

Aus dem Robert Koch-Institut in Kooperation mit der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Vitamin-D-Versorgung in Deutschland –
Aktuelle Prävalenzen, gesundheitliche Auswirkungen
und Effekte einer Messmethodenstandardisierung**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Martina Rabenberg

aus Leer (Ostfriesland)

Datum der Promotion: 23.06.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
Abstrakt	4
Abstract	5
1. Einleitung	6
2. Datengrundlage und Methodik	9
2.1 Studiendesign und -population.....	9
2.2 Erhebungsmethoden und Labordiagnostik.....	9
2.2.1 Bewertung des Vitamin-D-Status.....	10
2.3 Messinstrumente, Einflussfaktoren und statistische Analysen	11
3. Ergebnisse	12
4. Diskussion	14
4.1 Studienlimitationen	20
4.2 Resümee und Implikationen für Public Health	20
5. Literaturverzeichnis	23
I. Eidesstattliche Versicherung	28
II. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen	29
III. Ausgewählte Publikationen	30
Vitamin D status among adults in Germany – Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1).....	30
Association between vitamin D and depressive symptoms varies by season: Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1).....	45
Implications of standardization of serum 25-hydroxyvitamin D data for the evaluation of vitamin D status in Germany, including a temporal analysis.....	52
IV. Lebenslauf	66
V. Komplette Publikationsliste	67
VI. Danksagung	70

Abkürzungsverzeichnis

25(OH)D	25-Hydroxyvitamin D
BGS98	Bundes-Gesundheitssurvey 1998
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
d. h.	das heißt
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Auflage
EU	Europäische Union
IOM	Institute of Medicine
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LC-MS/MS	Flüssigkeitschromatografie-Tandem-Massenspektrometrie
ODIN	Food-based solutions for optimal vitamin D nutrition and health through the life cycle
PHQ-9	9-Item-Depressionsmodul des Patient Health Questionnaire
RCT	Randomised controlled trial/randomisierte kontrollierte Studie
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Reference Measurement Procedure
UV-B-Strahlung	Ultraviolett-B-Strahlung
VDSP	Vitamin D Standardization Program
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel

Abstrakt

Einleitung: In verschiedenen Bevölkerungen weltweit wurde ein unzureichender Vitamin-D-Status beobachtet. Gleichzeitig wurde neben gut belegten Auswirkungen von Vitamin D auf die Knochengesundheit über Korrelationen mit nicht-skelettalen Erkrankungen berichtet. Die Bewertung des Vitamin-D-Status ist von der validen Messung von 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D) abhängig. Um 25(OH)D-Serumwerte international vergleichbar zu machen, wird die Standardisierung der Messmethoden angestrebt. In der vorliegenden Dissertation wurde die aktuelle Vitamin-D-Versorgung Erwachsener in Deutschland sowie mögliche Determinanten untersucht. Darüber hinaus wurde der Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und einer depressiven Symptomatik einschließlich eines möglichen Einflusses der Jahreszeit analysiert. Weitere Auswertungen befassen sich mit den Effekten einer Messmethodenstandardisierung auf die Bewertung des Vitamin-D-Status in bevölkerungsrepräsentativen Gesundheitssurveys.

Methodik: Anhand von Daten der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1, 2008 – 2011) wurde der aktuelle Vitamin-D-Status (gemessen über 25(OH)D im Blutserum) der 18- bis 79-jährigen Erwachsenenbevölkerung untersucht. Die Ableitung zugehöriger Determinanten erfolgte mit linearen Regressionen. Ebenfalls auf der Basis von DEGS1-Daten wurde der Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und einer depressiven Symptomatik bivariat und mit multivariablen Regressionen stratifiziert nach Sommer- und Winterhalbjahr analysiert. Zur Einschätzung des Effektes der Messmethodenstandardisierung wurden 25(OH)D-Serumwerte aus DEGS1, dem Bundes-Gesundheitssurvey 1998 (BGS98, 1997 – 1999) und der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS-Basiserhebung, 2003 – 2006) retrospektiv standardisiert und den ursprünglich gemessenen Serumwerten gegenübergestellt.

Ergebnisse: Mehr als die Hälfte der Erwachsenen hat 25(OH)D-Serumwerte <50 nmol/l und damit keinen ausreichenden Vitamin-D-Status. Zu dieser Versorgungslage können veränderbare und unveränderbare Determinanten beigetragen haben, beispielsweise ein hoher Body-Mass-Index oder die geografische Lage des Wohnorts. Ein niedriger Vitamin-D-Status ist bei Erwachsenen mit einer depressiven Symptomatik assoziiert. Die Beziehung wird von der Jahreszeit beeinflusst und besteht für das Sommer-, jedoch nicht für das Winterhalbjahr. Die Standardisierung führte zu deutlichen Effekten hinsichtlich der Bewertung des Vitamin-D-Status der Bevölkerung. So reduzierte sich beispielsweise der Anteil an Personen, die mangelhaft versorgt waren (d.h. 25(OH)D-Serumwerte <30 nmol/l aufwiesen), von 30,2 % auf 15,2 % in DEGS1, von 23,7 % auf 15,5 % im BGS98 und von 27,0 % auf 12,5 % in KiGGS.

Schlussfolgerung: Die Vitamin-D-Versorgung der Bevölkerung stellt sich auch nach einer retrospektiven Standardisierung von 25(OH)D-Serumwerten nicht als optimal dar. Der Vitamin-D-Status sollte daher hinsichtlich der Prävention von knochenbezogenen Krankheiten sowie möglicherweise nicht-skelettalen Erkrankungen (z.B. Depressionen) verbessert werden. Die Standardisierung hat einen wesentlichen Einfluss auf die Bewertung des Vitamin-D-Status. Bis zur ihrer Etablierung sollten sich Akteure, die mit der Messung, Bewertung und Interpretation von 25(OH)D-Serumwerten befasst sind, der aktuellen Limitationen bewusst sein.

Abstract

Introduction: Insufficient vitamin D levels have been observed in various populations worldwide. Besides the effects of vitamin D on bone health, correlations with non-skeletal diseases have also been reported. Evaluation of vitamin D status depends on the valid measurement of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D). For 25(OH)D values to be comparable globally, standardisation of laboratory assays has been proposed. In this dissertation, the current vitamin D status of adults in Germany and its possible determinants are analysed. Moreover, the association between vitamin D and depressive symptoms including a possible influence of the season is examined. An additional analysis focuses on the impact of standardisation on the evaluation of vitamin D status in representative population-based samples.

Methods: Based on data from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1, 2008-2011), vitamin D status (using 25(OH)D in blood serum) of adults aged 18 to 79 years was examined. Determinants were analysed using linear regression. Also based on DEGS1 data, the association between vitamin D status and depressive symptoms was analysed stratified by summer and winter half-year using bivariate analysis and multivariable regressions. To assess the impact of the standardisation, 25(OH)D values from DEGS1, the German National Health Interview and Examination Survey 1998 (GNHIES98, 1997-1999) and the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS baseline study, 2003-2006) were standardised retrospectively and compared with the originally measured values.

Results: More than half of the adults had 25(OH)D values <50 nmol/l and therefore no sufficient vitamin D status. Modifiable and non-modifiable determinants may have contributed to this finding, such as a high body mass index or the geographical location of residence. A low vitamin D status was associated with depressive symptoms in the summer but not in the winter half-year. Standardisation resulted in significant effects on the evaluation of vitamin D status. The proportion of participants with a deficient status (25(OH)D values <30 nmol/l), for example, decreased from 30.2% to 15.2% in DEGS1, from 23.7% to 15.5% in BGS98 and from 27.0% to 12.5% in KiGGS.

Conclusion: Even after retrospective standardisation, 25(OH)D values of the population are not optimal. Regarding the prevention of bone-related and possibly non-skeletal diseases (e.g. depression), Vitamin D status should be improved. Standardisation has a substantial impact on the evaluation of vitamin D status. Thus, until it is common practice, persons involved in the measurement, evaluation and interpretation of 25(OH)D should be aware of the current limitations.

