusst durch das Parathormon und das Kalzitonin.

Das Parathormon steigert den Blut-Kalziumspiegel, indem es die Aufnahme von Vitamin D im Darm und die Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen fördert. Außerdem hemmt es die Kalzium-Ausscheidung an der Niere. Vitamin D hemmt das Parathormon und reguliert seinen Spiegel somit selbst.

Das Kalzitonin senkt den Blut-Kalziumspiegel, indem es den Einbau in die Knochen und die Ausscheidung an der Niere fördert.



Die nicht-kalzämische Wirkung

Das aktive Vitamin D-Hormon bindet an Vitamin D-Rezeptoren in verschiedensten Zelltypen. Der Komplex aus Vitamin D-Hormon und -Rezeptor gelangt in den Zellkern und reguliert hier die Genexpression von aktuell schätzungsweise 10 % der menschlichen Gene (> 3000 Gene).

Dadurch beeinflusst das aktive Vitamin D-Hormon Zellwachstum und Zellsterben sowie die Entwicklung und Differenzierung von einer Vielzahl an Zellen. Es reguliert die Funktion von Immunzellen. Es kontrolliert das Renin-Angiotensin-System am Herz und somit den Blutdruck. Es reguliert die Insulinsekretion in der Bauchspeicheldrüse. Auch Muskel- und Gehirnzellen werden durch das Vitamin D-Hormon beeinflusst.

Der katabole Abbau und somit die Inaktivierung des Vitamin D erfolgt in einem 6-stufigen Mechanismus vor allem durch das Enzym 25-OH-VD-24-Hydroxylase. Das aktive Vitamin D-Hormon stimuliert dieses Enzym und fördert somit seinen eigenen Abbau. Dadurch wird eine zu starke Wirkung des Vitamin D-Hormons verhindert.

4. Krankheiten

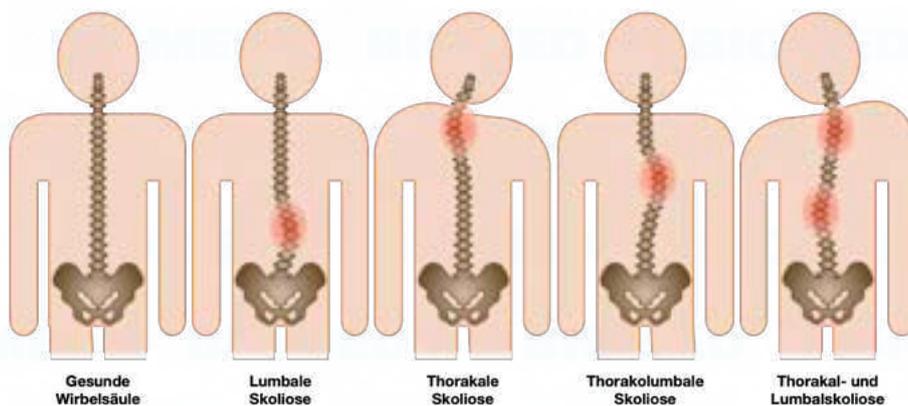
Ein Vitamin D-Mangel nach medizinischer Definition ist eine zu geringe Menge von Vitamin D im Körper über einen längeren Zeitraum, bei dem klinisch relevanten Symptome auftreten. Typische Symptome sind Knochenschmerzen, Deformationen von Knochen, insbesondere an Wirbeln, Rippen, Beinen und dem Hinterkopf, Knochenbrüche, Muskelschwäche und Infektanfälligkeit.

Vitamin D-Mangel kann durch bestimmte Krankheiten bedingt sein. Dazu zählen Krankheiten, die die Vitamin D-Aufnahme und den Vitamin D-Stoffwechsel beeinflussen. Zum Beispiel kann die Vitamin D-Aufnahme im Darm bei chronischen Magen-, Darm-, und Leberkrankheiten und Fettabsorptionsstörungen deutlich reduziert sein. Bei dem nephrotischen Syndrom kommt es zu einer vermehrten Ausscheidung von Vitamin D. Auch wenn bestimmte Enzyme, die an der Umwandlung und Aktivierung von Vitamin D beteiligt sind, nicht richtig funktionieren, ist der Vitamin D-Stoffwechsel gestört. Das können z.B. genetisch bedingte angeborene Enzymdefekte sein. Auch die Einnahme einiger Medikamente, wie z.B. Zytostatika, haben einen Einfluss auf den Vitamin D-Stoffwechsel.

Andere Krankheiten sind die Folge von einer zu geringen Vitamin D-Zufuhr mit Hilfe von Licht oder Nahrung. Beispiele für derartige Krankheiten sind im Folgenden zusammengefasst.

Erkrankungen der Knochen

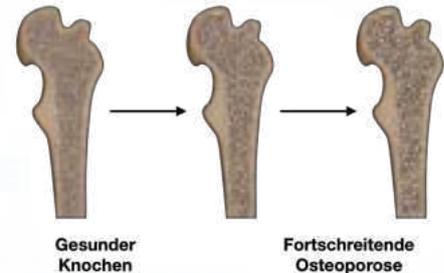
Rachitis (D-Avitaminose) ist eine Kinderkrankheit, die hauptsächlich durch Vitamin D-Mangel hervorgerufen wird und nur sehr selten durch eine Störung in der Vitamin D-Aufnahme oder dem Vitamin D-Stoffwechsel. Ein besonders hohes Risiko haben Kinder, die vegan ernährt werden und Kinder, die sehr wenig draußen im Sonnenlicht sind. Durch das fehlende Vitamin D entsteht ein verringerter Blut-Kalzium-Spiegel. Dies wird durch eine Kalzium-Freisetzung aus den Knochen kompensiert, wodurch die Knochen erweichen und sich leicht verbiegen können. Zu den typischen Symptomen gehören der rachitische Rosenkranz (Rippenaufreibung an Knorpel-Knochen-Grenzen, die wie ein umgekehrter Rosenkranz aussehen), der Glockenthorax (Hypotonie, Muskulatur mit schlaffen ‚Froschbauch‘) und Fehlstellungen in der Wirbelsäule (Skoliosen) und den Beinen. Außerdem treten unspezifische Symptome wie Reizbarkeit, Schlafstörungen, Unruhe und Muskelkrämpfe auf.



Osteomalazie ist die Form der Rachitis bei Erwachsenen. Hierbei tritt eine verminderte Mineralisierung des Skeletts und eine verminderte Knochenfestigkeit auf, nachdem das Wachstum beendet ist. Patienten leiden unter Knochenschmerzen, Gehstörungen und schneller Ermüdung. Bei den besonders belasteten Knochen kann es zu Deformationen kommen, wie beispielsweise Beckenfehlstellungen, O- und X-Beine oder eine übermäßige Rundung der Wirbelsäule. Bei der Osteomalazie kommt es häufiger als bei der Rachitis vor, dass die Ursache für den Vitamin D-Mangel eine Aufnahmestörung oder eine Störung im Vitamin D-Stoffwechsel liegt. Hier ist die Behandlung komplizierter und geht über eine Vitamin D-Supplementation hinaus.