1. Einleitung

Vitamin D ist in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus von Wissenschaft, Medien und der Allgemeinbevölkerung gerückt. Dies ist zum einen darauf zurückzuführen, dass in verschiedenen Bevölkerungen weltweit ein unzureichender Vitamin-D-Status beobachtet wurde [1]. Zum anderen wurden neben den bekannten und gut belegten Auswirkungen von Vitamin D auf die Knochengesundheit in einer Vielzahl von Beobachtungsstudien Korrelationen mit nicht-skelettalen Erkrankungen berichtet. Zu diesen gehören beispielsweise Bluthochdruck, Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskuläre und Krebserkrankungen [2-4]. Dies ließ die Vermutung zu, dass neue Präventions- beziehungsweise Therapiemöglichkeiten im Bereich chronischer Erkrankungen erschlossen werden könnten. Auch wenn bislang keine Evidenz für kausale Beziehungen vorliegt [2-5], stieg das Interesse an Vitamin D damit deutlich an. Gleichzeitig erhöhte sich die Nachfrage nach Vitamin-D-Messungen im Blut. Die Bestimmung des Vitamin-D-Status ist jedoch stark methoden- und laborabhängig, weshalb seit einigen Jahren die Standardisierung der Messmethoden angestrebt wird.

Vor dem Hintergrund der aktuellen Entwicklungen soll im Rahmen der vorliegenden kumulativen Dissertation die Situation für Deutschland anhand von drei Publikationen dargestellt werden. Im Folgenden werden zunächst die Grundlagen des Vitamin-D-Stoffwechsels dargestellt und darauf aufbauend die Fragestellungen der Publikationen entwickelt. Im Anschluss werden die für die Publikationen genutzten Daten und Methoden skizziert und die zentralen Ergebnisse zusammengefasst. Abschließend folgt die Diskussion der Ergebnisse, einschließlich eines Resümees mit Implikationen für Public Health.

Vitamin D ist der übergeordnete Begriff für eine Gruppe fettlöslicher Vitamine, den Calciferolen. Zu den wichtigsten Formen gehören Vitamin D₂ (Ergocalciferol) und Vitamin D₃ (Cholecalciferol) [6]. Vitamin D₂ kann dem Körper über pflanzliche, Vitamin D₃ über tierische Lebensmittel zugeführt werden. Insgesamt trägt die Ernährung mit einem geschätzten Anteil von circa 10 % bis 20 % jedoch nur relativ wenig zur Vitamin-D-Versorgung bei [6]. 80 % bis 90 % des Vitamins bildet der Körper in Form von Vitamin D₃ über die sogenannte Eigensynthese selbst. Hierbei wird eine in der Haut gelagerte Vorstufe des Vitamins (7-Dehydro-Cholesterol) mithilfe von Sonnenlicht, genauer Ultraviolett-B-Strahlung (UV-B-Strahlung), umgewandelt [6]. Vitamin D₂ und D₃ sind bei der Aufnahme in den Körper stoffwechsel-inaktiv und müssen über zwei Schritte aktiviert werden. Beide Formen werden hierfür zunächst an die Transportproteine Vitamin-D-Bindungsprotein und Albumin gebunden und zur Leber befördert [6]. Dabei entsteht durch einen ersten Stoffwechselschritt Calcidiol (25-Hydroxyvitamin D, 25(OH)D). Anschließend wird Calcidiol zu den Nieren transportiert und unter Einfluss des Enzyms 1 α -hydroxylase in Calcitriol (1,25-Dihydroxyvitamin D) umgewandelt, wodurch es aktiviert wird [6]. Das Vitamin, das in seiner Wirkung nun einem Steroidhormon gleicht, übernimmt im Körper verschiedene Funktionen, die über Vitamin-D-Rezeptoren gesteuert werden [6]. Die bekannteste Funktion stellt die Regulierung des Calcium- und Phosphatstoffwechsels dar. Außerdem fördert Vitamin D die Aufnahme von Calcium und Phosphat aus dem Darm sowie ihren Einbau in den Knochen. Es nimmt damit eine Schlüsselrolle bei der Knochenmineralisierung ein. Ein schwerer und lang anhaltender Mangel kann daher bedeutsame Auswirkungen auf die Knochengesundheit haben. Die gravierendste Folge stellt die Entkalkung und letztendlich die Erweichung der Knochen dar. Bei Säuglingen und Kindern kann dies zum Krankheitsbild der Rachitis, bei Erwachsenen zu

Osteomalazie führen. Darüber hinaus kann ein Vitamin-D-Mangel im höheren Lebensalter zu Osteoporose beitragen [6].

Stark gefährdet für einen schweren und lang anhaltenden Vitamin-D-Mangel sind unter anderem Personen, die sich selten im Freien aufhalten (können), beispielsweise aufgrund von Immobilität oder Pflegebedürftigkeit, sowie Säuglinge, die keiner direkten Sonnenstrahlung ausgesetzt werden sollten [7]. Auch Personen, die aus religiösen oder kulturellen Gründen nur mit bedeckter Haut ins Freie gehen, und Menschen mit dunklerer Hautfarbe stehen unter Risiko. Letzteres ist auf den höheren Melanin Gehalt der Haut zurückzuführen [7]. Um eine ausreichende Menge an Vitamin D produzieren zu können, wird daher eine längere Sonnenexposition beziehungsweise eine höhere UV-B-Intensität benötigt, die hierzulande nur schwer zu erreichen ist.

In den vergangenen Jahren zeigte sich, dass in Deutschland nicht nur umschriebene Risikogruppen, sondern ein Großteil der Bevölkerung zwischen 1 und 79 Jahren unzureichend mit Vitamin D versorgt ist [8, 9]. Um einer unzureichenden Versorgungslage entgegenwirken zu können, ist eine kontinuierliche Beobachtung des Vitamin-D-Status der Bevölkerung und seiner Einflussfaktoren, sogenannter Determinanten, notwendig. Die Überwachung der Versorgungslage trägt dazu bei, relevante Entwicklungen frühzeitig zu erkennen und bei Bedarf Präventionsmaßnahmen entwickeln, evaluieren und anpassen zu können [10].

Die Erfassung des Vitamin-D-Status (gemessen über 25(OH)D im Blutserum) und seiner Determinanten ist über bevölkerungsrepräsentative Gesundheitssurveys möglich, die das Robert Koch-Institut im Rahmen eines nationalen Gesundheitsmonitorings regelmäßig durchführt. Zu diesen gehören der Bundes-Gesundheitssurvey 1998 (BGS98, 1997 – 1999) [11], die Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS-Basiserhebung, 2003 – 2006) [12] sowie die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1, 2008 – 2011) [13]. Die Grundlage der ersten Publikation bilden die Daten von DEGS1. Die Fragestellungen, die hiermit beantwortet werden sollen, lauten:

1. Wie ist der aktuelle Vitamin-D-Status bei Erwachsenen in Deutschland? Was sind Determinanten des Vitamin-D-Status?

Der Fokus der bisher durchgeführten Analysen zum Zusammenhang zwischen Vitamin D und nicht-skelettalen Erkrankungen lag weltweit auf körperlichen, seltener auf psychischen Outcomes. Dabei lassen verschiedene Hinweise darauf schließen, dass Vitamin D auch bei psychischen Störungen eine Rolle spielen könnte – beispielsweise bei Depressionen [14, 15]. Die Ursachen von Depressionen sind multifaktoriell und noch nicht gänzlich erforscht. Sie umfassen psychosoziale Faktoren, neurobiologische Einflüsse und körperliche Erkrankungen [16]. Ein neurobiologisches Erklärungsmodell zur Entstehung einer Depression ist die Monoamin-Mangel-Hypothese, welche darauf beruht, dass verschiedene Auslöser zu einem Defizit an Serotonin und/oder Noradrenalin im Gehirn führen. Hierbei könnte auch Vitamin D eine Rolle spielen, da es an der Expression der beiden Monoamine beteiligt ist [16]. Weiterführend wurden Vitamin-D-Rezeptoren sowie das Enzym 1 α -hydroxylase, das für die Überführung von 25(OH)D in seine aktive Form benötigt wird, in Bereichen des Gehirns entdeckt, die zur Stimmungsregulation beitragen (z. B. Hippocampus, Hypothalamus und präfrontaler Cortex) [17]. Ein weiteres Indiz ist

ein jahreszeitliches Muster, das nicht nur beim Vitamin-D-Status, sondern ebenfalls bei Prävalenz und Verlauf von Depressionen beobachtet werden kann. So tritt die saisonal-affektive Störung überwiegend in den Wintermonaten (sogenannte „Winterdepression“) auf, einer Zeit, in der typischerweise die geringsten 25(OH)D-Serumwerte gemessen werden. Obwohl depressive Symptome und niedrige Serumwerte häufig zur gleichen Zeit auftreten, haben bislang nur wenige Studien den Einfluss der Jahreszeit auf diesen Zusammenhang untersucht [18-22].