Osteoporose ist eine generalisierte Knochenerkrankung mit verminderter Knochendichte, veränderter Knochenstruktur und einem erhöhten Frakturrisiko. Sie tritt bei Frauen doppelt so häufig auf wie bei Männern. Ein Vitamin D-Mangel kann die Entstehung einer **Osteoporose** begünstigen, ist aber nicht immer der ausschlaggebende Faktor. Auch Alter, Geschlecht, Genetik, geringe körperliche Aktivität, Nikotin, Alkohol, Mangelernährung, Kalziummangel, Östrogenmangel, bestimmte Medikamente wie Glukokortikoide und Zytostatika, Tumore und Hormonstörungen sind Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoporose.

Charakteristische äußere Anzeichen sind ein ‚Witwenbuckel‘ und der Tannenbaumeffekt (auf Beckenkamm aufsitzender unterer Rippenbogen mit Hautfalten im Stammbereich). Die Krankheit bleibt oft lange unbemerkt, bis es durch einen schwachen äußeren Einfluss wie z.B. Husten oder einen Sturz zu Knochenbrüchen kommt. Auch Muskelverspannung aufgrund von Knochendeformierungen können Symptome sein.



Kardiovaskuläre und Stoffwechselerkrankungen

Kardiovaskuläre Krankheiten wie Bluthochdruck, koronare Herzkrankheiten, Atherosklerose, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Thrombose, Schlaganfall und Herzinsuffizienz stehen alle im Zusammenhang mit übermäßigen Ablagerungen von Kalzium. Vitamin D verhindert die Ablagerungen von Kalzium in Weichteilgeweben und fördert den Einbau von Kalzium in Knochen. Außerdem hemmt es die Synthese von Entzündungsmediatoren und fördert die Produktion von Anti-Thrombin, welches für den Abbau von Blutgerinnseln zuständig ist. Dadurch schützt es vor den gefährlichen Ablagerungen.



Studien deuten darauf hin, dass eine ausreichende Vitamin D-Versorgung den Untergang von beta-Zellen in der Bauchspeicheldrüse verhindern kann. In einer Harvard-Studie wurde festgestellt, dass Menschen mit einem höheren Vitamin D-Spiegel ein geringes Risiko haben, an **Diabetes mellitus** zu erkranken.



Erkrankungen der Atemwege

Es ist bekannt, dass Vitamin D die Aktivität und Funktion vieler Immunzellarten sowohl des angeborenen als auch des erworbenen **Immunsystems** reguliert. Außerdem fördert es die Produktion von körpereigenen antimikrobiellen Stoffen und Molekülen, welche die Wundheilung und Gefäßdurchlässigkeit regulieren. Eine ausreichende Vitamin D-Versorgung kann somit das Infektionsrisiko deutlich verringern.

Besonders seit der **Corona**-Pandemie ist die wichtige Rolle von Vitamin D bei der Immunabwehr gegen Krankheitserreger in den Fokus gerückt. In einer amerikanischen Studie von 2020 konnte gezeigt werden, dass eine ausreichende Vitamin D-Versorgung mit einer niedrigeren Corona-Infektionsrate korreliert. In die Studie wurden über 190 000 Personen eingeschlossen. Die SARS-CoV-2-Infektion wurde mittels q-RT-PCR nachgewiesen. Bei einer Versorgung von 30 - 34 ng/mL waren 54 % weniger Probanden Corona-positiv als bei einer Versorgung < 20 ng/mL. Die niedrigste SARS-CoV-2 Positivrate wurde bei einer Vitamin D-Versorgung > 55 ng/mL gemessen.

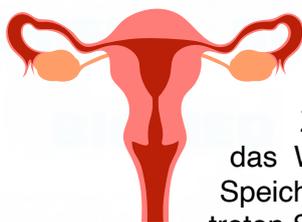


Eine spanische Studie untersuchte den Effekt von einer oralen Therapie mit hochdosiertem 25-OH-VD bei 50 hospitalisierten COVID-19-Patienten. Bei 50 % der Kontrollgruppe, die keine Behandlung mit 25-OH-VD erhielten, war eine intensivmedizinische Betreuung nötig, wohingegen es in der 25-OH-VD Therapiegruppe nur 2 % waren. Um den genauen Effekt von 25-OH-VD bei Corona-Infektionen besser verstehen zu können, sind noch weitere Studien nötig.

Es wird zudem vermutet, dass Vitamin D die Funktion und Struktur der Lunge positiv beeinflussen und somit das Risiko für eine **COPD** verhindern kann. Um dies zu belegen sind noch weitere Studien erforderlich.

Neurologische Erkrankungen

Eine Vitamin D-Unterversorgung verdoppelt das Risiko, an einer **Depression** zu erkranken. Der Grund dafür ist, dass Vitamin D den Stoffwechsel von Nervenzellen und die Freisetzung von Neurotransmittern wie Glutamat, GABA, Serotonin, Dopamin und Noradrenalin reguliert. Diese Prozesse sind von dem Kalziumspiegel innerhalb und außerhalb der Zelle abhängig, welcher unter anderem von Vitamin D kontrolliert wird.



Hormonelle Störungen

Vitamin D hat auch einen Einfluss auf den **Hormonhaushalt**. Es animiert die Bildung von dem Hormon Estradiol. Dieses reguliert den weiblichen Zyklus, das Entstehen einer Schwangerschaft sowie die Entwicklung und das Wachstum des Embryos während der Schwangerschaft. Es reguliert die Speicherung von Fett und Wasser und den Knochenaufbau. Bei einem Mangel treten Symptome wie Hitzewallungen, Eierstockzysten, Schwangerschaftsabbrüche, Haarausfall, Hautprobleme und Osteoporose auf. Einige davon beobachtet man vor allem in den Wechseljahren, wenn die Estradiol Bildung reduziert ist.

Hautkrankheiten

Hautkrankheiten wie die Schuppenflechte (Psoriasis) und Neurodermitis verbessern sich im Sommer und durch Lichttherapie. Dies legt den Rückschluss nahe, dass auch die vermehrte Vitamin D-Bildung durch Licht an dem positiven Effekt beteiligt ist. Tatsächlich kann die orale Gabe von Vitamin D und die Applikation von Cremes auf die Haut die Symptome lindern. Außerdem hat Vitamin D auch einen schützenden Effekt auf die Knochen, die bei Psoriasis oft mitbetroffen sind.

Krebserkrankungen

In Studien wurde ein Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Versorgung und **Krebs** gefunden. Studiendaten zeigen, dass ein hoher 25-OH-VD Spiegel von 105 nmol/L die relative Häufigkeit von neu auftretenden Brust- und Darmkrebserkrankungen gegenüber einem 25-OH-VD Spiegel von 54 nmol/l um 25 % senkt. Eine andere Studie fand eine größere Überlebensrate bei Brust-, Dickdarm-, Lungen- und Pankreaskrebs, wenn zum Zeitpunkt der Diagnosenstellung eine ausreichende Vitamin D-Versorgung gegeben war.



Überdosierung von Vitamin D

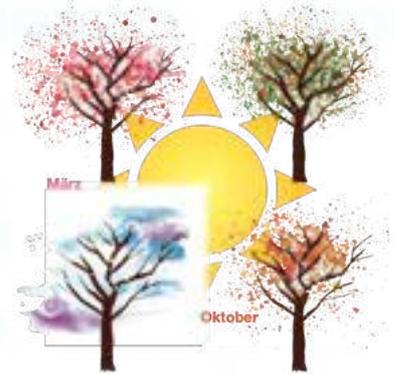
Aber nicht nur eine Unterversorgung, sondern auch eine Überdosierung von Vitamin D kann gesundheitliche Probleme hervorrufen. Bei Menschen mit zu hohem Vitamin D-Spiegel kann es zu Veränderungen im Kalziumspiegel kommen. Es können Probleme wie



Nierensteine, Herzrhythmusstörungen, Übelkeit, Appetitlosigkeit und Bauchkrämpfe auftreten. Eine Überwachung der Vitamin D-Versorgung im Körper ist deshalb von großer Bedeutung. Nahrungsergänzungsmittel sollten nur unter Kontrolle des Vitamin D-Blutspiegels eingenommen werden.

5. Epidemiologie

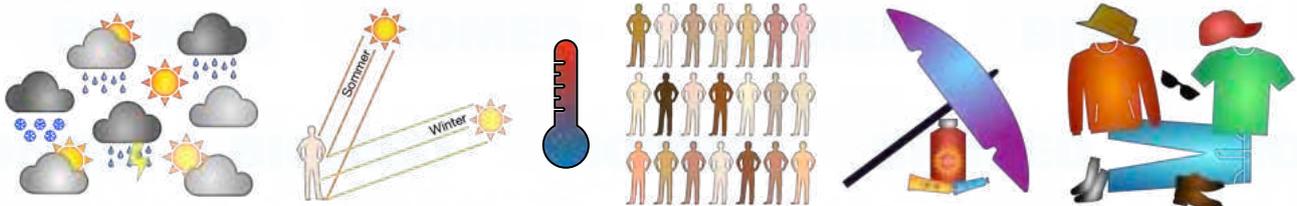
Die Synthese von Vitamin D mit Hilfe von Licht in der Haut funktioniert nur bei ganz bestimmten äußeren und individuellen Voraussetzung. Zu den äußeren Faktoren zählen die Jahreszeit, das Wetter, der Sonneneinfallswinkel, die Höhenlage sowie der Ozongehalt und der Verschmutzungsgrad der Luft. In Deutschland ist die Eigensynthese von Vitamin D mit Licht nur zwischen März und Oktober möglich.



Zu den individuellen Faktoren zählen die DHC-Konzentration in der Haut, Temperatur, Hauttyp, Lebensalter, Körpergewicht, Kleidungs- gewohnheiten und die Nutzung von Sonnenschutz. Dunkle Hauttypen und ein vermehrter Gebrauch von Sonnenschutzmitteln reduzieren die Vitamin D- Synthesefähigkeit. Die Überwachung des Vitamin D-Status sollte deshalb in die Empfehlungen für den Gebrauch von Sonnenschutzmittel mit aufgenommen werden.

Die DHC-Konzentration und folglich die Vitamin D-Synthesefähigkeit können auch zwischen verschiedenen Hautarealen eines Individuums schwanken.

Da all diese Voraussetzung nur selten den nötige Bedingungen entsprechen, ist es nicht verwunderlich, dass die Mehrheit der Menschen an Vitamin D-Mangel leidet.



Aus einer Datenerfassung des Robert Koch Instituts von 2016 geht hervor, dass 30,2 % von insgesamt 6.995 untersuchten Erwachsenen im Alter von 18 bis 79 Jahren an schwerem Vitamin D-Mangel (Serumkonzentration < 30 nmol/L) litten. Die Ergebnisse waren bei Männern und Frauen ähnlich. Bei Frauen nahm der Mangel mit steigendem Alter zu. Bei Männern wurden keine altersbedingten Unterschiede Gefunden. Der Grund dafür ist unbekannt.

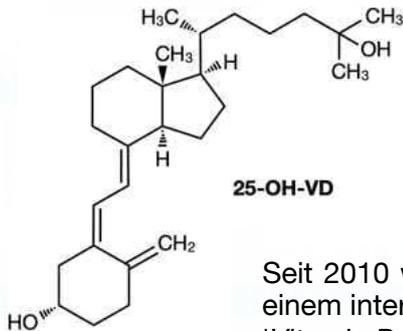
Die Aufteilung der Ergebnisse in verschiedene Jahreszeiten zeigte, dass der Vitamin D-Status stark von der Jahreszeit abhängig ist. Im Sommer wurde eine starke Vitamin D-Unterversorgung nur bei 8,3 % der untersuchten Personen festgestellt, im Herbst bei 19,3 %. Dagegen erhöhte sich der Mangel im Winter auf 52 % und im Frühling auf 38,4 %.

Es ist anzunehmen, dass die Tendenz der Vitamin D-Unterversorgung weiter zunimmt, weil wir immer weniger im Freien sind und wegen der zunehmenden starken Sonnenstrahlung immer mehr Sonnenschutzmittel verwenden. Das hemmt die Eigensynthese von Vitamin D in der Haut.

Diese Ergebnisse machen deutlich, wie wichtig regelmäßige Messungen des Vitamin D-Spiegels sind, insbesondere bei Risikopatienten.

6. Referenzbereiche und Empfehlungen

Je nach Alter, Wohnort und ethnischer Herkunft gelten Unterschiede für die Referenzwerte für die Vitamin D-Versorgung. In den meisten Ländern wird zur Bestimmung des Vitamin D-Status 25-OH-VD im Serum bestimmt.



Durch unterschiedliche Messverfahren, Geräte und Standards in verschiedenen Ländern können sich Schwankungen in den Werten ergeben. Je nach Standard und verwendetem Gerät definieren Labore meist eigene Referenzbereiche. Auch auf die Unterschiede bei den Einheiten muss geachtet werden. Meistens werden die Ergebnisse der Messwerte in nmol/L oder in ng/mL angegeben. Für die Umrechnung von nmol/L in ng/mL teilt man den Wert durch 2,5.

Seit 2010 wird unter der Leitung des *National Institute for Health* der USA an einem internationalen Standardisierungsprogramm, dem 'Vitamin D Standardization Program (VDSP)' gearbeitet.