In Deutschland wurde auf Bevölkerungsebene bisher weder die allgemeine Assoziation zwischen Vitamin D und depressiven Symptomen, noch ein möglicher Einfluss der Jahreszeit analysiert. Vor dem Hintergrund, dass Depressionen zu den häufigsten psychischen Störungen in Deutschland gehören und als Ursache für krankheitsbedingte Einschränkungen, Verlust von Lebensqualität, Arbeitsunfähigkeit, Rehabilitationsmaßnahmen sowie Berentung eine zunehmende Bedeutung erfahren, ist dies jedoch von hoher Public-Health-Relevanz [23]. Da die Datenbasis von DEGS1 neben Auskünften zum Versorgungsstatus mit Vitamin D ebenfalls die Untersuchung von Zusammenhängen mit einer depressiven Symptomatik ermöglicht, lauten die Fragestellungen der zweiten Publikation der Dissertation:

2. Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und einer depressiven Symptomatik bei Erwachsenen in Deutschland? Spielt die Jahreszeit hierbei eine Rolle?

Das erhöhte Interesse an Vitamin D in Forschung und Bevölkerung führte in den vergangenen Jahren zu einer deutlichen Zunahme von Vitamin-D-Bestimmungen im Blut [24, 25]. Der hohe Bedarf führte weltweit in den meisten Laboren zu einem Wechsel von der bis dato am häufigsten angewendeten, international gut vergleichbaren, aber aufwendigen Radioimmunoassay-Methode zu automatisierten Methoden wie chromatografischen Verfahren (z. B. der Flüssigkeitschromatografie-Tandem-Massenspektrometrie, LC-MS/MS) und routinetauglichen Immunoassays [24, 26]. Der Methodenwechsel brachte jedoch Probleme in der Vergleichbarkeit und Bewertung des Vitamin-D-Status mit sich [24]. So weisen verschiedene Reviews und Vergleichsstudien darauf hin, dass die Unterschiede bei der Vitamin-D-Bestimmung je nach angewandter Methode zum Teil erheblich sind. Bei Zugrundelegung ein und derselben Serumprobe können 25(OH)D-Serumwerte demnach um bis zu 40 % variieren [27-29]. Der „wahre“ Serumwert kann dabei sowohl über- als auch unterschätzt werden und die Differenz unterschiedlich hoch ausfallen. Dies trifft dabei nicht nur auf Messungen zwischen unterschiedlichen, sondern auch typgleichen Methoden zu [30], außerdem auf Messungen, die in unterschiedlichen Laboren beziehungsweise innerhalb eines Labors vorgenommen werden [27-29].

Einen Lösungsansatz zur Überwindung der methodischen Probleme stellt die Standardisierung der Messmethoden dar. Durch diese werden Messwerte vergleichbar, unabhängig von Zeit und Ort sowie typgleichen oder unterschiedlichen Analyseverfahren. Ein entsprechendes Verfahren wird seit dem Jahr 2010 im Rahmen des Vitamin D Standardization Program (VDSP) der National Institutes of Health, USA, realisiert [31].

Das Standardisierungsverfahren des VDSP beruht auf zwei Säulen. Die erste Säule umfasst die Kalibrierung der Messsysteme von öffentlichen, privaten sowie Forschungslaboren gegenüber Goldstandardmethoden, den so genannten Reference Measurement Procedures (RMP), mittels

Standardreferenzmaterial. Die zweite Säule umfasst die Umsetzung des Standardisierungsprozesses in nationalen Gesundheits- und Ernährungssurveys weltweit. Hierfür wurden zwei Protokolle erarbeitet, eines zur Standardisierung aktueller und zukünftiger Messmethoden von Surveys (prospektiver Ansatz), ein weiteres für die Standardisierung von 25(OH)D-Werten bereits analysierter Serumproben vergangener Surveys (retrospektiver Ansatz).

Der retrospektive Ansatz wurde im Rahmen des EU-finanzierten Projektes ODIN (Food-based solutions for optimal vitamin D nutrition and health through the life cycle) bei 25(OH)D-Serumwerten aus 14 national beziehungsweise regional repräsentativen Studien Europas angewendet [32]. Deutschland war hierbei mit dem BGS98, DEGS1 sowie KiGGS beteiligt. Mittels des Projektes wurden Vergleiche zwischen den in den jeweiligen Surveys ursprünglich gemessenen 25(OH)D-Serumwerten mit den zugehörigen standardisierten Werten ermöglicht. Daraus leiten sich die Fragestellungen ab, die in der dritten Publikation der Dissertation behandelt wurden:

3. Inwieweit unterscheiden sich die in bevölkerungsrepräsentativen Gesundheitssurveys Deutschlands ursprünglich gemessenen 25(OH)D-Serumwerte von ihren standardisierten Werten? Welche Effekte hat die Standardisierung auf die Bewertung des Vitamin-D-Status der Bevölkerung?

2. Datengrundlage und Methodik

2.1 Studiendesign und -population

Die Datengrundlage der Analysen umfasst die bevölkerungsrepräsentativen Gesundheitssurveys BGS98, DEGS1 sowie KiGGS, die vom Robert Koch-Institut zwischen 1997 und 2011 durchgeführt wurden. Die Teilnehmenden der Surveys wurden jeweils mittels einer zweistufig-geschichteten Klumpen-Stichprobe gezogen [11-13].

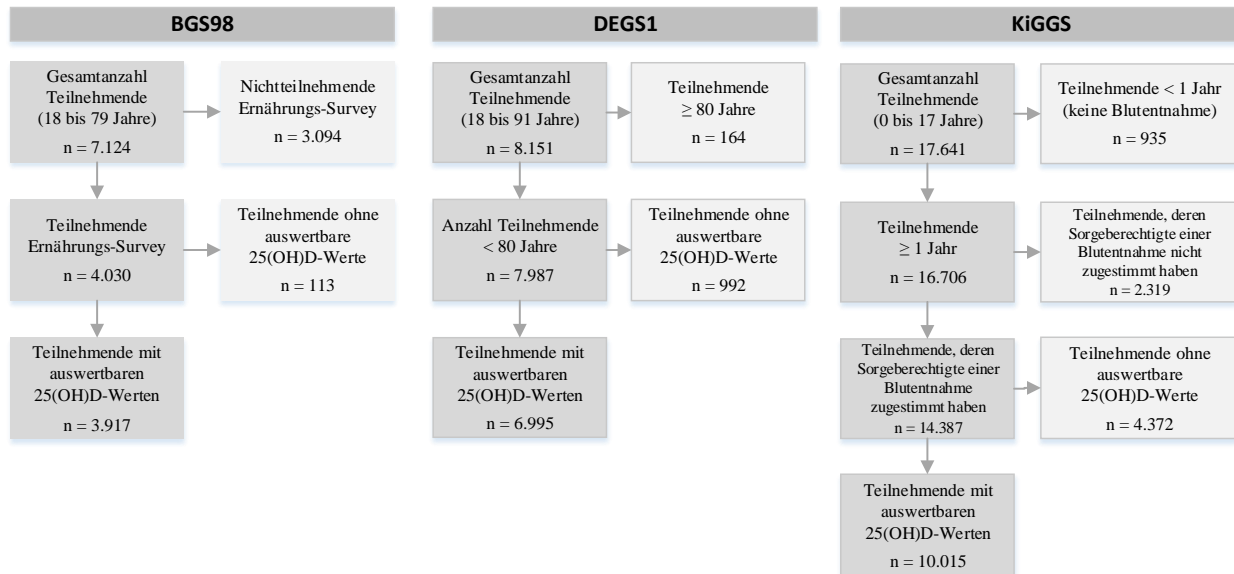
Der BGS98 wurde von 1997 bis 1999 durchgeführt. Insgesamt nahmen 7.124 Personen zwischen 18 und 79 Jahren teil (Response 61,4 %). 4.030 Personen (2.267 Frauen, 1.763 Männer) beteiligten sich ebenfalls am Ernährungs-Survey 1998, einem Zusatzmodul des BGS98, in welchem der Vitamin-D-Status bestimmt wurde [11]. DEGS1 wurde zwischen 2008 und 2011 durchgeführt. Insgesamt nahmen 8.151 Personen (4.283 Frauen, 3.868 Männer) im Alter von 18 bis 91 Jahren teil. Die Stichprobe bestand aus 3.959 Wiederteilnehmenden des BGS98 (Response 62 %) sowie 4.192 Neueingeladenen (Response 42 %) [13]. KiGGS wurde von 2003 bis 2006 durchgeführt. 17.641 Kinder und Jugendliche (8.656 Mädchen, 8.985 Jungen) zwischen 0 und 17 Jahren nahmen teil (Response 66,6 %) [12].