2009 empfahl ein Expertengremium einen Zielwert von 76 - 100 nmol/L (30 - 40 ng/mL). Laut einer derzeitigen Studie, welche den Einfluss der Vitamin D-Versorgung auf die Inzidenz und Mortalität der gängigsten Todesursachen untersuchte, könnte die Lebenserwartung durch das Erreichen dieser Zielwerte um 2 Jahre verlängert werden. Die Kostenersparnis für die Gesundheitsversorgung in Deutschland könnte laut einer anderen Studie bis zu 37,5 Millionen Euro betragen.

2012 waren die Expertenmeinungen, die in dem Heft 'Vitamin D Update' veröffentlicht wurden, dass eine optimale Versorgung bei Serumwerten von 40 - 80 ng/mL 25-OH-VD vorliegt, eine Insuffizienz bei 10-39 ng/mL, ein Mangel ab unter 10 ng/mL und eine Toxizität ab 80 ng/mL.

Die vom Robert-Koch-Institut festgelegte Referenzbereiche seit 2019 sind wie folgt:

< 12 ng/mL	Mangelhafte Versorgung mit erhöhtem Risiko für Rachitis, Osteomalazie und Osteoporose
12 - 20 ng/mL	Suboptimale Versorgung mit möglichen Folgen für die Knochengesundheit
20 - 30 ng/mL	Ausreichende Versorgung im Hinblick auf die Knochengesundheit
30 - 50 ng/mL	Ausreichende Versorgung für Knochengesundheit ohne weiteren zusätzlichen Gesundheitsnutzen
> 50 ng/mL	Mögliche Überversorgung mit erhöhtem Risiko für Hyperkalzämie, Herzrhythmusstörungen und Nierensteine

Die deutsche Gesellschaft für Ernährung empfiehlt je nach Jahreszeit eine tägliche Sonnenexposition von 5 - 25 Minuten zwischen 12 und 15 Uhr. Zwischen 10 - 12 und 15 - 18 Uhr sollte die Dauer verdoppelt werden. Es ist zu beachten, dass die Eigensynthese von Vitamin D mit Hilfe von Licht nur zwischen März und Oktober möglich ist. In dieser Zeit sollte idealerweise genügend hoher Speicher für die restlichen Monate angelegt werden.



Es gibt zwei Formen der Nahrungsergänzung für Vitamin D: Vitamin D2 (Ergocalciferol) und Vitamin D3 (Cholecalciferol). Vitamin D2 ist die fettlösliche Vorstufe des aktiven Vitamin D und kommt in Pflanzen und Pilzen vor. Es ist für Menschen geeignet, die auf tierische Produkte verzichten möchten. Es kommt in der Nahrungsergänzung in Deutschland kaum vor da es weniger wirksam ist als Vitamin D3 und dementsprechend höher dosiert werden muss. In den meisten Ländern wird hauptsächlich Vitamin D3 verwendet, welches aus tierischem Wollwachs (Lanolin) gewonnen wird. In den folgenden Abschnitten ist diese Form gemeint, wenn von Vitamin D gesprochen wird.

Für die Nahrungszufuhr empfiehlt die deutsche Gesellschaft für Ernährung für Kinder ab einem Jahr 20 Mikrogramm Vitamin D pro Tag (800 i.E. = internationale Einheiten). Dabei geht man davon aus, dass die Zufuhr über die Nahrungssubstitution die einzige Quelle für Vitamin D ist und der Körper selbst gar kein Vitamin D produziert. Für Säuglinge unter einem Jahr wird eine Zufuhr von 10



Mikrogramm pro Tag empfohlen. Aus Studien geht hervor, dass ohne Supplementation in Deutschland nur ca. 1,3 bis 2,2 Mikrogramm Vitamin D aus der Nahrung aufgenommen werden. Jüngere Kinder nahmen hier weniger auf als ältere Erwachsene. Bei älteren Menschen ist eine Supplementation besonders wichtig, da die Fähigkeit zur Eigensynthese von Vitamin D reduziert ist und sie sich tendenziell weniger im Freien aufhalten.

Da Vitamin D ein fettlösliches Vitamin ist, sollte es immer zusammen mit einer fetthaltigen, am Besten der reichhaltigsten Mahlzeit des Tages, eingenommen werden. Mit der täglichen Einnahme kann man bessere Effekte erzielen als mit der wöchentlichen oder monatlichen Einnahme. Der Grund dafür ist, dass aktives Vitamin D seinen eigenen Abbau durch die Aktivierung von Enzymen, den Hydroxylasen, stimuliert. Bei hohen Dosen wird deshalb mehr Vitamin D abgebaut und es kommt zu starken Schwankungen in der Blutkonzentration.



Man sollte außerdem auf die Kombination mit anderen Mikronährstoffen und Medikamenten achten. Magnesium hilft dem Vitamin D, in die Zelle zu gelangen und dort seine biologische Wirkung zu entfalten. Wenn ein Magnesiummangel vorliegt, kann es sein, dass die gemessenen Werte für 25-OH-VD im Serum ausreichend hoch zu sein scheinen, aber nicht genügend biologisch aktives Calcitriol in den Zellen vorliegt. Ein ausreichend hoher Kalziumspiegel ist ebenfalls wichtig, damit Vitamin D seine Wirkung entfalten kann.

Vitamin K2 transportiert Kalzium zu Knochen und Zähnen und verhindert eine Ablagerung und Verkalkung in den Gefäßwänden. Eine dauerhafte Vitamin D-Zufuhr kann zu einem erhöhten Verbrauch von Vitamin K2 führen, was das Risiko für Nierensteine und Gewebsverkalkungen erhöhen kann. Um dem vorzubeugen wird die kombinierte Einnahme von Vitamin D mit Vitamin K empfohlen.

Anscheinend haben die Zusammensetzungen und Darreichungsformen der Präparate einen starken Einfluss darauf, ob das Vitamin im Körper aufgenommen und verstoffwechselt werden kann. Es ist auch möglich, dass genetische Faktoren und die Zusammensetzung der Darmflora den Stoffwechsel und die Aufnahme- und Speicherfähigkeit von Vitamin D im Körper beeinflussen.

Es gibt im Internet frei verfügbare Berechnungsmaschinen für die optimale Vitamin D-Supplementation. Hier wird anhand des Körpergewichts und des aktuell gemessenen Vitamin D-Spiegels die Tagesdosis bis zum Erreichen eines bestimmten Zielwertes berechnet. Ein Beispiel ist der Kalkulator von Nextvital:

<https://nextvital.de/pages/vitamin-d-rechner>

7. Methoden

Messmethoden

BIOMED Labordiagnostik hat verschiedene Messmethoden zur Bestimmung von 25-OH-VD verglichen. Es kamen drei verschiedene Messmethoden zum Einsatz:

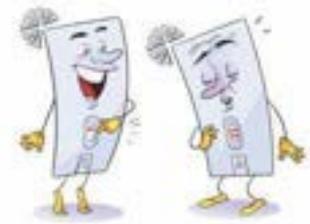
- Standardmethode eines Routinelabors:
Diese Methode basiert auf der immunologischen Elektrochemilumineszenz (ECL)-Technologie. Hierfür wurde das Elecsys®-System der Firma Roche verwendet.