2.2 Erhebungsmethoden und Labordiagnostik

Die Erhebungsmethoden beinhalteten bei allen drei Surveys Selbstausfüllfragebogen, standardisierte computer-assistierte Interviews, körperliche Untersuchungen und Tests. Zu letzteren gehörte auch die Entnahme von venösen Blutproben. Für die Analyse des Vitamin-D-Status wurde

in allen drei Publikationen der vorliegenden Dissertation der international anerkannte Indikator 25(OH)D im Blutserum herangezogen und mittels des Liaison Chemiluminescence Immunoassays (CLIA, DiaSorin Inc., Stillwater, MN, USA) gemessen. Nach Ausschluss von Personen mit fehlenden 25(OH)D-Serumwerten lagen beim BGS98 auswertbare Daten für 3.917 Erwachsene (2.211 Frauen, 1.706 Männer), bei DEGS1 für 6.995 Erwachsene (3.635 Frauen, 3.360 Männer) und bei KiGGS für 10.015 Heranwachsende (4.907 Mädchen, 5.108 Jungen) zur Analyse vor (Abbildung 1).

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Auswahl der Studienpopulationen mit auswertbaren 25(OH)D-Serumwerten in BGS98, DEGS1 und KiGGS



25(OH)D = 25-Hydroxyvitamin D, BGS98 = Bundes-Gesundheitssurvey 1998, DEGS1 = Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland, KiGGS = Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland

2.2.1 Bewertung des Vitamin-D-Status

Zur Bewertung von 25(OH)D-Serumwerten kann auf verschiedene Referenzwerte zurückgegriffen werden [33, 34]. In den vorliegenden Publikationen wurden die international häufig verwendeten Werte des US-amerikanischen Institute of Medicine (IOM) herangezogen, die sich auf die Knochengesundheit beziehen [33]. Nach dem IOM spiegeln 25(OH)D-Serumwerte von <30 nmol/l eine mangelhafte Vitamin-D-Versorgung mit einem erhöhten Risiko für Knochenerkrankungen wider. Bei Konzentrationen von 30 bis <50 nmol/l wird von einer suboptimalen Versorgung mit möglichen Folgen für die Knochengesundheit, bei 25(OH)D-Serumwerten von 50 nmol/l bis einschließlich 75 nmol/l von einer ausreichenden Vitamin-D-Versorgung zum Erhalt der Knochengesundheit ausgegangen. Serumwerte >75 nmol/l bis einschließlich 125 nmol/l zeigen laut IOM keinen Zusatznutzen für die Gesundheit auf. Serumwerte >125 nmol/l können hingegen für den Körper negative gesundheitliche Folgen haben, zum Beispiel Hypercalzämien, die zu Herzrhythmusstörungen oder Nierensteinen führen können.

Die IOM-Einteilung wurde in den nachfolgenden Analysen zu drei Kategorien zusammengefasst: Serumwerte <30 nmol/l bilden eine mangelhafte Vitamin-D-Versorgung, Serumwerte von 30 bis <50 nmol/l eine suboptimale Versorgung und Serumwerte von ≥50 nmol/l eine ausrei-

chende Vitamin-D-Versorgung ab. Teilweise wird darüber hinaus die Angabe von Serumwerten <50 nmol/l verwendet, um unzureichende, das heißt mangelhafte und suboptimale Werte, kombiniert darzustellen.

2.3 Messinstrumente, Einflussfaktoren und statistische Analysen

Im Folgenden werden die Messinstrumente, Einflussfaktoren und statistischen Analysen der einzelnen Publikationen kurz skizziert. Detaillierte Darstellungen finden sich in Rabenberg et al. 2015 [35], Rabenberg et al. 2016 [36] und Rabenberg et al. 2018 [37].

Um den aktuellen Vitamin-D-Status der Erwachsenenbevölkerung in Deutschland und seine Determinanten zu beschreiben, wurden in der ersten Publikation verschiedene uni-, bi- und multivariate Analysen mit Daten von DEGS1 durchgeführt. Zur Beurteilung des Versorgungsstatus wurden die Serumwerte unter anderem nach den IOM-Referenzwerten und Geschlecht ausgewertet. Mittels multiplen linearen Regressionsmodellen wurden anschließend potenzielle Determinanten des Vitamin-D-Status getrennt nach Geschlecht analysiert. Die Auswahl der Variablen erfolgte in erster Linie hypothesengeleitet. So wurden Variablen untersucht, die die Eigensynthese, die Vitamin-D-Zufuhr oder den Vitamin-D-Stoffwechsel beeinflussen können. Zu diesen gehören unter anderem umweltbezogene Faktoren (Jahreszeit, Breitengrad des Wohnorts), Lebensstilfaktoren (sportliche Aktivität, Medienkonsum (Nutzung von Computer/Internet/Computer- und Videospiele)), Vitamin-D-Zufuhr anhand eines Vitamin-D-Intake-Indexes) sowie biologische Faktoren (Lebensalter, Body-Mass-Index).

In der zweiten Publikation wurde der Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und einer depressiven Symptomatik sowie der Jahreszeit als möglichem Einflussfaktor anhand von DEGS1-Daten untersucht. Die Prävalenz von depressiven Symptomen wurde mit dem 9-Item-Depressionsmodul des Patient Health Questionnaire (PHQ-9) erhoben [38]. Hierbei wurden die Symptome einer Major Depression gemäß Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Auflage (DSM-IV) einbezogen. Zu diesen gehören depressive Verstimmung, vermindertes Interesse, Gewichts- oder Appetitverlust, Schlafstörungen, psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung, Müdigkeit oder Energieverlust, Wertlosigkeits- oder Schuldgefühle, Konzentrationsprobleme sowie Suizidgedanken. Die Werte aller Items wurden zu einem Skalensummenwert (Score) aufsummiert, der zwischen 0 und 27 Punkten liegen konnte. Ein Score von ≥ 10 Punkten wurde als Vorliegen einer depressiven Symptomatik beziehungsweise als erhöhte depressive Symptomatik definiert [38]. Sowohl der Score als auch die dichotome Variable (PHQ-9 < 10 , PHQ-9 ≥ 10) wurden bei den statistischen Analysen einbezogen. Ein Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status (operationalisiert als 25(OH)D-Quartile) und den beiden PHQ-9-Variablen wurde zunächst bivariat geprüft, danach, je nach Outcome, in multivariablen linearen beziehungsweise logistischen Regressionsanalysen. Die Regressionsanalysen wurden in verschiedenen Modellen sukzessive um Kontrollvariablen erweitert, die hypothesengeleitet ausgewählt wurden. Zu diesen gehörten Geschlecht und Alter (Modell 1), sozioökonomischer Status, Partnerschaft, Gemeindegröße, Geburtsland (Modell 2), Adipositas, körperliche Funktionsfähigkeit, Nierenfunktion (Modell 3) und Rauchstatus, Alkoholkonsum und sportliche Aktivität (Modell 4). Da für die metrische und die kategoriale PHQ-9-Variable eine Interaktion mit dem Sommer- beziehungsweise Winterhalbjahr (Sommerhalbjahr = April bis September, Winterhalb-

jahr = Oktober bis März) beobachtet wurde, wurden die Untersuchungen stratifiziert durchgeführt. Die statistischen Auswertungen wurden als Complete-Case-Analysen angelegt. Aufgrund dessen wurden von den 6.995 Teilnehmenden mit auswertbaren Serumwerten insgesamt 784 Teilnehmende wegen fehlender Angaben bei den Kontrollvariablen ausgeschlossen. Die Stichprobe der Untersuchung umfasste somit letztendlich 6.331 Personen (3.290 Frauen, 3.041 Männer).