- Point-of-Care (POC) Schnelltestgerät BIOSpeed:
Diese Methode basiert auf Immunfluoreszenz. Als Probenmaterial eignen sich je nach Test venöses Vollblut, Plasma oder Serum. Für wenige Parameter kann auch Kapillarblut verwendet werden. Für jeden Test gibt es einen speziellen Puffer und eine spezielle Testkassette. Die Probe wird mittels einer Laborpipette oder optional bei kapillarem Blut mit einem Probensammelröhrchen aufgenommen und mit dem Puffer gemischt. Dabei sind vorgegebene Mischzeiten einzuhalten. Anschließend wird das Proben-Puffergemisch auf die Testkassette aufgetragen und die Kassette in den BIOSpeed geschoben. Das Gerät erkennt mittels QR Code auf der Kassette automatisch, um welchen Parameter es sich handelt und wie lange die Inkubationszeit ist. Auf der Nitrozellulosemembran in der Testkassette befinden sich bewegliche Fluoreszenz-markierte Antikörper sowie immobilisierte Antikörper, die jeweils spezifisch an den gewünschten nachzuweisenden Parameter binden. Wird das Proben-Puffer-Gemisch auf die Testkassette aufgetragen, binden die fluoreszenzmarkierten Antikörper den jeweiligen Parameter spezifisch und werden durch weitere Bindung an die immobilisierten Antikörper in der Testlinienregion der Nitrozellulosemembran fixiert. Die Fluoreszenz wird durch LED angeregt und das von den fluoreszierenden Antikörpern emittierte Licht in ein elektrisches Signal umgewandelt. Die gemessene Signalstärke steht in direktem Zusammenhang mit der Menge an gebundenen Fluoreszenzfarbstoffmolekülen. Durch eine parameterspezifische Kalibrierung wird das Signal nach Ablauf der Inkubationszeit in den Messwert umgerechnet und auf dem BIOSpeed angezeigt. Für Vitamin D wird der Wert in der Einheit ng/mL angegeben. Als Probenmaterial wurde Serum verwendet. Mittlerweile ist der Test auch für die Messung von Vollblutproben erhältlich.



- Ein Schnelltest von Preventis, der mit Hilfe einer App auf dem Smartphone ausgelesen werden kann. Er basiert auf Lateral Flow Immunchromatographie. Für den Test wird mit einer Lanzette in die Fingerbeere gestochen. An die Einstichstelle wird ein Probensammelröhrchen (Kapillare) gehalten, das von selbst die benötigte Menge Kapillarblut einzieht. Das Sammelröhrchen wird auf ein kleines Gefäß mit Puffer aufgesteckt, die Probe wird mit dem Probenpuffer durch Schütteln gemischt. Das Proben-Puffergemisch wird durch Drücken auf die Testkassette getropft. In der Testkassette befinden sich immobilisierte Antikörper, die 25-OH-VD binden. Hier entsteht durch einen zweiten farbstoffmarkierten Antikörper gegen 25-OH-VD eine als Streifen sichtbare Anlagerung des 25-OH-VD auf dem Teststreifen. Nach 15 Minuten wird das Ergebnis in der Preventis App mit einer Smartphone-Kamera ausgelesen. Je intensiver der Streifen, desto höher der Messwert.

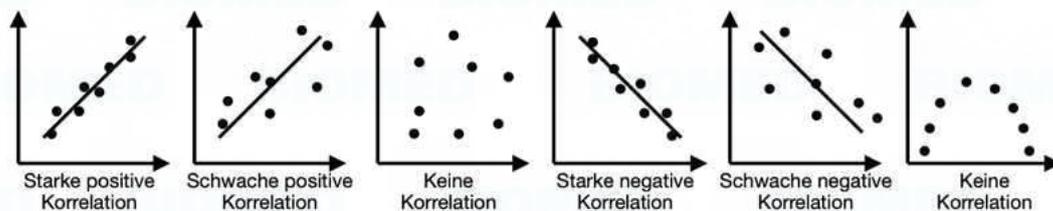


Statistische Methoden

Die Ergebnisse wurden mit den folgenden drei statistischen Methoden ausgewertet: Wilcoxon-Rangsummentest, Korrelationskoeffizient nach Pearson und Lins-Konkordanz-Korrelationskoeffizient.

Der Wilcoxon-Rangsummen-Test dient zum Vergleich zweier abhängiger Stichproben bezüglich ihrer zentralen Tendenz (Mediane). Für eine bestimmte Anzahl von Messungen ist hier jeweils ein kritischer Wert festgelegt der unterschritten werden muss um die Nullhypothese abzulehnen. Im Fall des Diagnostikvergleichs sind die Stichproben abhängig, weil sie von denselben Probanden stammen. Der Test gehört zu den nicht-parametrischen Methoden, d. h. er fordert keine Normalverteilung der Daten. Beim Vergleich von zwei Diagnostikmethoden kann man aus dem Test schließen, ob die Differenzen zwischen zwei Messungen zufällig ist oder auf eine systematische Tendenz hinweisen. Man berechnet den Rang der Differenzen und die Summen von positiven und negativen Rängen. Wenn die kleinere der zwei Summen größer ist als der kritische Wert, bedeutet das, dass die Differenzen zufällig entstanden sind.

Der Pearson-Korrelationskoeffizient zeigt, wie gut das Verhältnis zwischen Probanden bei beiden Methoden übereinstimmt. Ein Wert unter 0,50 bedeutet eine schwache, zwischen 0,50 und 0,75 mäßige, über 0,75 gute und über 0,90 sehr gute Gleichheit.



Der Lins-Konkordanz-Korrelationskoeffizient ist ein statistisches Maß zur Beurteilung der Stärke der Übereinstimmung zweier Messmethoden. Er spiegelt sowohl wider, wie gut das Verhältnis zwischen Probanden übereinstimmt, als auch wie stark die Werte sich unterscheiden. Bei jeder Probe ist die Abweichung = $\text{Abs}(x-y)/x$ (x und y sind Messungen zwei Methoden, x – Standardmethode, y – die neue Methode). Werte unter 0,65 bedeuten schwache Übereinstimmung zweier Methoden, zwischen 0,65 und 0,80 mäßige, über 0,80 substantielle oder gute Übereinstimmung, über 0,90 sehr gute Übereinstimmung.

Ergebnisse

Vergleich immunologische Elektrochemilumineszenz und Point-of-Care Schnelltestgerät bei übereinstimmenden Probanden

In der ersten Untersuchung wurden 11 verschiedene Patientenproben mit einer immunologischen Standardmethode (im Elecsys® Analysegerät von Roche) und auf dem POC-Gerät BIOspeed von Biomed gemessen und die Ergebnisse verglichen (Abb. 1).