Die dritte Publikation entstand im Rahmen des EU-finanzierten ODIN-Projekts, bei dem 25(OH)D-Serumwerte aus repräsentativen Studien Europas – inklusive BGS98, DEGS1 und KiGGS – nach einem Protokoll des Vitamin D Standardization Program (VDSP) retrospektiv standardisiert wurden [32]. Dazu wurde eine bestimmte Anzahl an Rückstellproben von Blutseren der teilnehmenden Studien mit einer Flüssigkeitschromatografie-Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) reanalysiert, die zuvor gemäß VDSP-Vorgaben kalibriert wurde. Für die Reanalyse wurde zunächst die Anzahl der benötigten Rückstellproben jeder teilnehmenden Studie berechnet (BGS98 n=171, DEGS1 n=163, KiGGS n=160) und diese an das University College Cork, Irland, zur Nachmessung geliefert. Auf Basis der Laboruntersuchungen wurden Regressionsgleichungen abgeleitet, die auf die Gesamtdatensätze der ursprünglich gemessenen Serumwerte angewendet und somit standardisiert werden konnten. Damit kommen die standardisierten Serumwerte dem „wahren“ Serumwert so nahe wie es das Referenzverfahren messtechnisch erlaubt. In der Publikation wurden die 25(OH)D-Serumwerte des BGS98, von DEGS1 und KiGGS sowohl im Mittel als auch nach der IOM-Einteilung mit den ursprünglichen sowie standardisierten Werten berechnet und verglichen.

Die statistischen Analysen der drei vorliegenden Publikationen wurden mit SPSS Version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA), die Analysen des dritten Artikels zusätzlich mit SAS Version 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) und STATA Version 12 (Stata Corp 187 LP, College Station, Texas, USA) durchgeführt. Bei den Analysen wurde ein Gewichtungsfaktor einbezogen, der Abweichungen der Stichproben von der Bevölkerungsstruktur (zur Zeit des jeweiligen Surveys) hinsichtlich Alter, Geschlecht, Region, Staatsangehörigkeit, Gemeindetyp und Bildung korrigiert [11, 13]. Um darüber hinaus die Korrelation der Teilnehmenden innerhalb einer Gemeinde zu berücksichtigen, wurden die Analysen, wo angemessen, mit den Verfahren für komplexe Stichproben durchgeführt. Von einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen Gruppen wurde in den Publikationen ausgegangen, wenn der p-Wert kleiner als 0,05 war.

3. Ergebnisse

Die Ergebnisse der ersten Publikation zeigen, dass der Vitamin-D-Status der Erwachsenenbevölkerung in Deutschland nicht optimal ist. So lag die mittlere 25(OH)D-Serumkonzentration der 18- bis 79-Jährigen bei 45,6 nmol/l (Frauen 45,9 nmol/l, Männer 45,3 nmol/l). 30,2 % der Teilnehmenden (29,7 % der Frauen, 30,8 % der Männer) hatten 25(OH)D-Serumwerte <30 nmol/l, bei 31,3 % (31,8 % der Frauen, 30,9 % der Männer) lagen die 25(OH)D-Serumwerte zwischen 30 und unter 50 nmol/l. Insgesamt hatten somit 61,6 % der Teilnehmenden einen Serumwert unter 50 nmol/l. Ausreichende 25(OH)D-Serumwerte von ≥ 50 nmol/l wiesen 38,4 % der Teilnehmenden (38,6 % der Frauen, 38,3 % der Männer) auf.

Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsanalysen zeigten, dass bei beiden Geschlechtern das Leben in nördlichen Breiten Deutschlands, die Survey-Teilnahme während der Winterzeit, geringere sportliche Aktivität, ein hoher Body-Mass-Index und ein hoher Medienkonsum unabhängig und signifikant mit geringeren 25(OH)D-Serumwerten assoziiert waren. Bei Frauen zeigten sich darüber hinaus signifikante Assoziationen zwischen geringeren 25(OH)D-Serumwerten und höherem Lebensalter, bei Männern außerdem mit einer geringen Vitamin-D-Zufuhr.

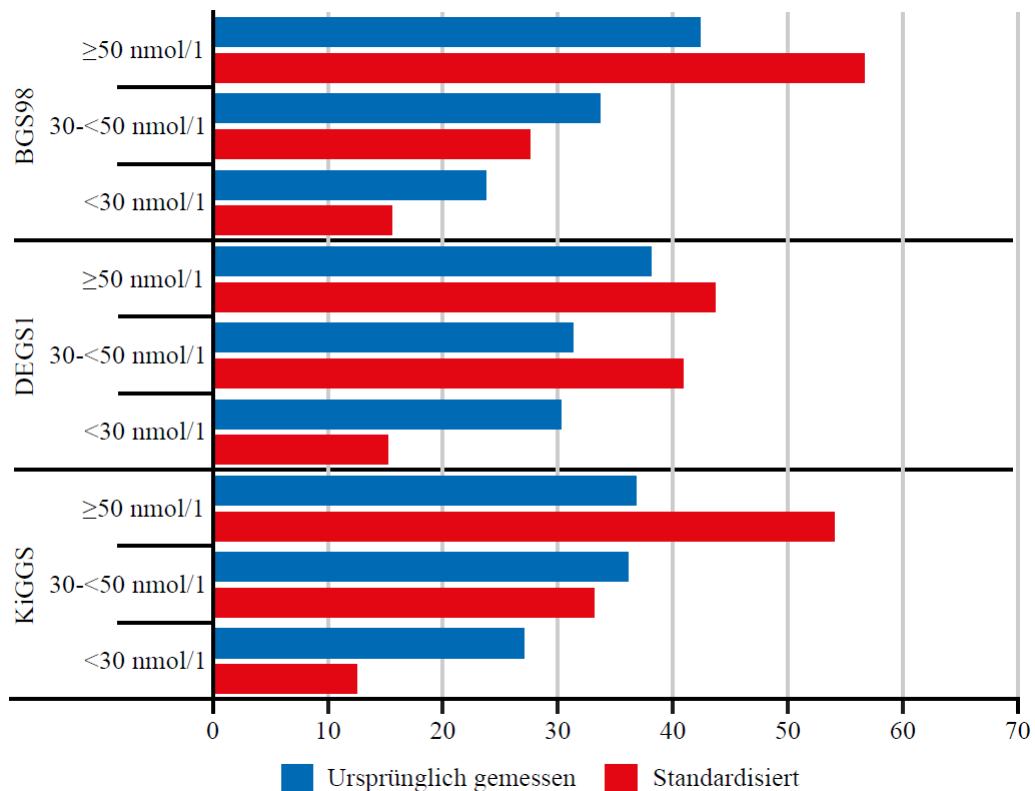
In der zweiten Publikation der Dissertation wurde der Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und einer depressiven Symptomatik inklusive eines möglichen Einflusses der Jahreszeit bei Erwachsenen in Deutschland untersucht. Die Ergebnisse der bivariaten Zusammenhangsanalysen wiesen darauf hin, dass höhere 25(OH)D-Serumwerte signifikant mit einem geringeren PHQ-9-Score, also mit weniger depressiven Symptomen assoziiert waren. Dies traf sowohl ganzjährig als auch für das Sommerhalbjahr zu. Für das Winterhalbjahr bestätigte sich der Zusammenhang hingegen nicht. Für die kategoriale PHQ-9-Variable (PHQ-9 <10, PHQ-9 ≥10) zeigte sich eine signifikante inverse Assoziation nur für das Sommerhalbjahr.

In den multivariablen linearen Regressionsanalysen wurde eine konsistente signifikante Assoziation zwischen mittleren PHQ-9-Scores und 25(OH)D-Quartilen für das Sommerhalbjahr über alle Modelle, und damit unter Einbezug aller Kontrollvariablen, beobachtet. Bei den logistischen Regressionsanalysen, mit der Zielvariable erhöhte depressive Symptomatik versus nicht erhöhte depressive Symptomatik (PHQ-9 <10, PHQ-9 ≥10), waren für das Sommerhalbjahr nach Kontrolle für biologische Faktoren (Modell 3) sowie Lebensstilfaktoren (Modell 4) keine signifikanten Assoziation zwischen den 25(OH)D-Quartilen und einer erhöhten depressiven Symptomatik mehr vorhanden. Für das Winterhalbjahr konnten weder in den linearen noch logistischen Regressionsanalysen konsistente Assoziationen zwischen dem Vitamin-D-Status und beiden PHQ-9-Variablen beobachtet werden.

In der dritten Publikation zeigte sich, dass die standardisierten 25(OH)D-Serumwerte im Vergleich zu den ursprünglich im BGS98, in DEGS1 und KiGGS gemessenen Werten durchgängig höher ausfielen. Die mittleren Serumkonzentrationen lagen demnach im BGS98 bei 61,5 nmol/l statt bei 54,4 nmol/l, in DEGS1 bei 49,5 nmol/l statt bei 45,6 nmol/l und in KiGGS bei 53,5 nmol/l statt bei 47,1 nmol/l. Die Betrachtung der 25(OH)D-Serumwerte nach IOM-Einteilung machte die Differenzen noch deutlicher (Abbildung 2). So reduzierte sich der Anteil an Personen, die mangelhaft versorgt waren (d. h. 25(OH)D-Serumwerte <30 nmol/l aufwiesen), im BGS98 von 23,7 % auf 15,5 %, in DEGS1 von 30,2 % auf 15,2 % und in KiGGS von 27,0 % auf 12,5 %. Die Anteile der Personen mit einer ausreichenden Versorgung (25(OH)D-Werte ≥50 nmol/l) stiegen hingegen beim BGS98 von 42,7 % auf 57,1 %, bei DEGS1 von 38,4 % auf 44,0 % und bei KiGGS von 37,0 % auf 54,4 %.

Nach Standardisierung der Messwerte aus BGS98 und DEGS1 war ein 10-Jahres-Vergleich der Prävalenzen mangelhafter, suboptimaler und ausreichender Versorgung möglich. Der Anteil der mangelhaft versorgten Personen blieb mit etwas mehr als 15 % in beiden Surveys konstant. Da der Anteil der suboptimal versorgten Personen (25(OH)D-Werte ≥30 bis <50 nmol/l) in DEGS1 deutlich höher lag als im BGS98 (40,8 % vs. 27,5 %), fiel die Prävalenz einer ausreichenden Versorgung entsprechend niedriger aus (44,0 % vs. 57,1 %) (Abbildung 2).

Abbildung 2: Ursprünglich gemessene und standardisierte 25(OH)D-Serumwerte nach IOM-Kategorien von BGS98, DEGS1 und KiGGS*



*adaptiert nach Rabenberg et al. 2018 [37]

25(OH)D = 25-Hydroxyvitamin D, IOM = Institute of Medicine, BGS98 = Bundes-Gesundheitssurvey 1998, DEGS1 = Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland, KiGGS = Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland

4. Diskussion

In den vergangenen Jahren zeigten bevölkerungsrepräsentative Gesundheitssurveys, dass der Vitamin-D-Status bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen in Deutschland nicht optimal ist [8, 9]. Aktuelle Daten der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) bestätigen dies erneut für die 18- bis 79-jährige Bevölkerung. So hat auch nach einer retrospektiven Standardisierung von 25(OH)D-Serumwerten mehr als die Hälfte der Teilnehmenden 25(OH)D-Serumwerte <50 nmol/l und schöpft damit das präventive Potenzial für die Knochengesundheit nicht aus.

In der ersten Publikation der Dissertation konnten darüber hinaus wichtige veränderbare und nicht veränderbare Determinanten ermittelt werden, die unabhängig und signifikant mit geringeren 25(OH)D-Serumwerten bei Erwachsenen assoziiert sind, und zu einer unzureichenden Nährstoffversorgung beigetragen haben können. Unter diese fiel unter anderem das Leben in den nördlichen Breiten Deutschlands. Der Zusammenhang ist darauf zurückzuführen, dass für die Eigensynthese von Vitamin D UV-B-Strahlung der Wellenlänge 290 nm bis 315 nm benötigt wird. Diese kommt ganzjährig nur in Regionen unterhalb des 35. Breitengrads vor [6]. In höher gelegenen Orten nimmt die Intensität und Dauer an ausreichender Strahlung ab und die Vitamin-D-Bildung wird von der Jahreszeit abhängig [39]. Dies trifft auch auf Deutschland zu, da es zwi-

schen den Breitengraden 47° und 55° liegt. So ist die körpereigene Vitamin-D-Bildung hier nur von circa März bis Oktober möglich [6, 39]. Die Daten von DEGS1 weisen darüber hinaus darauf hin, dass bereits geringe geografische Unterschiede eine Rolle bei der Vitamin-D-Versorgung Erwachsener spielen. Demnach ist das Wohnen in Norddeutschland mit signifikant niedrigeren 25(OH)D-Serumwerten verbunden als das Wohnen in Süddeutschland.

Auch wenn die Vitamin-D-Bildung in den hiesigen Breiten nur die Hälfte des Jahres möglich ist, ist der Körper in dieser Zeit in der Lage, Vitamin-D-Reserven im Fett- und Muskelgewebe anzulegen, auf die er im Winterhalbjahr zurückgreifen kann [6, 39]. Da sich der Speicher während der dunkleren Jahreszeit sukzessive reduziert, sind unzureichende Serumwerte insbesondere im Winter und zu Beginn des Frühlings zu erwarten. Dies unterstreichen auch die DEGS1-Daten, da die Survey-Teilnehmenden im Winter signifikant geringere 25(OH)D-Serumwerte aufwiesen.

Zu individuellen Faktoren, die die Eigensynthese beeinträchtigen können, zählen insbesondere Einflüsse des modernen Lebensstils. Hierbei sind die Abnahme von Aktivitäten im Freien und der vermehrte Aufenthalt in geschlossenen Räumen, zum Beispiel aufgrund von Büroarbeit oder verändertem Freizeitverhalten, zu nennen, die zu einer geringen UV-B-Exposition führen. Diese Hypothese konnte auch in DEGS1 bestätigt werden: Geringe körperliche Aktivität und hoher Medienkonsum waren unabhängig voneinander mit signifikant niedrigeren Serumwerten assoziiert.

Neben der Eigensynthese kann der Körper über Lebensmittel mit Vitamin D versorgt werden. Der Beitrag an der Gesamtversorgung mit Vitamin D fällt mit durchschnittlich 10 % – 20 % jedoch relativ gering aus. Ein Grund hierfür ist, dass nur wenige Lebensmittel, wie zum Beispiel fetter Seefisch, bestimmte Innereien, Pilze und Eier, nennenswerte Mengen an Vitamin D enthalten. Diese werden in Deutschland über die übliche Ernährung entweder nur selten oder in geringen Mengen verzehrt [40]. In DEGS1 war eine geringe Vitamin-D-Zufuhr nur bei den männlichen Teilnehmenden mit niedrigen 25(OH)D-Serumwerten assoziiert. Da laut Daten der Nationalen Verzehrstudie II kaum Differenzen hinsichtlich des Konsums Vitamin-D-reicher Lebensmittel zwischen Frauen und Männern bestehen [40], bleiben die Geschlechtsunterschiede unklar. Zu den biologischen Faktoren, die den Vitamin-D-Status beeinflussen können, gehören unter anderem das Lebensalter und das Körpergewicht. So fallen 25(OH)D-Konzentrationen mit zunehmendem Lebensalter geringer aus [41]. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich sowohl die Hautdicke als auch der Gehalt an 7-Dehydro-Cholesterin, der Vitamin-D-Vorstufe in der Haut, mit steigendem Alter reduzieren und damit einhergehend die körpereigene Syntheseleistung sinkt. Auch die Möglichkeit Vitamin D in Leber und Niere zu metabolisieren lässt nach. Hinzu kommt, dass sich Hochaltrige meist seltener im Freien aufhalten und weniger Nahrung zu sich nehmen, so dass auch alimentär weniger Vitamin D zugeführt werden kann. Bei DEGS1 zeigte sich ein negativer Alterstrend bei den weiblichen, jedoch nicht bei den männlichen Teilnehmenden. Gründe für die Geschlechtsunterschiede sind bislang unklar, könnten jedoch möglicherweise darauf zurückzuführen sein, dass Frauen einen höheren Körperfettanteil haben und sich stärker vor der Sonne schützen als Männer [42]. Möglicherweise treffen die oben genannten biologischen Prozesse auch deutlicher auf hochaltrige Personen zu – einer Zielgruppe, die in DEGS1 nicht zur repräsentativen Stichprobe gehörte.