Der Wilcoxon-Rangsummen-Test ergab einen Testwert von 18,5. Für 11 Probanden ergibt sich aus der Testtabelle ein kritischer Wert von 10 (für n-1, wo n=11). Das deutet darauf hin, dass die Differenzen zufällig entstanden sind.

Der Pearson-Korrelationskoeffizient und der Lins-Konkordanz-Korrelationskoeffizient lagen beide bei 0,96, was einer sehr guten Übereinstimmung der Werte zwischen den Probanden und der Werte unter sich entspricht. Die Abweichung betrug durchschnittlich 16,6 %.

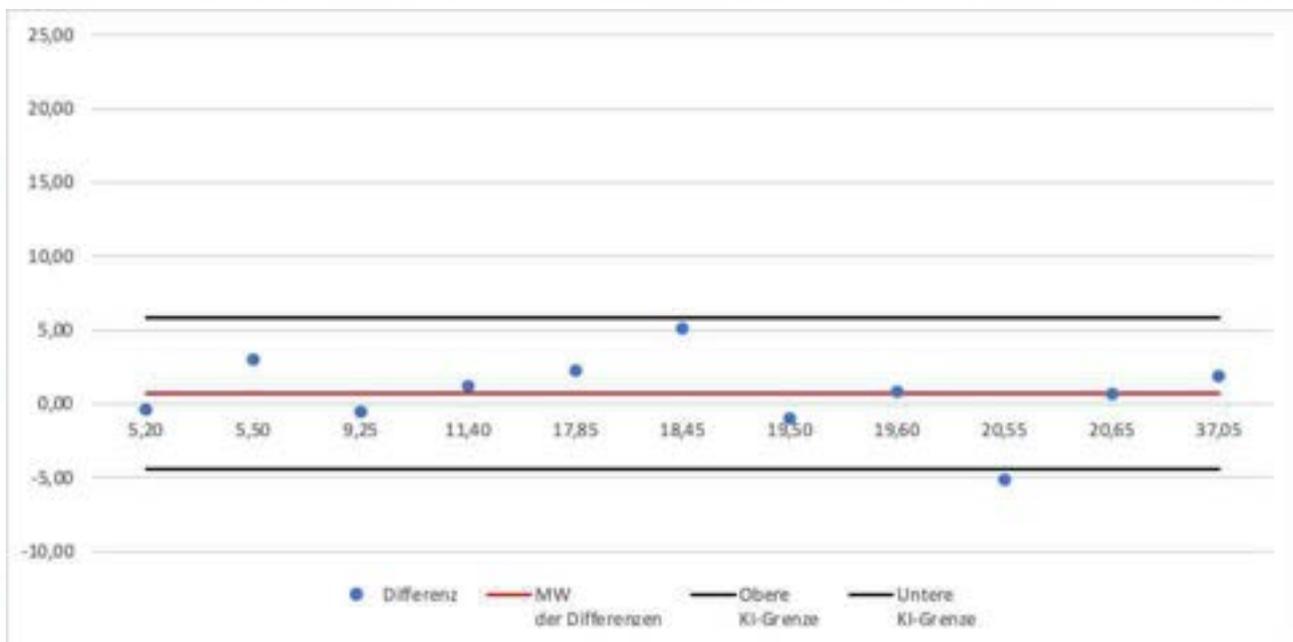


Abbildung 1: Statistische Auswertung Vergleiche BIOspeed und Elecsys®

Die rote Linie zeigt den Mittelwert der Differenzen der Messwerte beider Methoden. Die blauen Punkte zeigen die Differenz der Messergebnisse mit dem Point-of-Care Schnelltestgerät BIOspeed zu den Messergebnissen mit dem Elecsys® Analysegerät von Roche. Die schwarzen Linien zeigen die Konfidenzintervalle.

Vergleich Schnelltest mit Smartphone-App und Point-of-Care Schnelltestgerät bei übereinstimmenden Probanden

Es wurden 25-OH-VD Werte in 19 Probanden mittels dem POC-Gerät BIOspeed und dem Schnelltest von Preventis bestimmt (Abb. 2).

Der Wilcoxon-Rangsummen-Test ergab einen Testwert von 0 bei einem kritischen Wert von 46, was darauf hindeutet, dass die Differenzen nicht zufällig entstanden sind. Die mit dem POC-Gerät BIOspeed von Biomed gemessenen Werte zeigen eine Tendenz dazu, höher zu sein, als die mit dem Schnelltest von Preventis gemessenen.

Der Pearson-Korrelationskoeffizient lag bei 0,97 und der Lins-Konkordanz-Korrelationskoeffizient bei 0,96 was einer sehr guten Übereinstimmung der Werte zwischen den Probanden und der Werte unter sich entspricht. Die Abweichung betrug durchschnittlich 63,9 %.