Eine weitere biologische Determinante stellt starkes Übergewicht beziehungsweise Adipositas dar. So zeigte sich bei DEGS1, dass ein hoher Body-Mass-Index mit signifikant niedrigeren 25(OH)D-Serumwerten verbunden war. Auch wenn die Gründe hierfür noch nicht abschließend

geklärt sind, wird vermutet, dass bei übergewichtigen beziehungsweise adipösen Personen ein Großteil des Vitamins im Fettgewebe gebunden und entsprechend weniger bioverfügbar ist [24]. Darüber hinaus könnte es möglich sein, dass übergewichtige Personen weniger körperlich aktiv sind und sich seltener beziehungsweise stärker bedeckt im Freien aufhalten [43]. Allerdings zeigte sich in DEGS1, dass der Zusammenhang zwischen Gewicht und Vitamin-D-Status unabhängig von der körperlichen Aktivität und vom Medienkonsum ist.

Die Befunde der DEGS1-Studie stehen in Einklang mit Studienergebnissen, die in den vergangenen Jahren publiziert wurden. Sie lassen sich dabei insbesondere auf Länder übertragen, die auf ähnlichen Breitengraden liegen beziehungsweise deren Bevölkerung eine ähnliche Lebensweise pflegt [32, 44-46].

In der zweiten Publikation der vorliegenden Dissertation wurde der Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und einer depressiven Symptomatik sowie der Jahreszeit als möglichem Einflussfaktor bei Erwachsenen in Deutschland untersucht. Es wurde eine inverse Assoziation beobachtet, die für das Sommer-, jedoch nicht für das Winterhalbjahr bestand. Auch wenn ein Zusammenhang in der vorliegenden Untersuchung gefunden wurde, ist die Frage nach der Kausalität dieser Beziehung, und insbesondere ihrer Richtung, ungewiss. Dies unterstreichen auch die heterogenen Ergebnisse von Quer- und Längsschnittstudien sowie randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), bei denen der Zusammenhang zwischen Vitamin D und Depressionen/depressiven Symptomen allgemein [47-53] sowie unter Einbezug der Jahreszeit analysiert wurde [18-22]. So können niedrige Vitamin-D-Spiegel beispielsweise Effekte auf die Synthese von bestimmten Neurotransmittern wie Serotonin oder die Regulierung von Wachstumsfaktoren haben und möglicherweise ursächlich zu einer Depression beitragen [54]. Andererseits ist es möglich, dass ein Vitamin-D-Mangel die Konsequenz einer Depression darstellt, da sich depressive Personen seltener im Freien aufhalten und die Eigensynthese aufgrund eingeschränkter UV-B-Exposition entsprechend geringer ausfällt. Hierauf könnte möglicherweise auch der in DEGS1 beobachtete Einfluss der Jahreszeit hindeuten.

Eine andere Hypothese lautet, dass entzündliche Prozesse, die bei Auftreten und Verlauf von Erkrankungen entstehen, zu geringeren 25(OH)D-Serumwerten führen können [3]. Ein niedriger Vitamin-D-Status könnte folglich eher als Marker einer unterliegenden Krankheit beziehungsweise eines sich verschlechternden Gesundheitszustands betrachtet werden. Dies würde ebenfalls erklären, warum niedrige Serumwerte in den vergangenen Jahren bei einer Vielzahl von Erkrankungen in Beobachtungsstudien festgestellt wurden, jedoch in den meisten Fällen nicht in RCTs bestätigt werden konnten [2-5].

Neben inhaltlichen Gründen könnten ebenfalls methodische Schwächen zu heterogenen Studienergebnissen beigetragen haben. So sind Beobachtungsstudien anfällig für methodische Bias, insbesondere Confounding. Auch wenn Studien für Unterschiede zwischen Gruppen adjustieren, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass nicht alle Confounder berücksichtigt werden können, da der Vitamin-D-Status von vielen individuellen Faktoren wie dem Sonnenschutzverhalten, Alter, Body-Mass-Index oder der Ernährungsweise sowie der (korrekten) Erhebung/Messung dieser Variablen innerhalb der einzelnen Studien abhängt. Bei RCTs hängen qualitativ hochwertige und vor allem belastbare Ergebnisse von einer methodisch korrekten und der Fragestellung angemessenen Planung, Durchführung und Auswertung ab. Viele RCTs, die den Zusammenhang zwischen Vitamin D und nicht-skelettalen Erkrankungen in den vergangenen Jahren untersuchten,

wiesen diesbezüglich Schwächen auf und könnten möglicherweise zum Vorliegen von Null-Ergebnissen in Einzelstudien beziehungsweise Metaanalysen beigetragen haben [3].

So wurden nicht-skelettale Erkrankungen meist nur als sekundäre Endpunkte, genauer unerwünschte Ereignisse (adverse events), erfasst. Einige Studien umfassten nur geringe Stichprobenumfänge. Andere waren kurzfristig angelegt, was die Ermittlung von Effekten, insbesondere im Hinblick auf Outcomes mit längerfristiger Krankheitsentwicklung, wie kardiovaskulären und Krebserkrankungen, erschwerte. Darüber hinaus konnte bei kurzfristig angelegten Studien möglicherweise kein adäquater Serumspiegel erreicht werden, um Auswirkungen auf das Outcome haben zu können. Auch die verabreichte Dosis an Vitamin D unterschied sich in den Studien teilweise deutlich und war möglicherweise häufig zu gering, um einen ausreichenden Vitamin-D-Status und damit entsprechende Effekte zu erzielen [55]. Bei einigen Studien wurde der Vitamin-D-Status zu Beginn der Studie nicht erhoben, bei anderen Studien lagen die mittleren 25(OH)D-Serumwerte zur Baseline bereits bei ≥ 50 nmol/l. Da die Teilnehmenden in diesem Fall bereits zu Studienbeginn ausreichende Werte vorwiesen, konnte durch eine Supplementierung kein (zusätzlicher) Effekt auf das Outcome erwartet werden, weil die körpereigenen Speicher bereits gefüllt waren [55, 56].

Zur Überwindung der methodischen Probleme werden seit mehreren Jahren großangelegte randomisierte kontrollierte Studien mit Stichproben von ≥ 20.000 Teilnehmenden durchgeführt [57]. Sie haben das Ziel, den Nutzen von Vitamin-D-Supplementierungen auf Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskuläre, respiratorische und Krebserkrankungen, Bluthochdruck, Infektionen sowie Outcomes der psychischen Gesundheit als primäre Endpunkte zu untersuchen [57]. Die Ergebnisse werden in den kommenden Jahren zur Verfügung stehen. Damit wird voraussichtlich eine evidenzbasierte Grundlage geschaffen, um einschätzen zu können, welche Rolle Vitamin D in der Entstehung und Entwicklung nicht-skelettaler Erkrankungen, einschließlich psychischer Störungen wie Depressionen, spielt.

Die korrekte Bewertung und Interpretation des Vitamin-D-Status ist von der validen Bestimmung von 25(OH)D im Blutserum abhängig. In den vergangenen Jahren zeigte sich, dass die Messung von Serumwerten je nach Analyseverfahren und Messumgebung zu deutlich unterschiedlichen Ergebnissen führen kann. Um die Werte weltweit methoden- und laborunabhängig vergleichbar zu machen, wird seit 2010 eine Standardisierung der Analyseverfahren in privaten, öffentlichen und Forschungslaboren angestrebt.

Dass die Standardisierung einen entscheidenden Einfluss auf die Einschätzung des Vitamin-D-Status in Deutschland hat, zeigte sich bei Reanalysen von 25(OH)D-Serumwerten der bevölkerungsrepräsentativen Gesundheitssurveys BGS98, DEGS1 und KiGGS im Rahmen des EU-finanzierten ODIN-Projekts. So wiesen in der dritten Publikation die ursprünglich gemessenen Serumwerte im Vergleich zu den standardisierten Werten insgesamt höhere Mittelwerte auf. Nach der Standardisierung war die Prävalenz der mangelhaften Vitamin-D-Versorgung in allen Studien deutlich geringer, während die Prävalenz einer ausreichenden Versorgung höher war. Der Versorgungsstatus der Bevölkerung stellt sich demzufolge nach der Standardisierung insgesamt besser dar. Nichtsdestotrotz weisen auch nach der Standardisierung 15,2 % der Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren und 12,5 % der Kinder und Jugendlichen zwischen 1 und 17 Jahren einen mangelhaften Vitamin-D-Status auf. Dies entspricht circa 11 Millionen Menschen in Deutschland. Somit ist ein erheblicher Teil der Bevölkerung nach wie

vor nicht optimal mit Vitamin D versorgt. Gleichzeitig ist bei den meisten Personen, die als mangelhaft versorgt eingestuft wurden, nicht davon auszugehen, dass bereits klinische Symptome vorliegen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Erkrankungen wie Rachitis oder Osteomalazie Ergebnisse eines dauerhaften Mangels sind. Da während der Feldphase vom BGS98, DEGS1 und KiGGS pro Teilnehmendem nur jeweils einmal Blut entnommen wurde, können keine Aussagen zur langfristigen Versorgungssituation mit Vitamin D gemacht werden. Die Standardisierung beeinflusst ebenfalls die Untersuchung zeitlicher Entwicklungen. Beim Vergleich der Daten von DEGS1 mit seinem Vorgänger-Survey, dem BGS98, suggerierten die ursprünglich gemessenen Serumwerte eine Zunahme der mangelhaften Versorgung innerhalb eines 10-Jahres-Zeitraums, während die standardisierten Analysen darauf hinwiesen, dass der Anteil an Personen über die Zeit in beiden Surveys stabil geblieben ist (BGS98 15,5 %, DEGS1 15,2 %). Umgekehrt verhielt es sich bei der Prävalenz der suboptimalen Versorgung. Während die ursprünglichen Messwerte einen konstant hohen Anteil von etwas mehr als 30 % in beiden Surveys vorgaben, lag der Anteil nach Standardisierung in der DEGS1-Studie deutlich höher (BGS98 27,5 % vs. DEGS1 40,8 %). Der Anteil der ausreichenden Versorgung erhöhte sich nach der Standardisierung in beiden Surveys – beim BGS98 jedoch deutlicher als bei DEGS1. Insgesamt lassen die Ergebnisse nach der Standardisierung darauf schließen, dass der Vitamin-D-Status der Erwachsenenbevölkerung seit dem BGS98 ungünstiger geworden ist.

Effekte einer retrospektiven Standardisierung zeigten sich im ODIN-Projekt nicht nur bei den in Deutschland durchgeführten Surveys. So konnten bei nahezu allen beteiligten Studien nach der Standardisierung bedeutsame Unterschiede im Vitamin-D-Status beobachten werden [32]. Die Abweichungen vom „wahren“ Serumwert schlugen dabei unabhängig vom genutzten Analyseverfahren in den oberen und unteren Messbereich sowie in unterschiedlicher Höhe aus. Dies war auch der Fall für Studien, die die gleiche Art von Assay verwendeten, zum Beispiel den CLIA, der bei den drei deutschen Surveys eingesetzt wurde.

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die Standardisierung von 25(OH)D-Messmethoden (beziehungsweise die retrospektive Standardisierung von Serumwerten) zur Beschreibung des Vitamin-D-Status in bevölkerungsrepräsentativen Surveys von großer Relevanz ist. Sie wird benötigt, um valide Aussagen über die Versorgungssituation der Bevölkerung machen zu können und Vergleiche über die Zeit sowie zwischen verschiedenen Studien auf nationaler und internationaler Ebene zu ermöglichen.

Bei der Betrachtung von Zusammenhangsanalysen hat die Standardisierung hingegen unterschiedlich starke Effekte auf die Bewertung von Ergebnissen. So zeigt sie in Einzelstudien nur geringfügige Auswirkungen auf die individuelle Risikoeinschätzung der Studienteilnehmenden, da das Risiko unabhängig von der Höhe des Versorgungsstatus über die gesamte Verteilung hinweg konsistent bleibt. Dies bestätigten ebenfalls Reanalysen, die auf Grundlage der standardisierten DEGS1-Daten durchgeführt wurden. So zeigte sich, dass sich die Aussagen, die zu den Determinanten des Vitamin-D-Status in der Erwachsenenbevölkerung sowie zu den Zusammenhängen zwischen dem Vitamin-D-Status und einer depressiven Symptomatik bei Erwachsenen in den ersten beiden Artikeln der vorliegenden Dissertation gemacht wurden, nicht veränderten (Daten nicht gezeigt).

Die Relevanz der Standardisierung erhöht sich hingegen deutlich, sobald Ergebnisse unterschiedlicher Studien miteinander verglichen werden. Dies gilt insbesondere für Metaanalysen, bei denen Daten zusammengeführt („gepoolt“) werden, um einen aggregierten Effekt-

schätzer zu berechnen. Soll beispielsweise in einer Metaanalyse ein Zusammenhang zwischen Vitamin D und einer bestimmten Erkrankung untersucht werden, werden Kategorien des Vitamin-D-Status (z.B. die niedrigsten oder höchsten Quartile) kombiniert. Beinhalten die Kategorien der eingebundenen Studien aufgrund verzerrter, nicht standardisierter Messergebnisse unterschiedlich hohe Serumwerte, vermischen sich die Risiken innerhalb der Kategorien. Hierdurch erhöht sich die Wahrscheinlichkeit von fehlerhaften Schlüssen und Null-Ergebnissen [58]. Dies könnte neben den oben angeführten allgemeinen Schwächen der bisher durchgeführten RCTs in den vergangenen Jahren dazu geführt haben, dass vorhandene Zusammenhänge zwischen Vitamin D und nicht-skelettalen Erkrankungen verdeckt wurden und zur aktuell heterogenen Studienlage beigetragen haben. Die Standardisierung könnte demnach die Zusammenführung von Forschungsergebnissen aus verschiedenen Studien auf der Basis des „wahren“ Serumwertes fördern und damit eine belastbarere Datengrundlage für die Prüfung kausaler Zusammenhänge schaffen. Dies trifft insbesondere auf die oben angesprochenen, großangelegten RCTs zu, die in den nächsten Jahren Rückschlüsse auf das (möglicherweise über die Knochengesundheit hinausgehende) präventive Potenzial von Vitamin D geben sollen.

Vergleichbare Studienergebnisse würden ebenfalls die Bestimmung evidenzbasierter Referenzwerte zur Beurteilung des Vitamin-D-Status unterstützen. Auf internationaler Ebene konnte bislang kein Konsens zur Definition von mangelhaften, suboptimalen, ausreichenden oder gesundheitsschädigenden 25(OH)D-Serumwerten gefunden werden [59], so dass aktuell eine Vielzahl an Referenzwerten existiert, die zur Bewertung des Status herangezogen werden kann. Dies ist unter anderem auf die Ungenauigkeit nicht standardisierter 25(OH)D-Messwerte zurückzuführen, die die Ableitung absoluter Serumwerte beeinträchtigt, ab welchen ein Risiko oder eine protektive Wirkung für Erkrankungen beschrieben werden kann [58]. Der