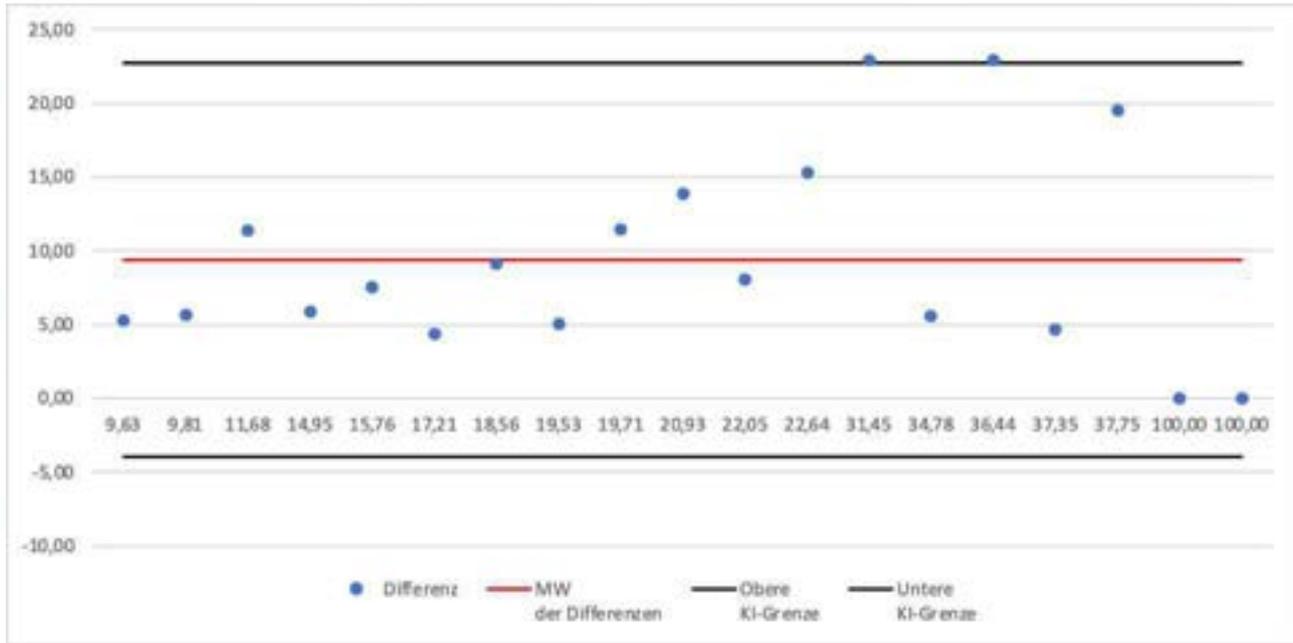


Abbildung 2: Statistische Auswertung Vergleiche BIOSpeed und Preventis

Die rote Linie zeigt den Mittelwert der Differenzen der Messwerte beider Methoden. Die blauen Punkte zeigen die Differenz der Messergebnisse mit dem Point-of-Care Schnelltestgerät BIOSpeed zu den Messergebnissen mit dem Schnelltest von Preventis. Die schwarzen Linien zeigen die Konfidenzintervalle.

Vergleich Schnelltest mit Smartphone-App und Point-of-Care Schnelltestgerät bei wiederholten Messungen an 3 Probanden

Bei drei verschiedenen Probanden (P1, P2, P3) wurden jeweils fünf mal hintereinander die 25-OH-VD-Werte mit dem Schnelltest von Preventis in Kapillarblut und mit dem POC-Gerät BIOSpeed von Biomed in Serum gemessen.

Die Ergebnisse der Messungen mit dem Schnelltest von Preventis sind in Abbildung 3 dargestellt. Der Mittelwert für Proband 1 (P1) war 30,2, die gemessenen Werte lagen zwischen 19,0 und 37,0 ng/mL. Die Standardabweichung war 7,1 und der Variationskoeffizient 24 %. Für Proband 2 (P2) wurden Werte zwischen 27,0 und 54,0 ng/mL erhalten. Der Mittelwert lag bei 37,4, die Standardabweichung bei 10,5 und der Variationskoeffizient bei 28 %. Bei Proband 3 (P3) war der Mittelwert 60,8 ng/mL mit einer Standardabweichung von 9,4 und einem Variationskoeffizienten von 15 %. Die Messwerte lagen zwischen 52,0 und 76,0 ng/mL.

Die Ergebnisse der Messung POC-Gerät BIOSpeed von Biomed sind in Abbildung 4 dargestellt. Bei Proband 1 (P1) lagen die Messwerte zwischen 39,7 und 46,5 ng/mL mit einem Mittelwert von 42,9 ng/mL, einer Standardabweichung von 3,5 und einem Variationskoeffizienten von 8 %. Für Proband 2 (P2) lag der Mittelwert bei 45,0 ng/mL bei Messwerten von 41,7 bis 49,9 ng/mL, einer Standardabweichung von 3,1 und einem Variationskoeffizienten von 7 %. Bei Proband 3 (P3) war der Mittelwert 78,7 ng/mL, die Standardabweichung 3,4 und der Variationskoeffizient 4 %. Die Messwerte ergaben 72,9 bis 80,8 ng/mL.

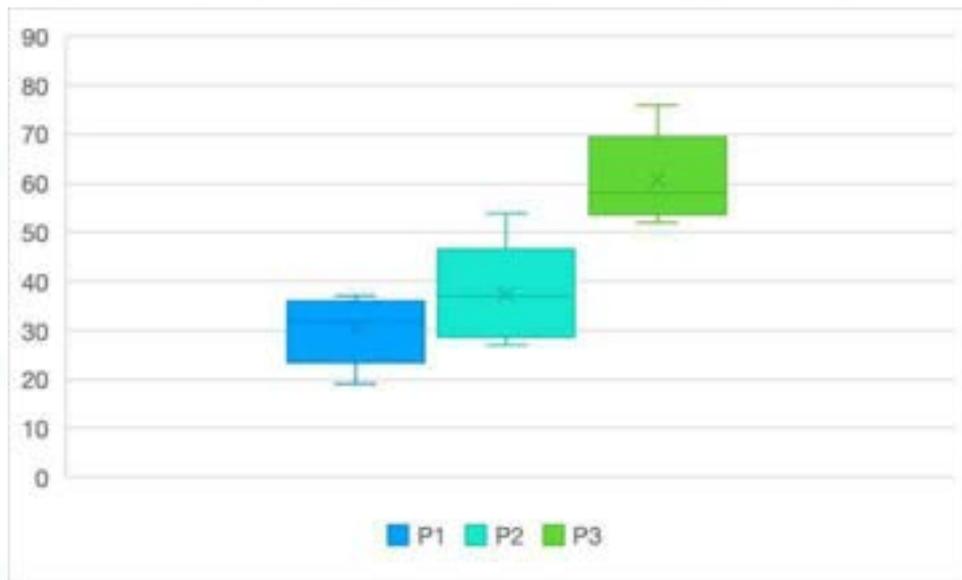


Abbildung 3: Ergebnisse für wiederholte Messungen mit dem Schnelltest von Preventis

Eine Farbe stellt jeweils die 25-OH-VD Werte in ng/mL für wiederholten Messungen im Kapillarblut in einem Probanden dar. Das Kreuz in der Mitte zeigt den Mittelwert an. Die oberen und unteren Balken zeigen den jeweils größten und kleinsten gemessenen Wert an. P1: Proband 1, P2: Proband 2, P3: Proband 3.

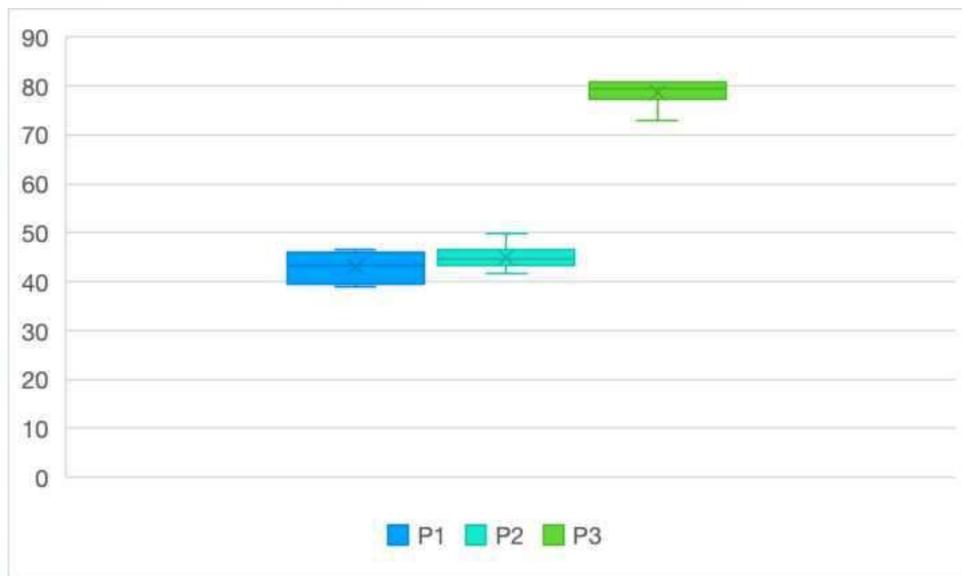


Abbildung 4: Ergebnisse für wiederholte Messungen mit dem BIOSpeed

Eine Farbe stellt jeweils die 25-OH-VD Werte in ng/mL für wiederholten Messungen im Serum in einem Probanden dar. Das Kreuz in der Mitte zeigt den Mittelwert an. Die oberen und unteren Balken zeigen den jeweils größten und kleinsten gemessenen Wert an. P1: Proband 1, P2: Proband 2, P3: Proband 3.

Im Vergleich zu den mit dem Schnelltest von Preventis ermittelten Messwerten schwanken die Werte, die mit dem POC-Gerät BIOSpeed von Biomed ermittelt wurden, deutlich weniger.

Diskussion

Werden die Messergebnisse zwischen mit dem POC-Gerät BIOSpeed von Biomed und der Standardmethode von Roche von denselben Proben verglichen, kann eine ziemlich gute Übereinstimmung erkannt werden. Dagegen unterscheiden sich die Ergebnisse mit dem Schnelltest von Preventis und dem POC-Gerät BIOSpeed von Biomed stark. Da davon ausgegangen werden kann, dass die Roche Methode als derzeitiger Goldstandard den genauesten Wert liefert und das POC-Gerät diese Werte gut reproduziert, kann es als ein geeignetes Messverfahren betrachtet werden, das zuverlässige Ergebnisse liefert.

Die Messergebnisse mit dem Schnelltest von Preventis weichen von denen mit dem POC-Gerät BIOSpeed von Biomed deutlich ab, wobei die mit dem POC-Gerät BIOSpeed ermittelten Werte tendenziell höher liegen. Interessant wäre ein Vergleich des Messverfahrens im Schnelltest von Preventis mit der Smartphone-App mit dem Standardverfahren von Roche. Damit könnte eine genauere Aussage über die Zuverlässigkeit der Messwerte getroffen werden.

Werden die Schwankungen der Messwerte von Proben derselben Person verglichen, zeigt der Schnelltest von Preventis stärkere Schwankungen als der Test im POC-Gerät BIOSpeed. Der Grund hierfür könnten Unterschiede im Lichteinfall sein, die das Messergebnis beeinflussen. Die Testkassette von Preventis ist im Gegensatz zu den Testkassetten im POC-Gerät BIOSpeed nicht durch die Auswertung in einem Gerät von äußeren Einflussfaktoren abgeschirmt. Eine weitere mögliche Ursache könnte auch darin liegen, dass mit Hilfe eines Probensammelröhrchen das Blutvolumen nicht so exakt bestimmt werden kann wie mit einer Laborpipette. Oft ist es schwierig, das Sammelröhrchen komplett zu befüllen, insbesondere, wenn dem Finger nur wenig Blut entnommen werden kann und die Gerinnung schnell einsetzt. Das ‚Tropfen‘ auf die Testkassette ist ein weiterer Einflussfaktor. Wird weniger stark gedrückt, kann der Tropfen kleiner sein als bei stärkerem Druck. Außerdem können sich in dem Tropfen Luftblasen bilden und das Blutvolumen verringern. Dadurch kann es zu Schwankungen in den Ergebnissen kommen.

Allgemein kann gesagt werden, dass das POC-Gerät für die Messung von 25-OH-VD dem Test mit Smartphone ohne POC-Gerät vorzuziehen ist. Bei der Anwendung von frei verkäuflichen Schnelltests ohne Gerät durch Laien ist daher Vorsicht geboten. Es kann zu falschen Messergebnissen kommen. Zudem kommt es bei vielen privaten Anwendern zu einer falschen Interpretation des Ergebnisses und zu einer unangemessenen Vitamin D-Supplementation. Da eine unpassende Supplementation von Vitamin D gefährlich sein kann, sollten deshalb die Werte immer durch medizinisches Fachpersonal und mittels eines medizinischen Analysegerätes gemessen werden.

Um die Genauigkeit der Messwerte von POC-Geräten in größerem Maßstab vergleichen zu können, sind Ringversuche nötig. Hierbei sollten idealerweise einheitliche Proben in verschiedenen Laboren gemessen und anschließend die Messwerte verglichen werden.

Literatur

Evira Bierbach - Naturheilpraxis Heute, 6. Auflage

Nicole Manche - Biologie, Anatomie, Physiologie, 8. Auflage

Vitamin D Update 2012 - Jörg Reichrath, Bodo Lehmann, Jörg Spitz

https://www.imd-berlin.de/fileadmin/user_upload/Diag_Info/274_Vitamin_D.pdf

<https://flexikon.doccheck.com/de/Calciferol>

<https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=ergocalciferol>

https://edoc.ub.uni-muenchen.de/1575/1/Zeitz_Ute.pdf Doktorarbeit Geschichte!

https://www.uni-luebeck.de/fileadmin/uzl_veranstaltungen/Uni_im_Dialog/Poster_2012/Kramer_et_al_Vitamin_D_2008-2010_DGIM_2012.pdf

https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/FactSheets/JoHM_2016_02_ernaehrung4.pdf?__blob=publicationFile

<https://www.deutschesgesundheitsportal.de/2023/04/12/vitamin-d-auf-grundversorgung-achten/>

<https://www.sysmex.de/akademie/xtra/unser-kundenmagazin/covid-19/vitamin-d-gegen-corona.html>

<https://www.asklepios.com/presse/presse-mitteilungen/bad-wildungen/vitamin-d~ref=9837f0e0-92c9-4366-8b73-8a9d34d1b632~>

<https://www.alta-klinik.de/ratgeber/vitamin-d/vitamin-d-depressionen/>

<https://www.zentrum-der-gesundheit.de/krankheiten/hauterkrankungen/psoriasis-uebersicht/psoriasis-vitamine>

<https://gesund.bund.de/vitamin-d-mangel#vorbeugung>

https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/Vitamin_D_FAQ-Liste.html

<https://hevert.com/de/de/magazin/besser-wirksam-vitamin-d-taeglich-einnehmen#:~:text=Ein Vitamin D-Mangel ist,monatlichen hochdosierten Gabe überlegen ist.>

<https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=ergocalciferol>

<https://datatab.de/tutorial/wilcoxon-test>

Herausgegeben am: 01.03.2025

Herausgeber:

BIOMED Labordiagnostik GmbH
Bruckmannring 32
D-85764 Oberschleißheim

Phone: + 49 89 315 700 0
Fax: + 49 89 315 700 15

Mail: info@biomed.de
Web: www.biomed.de

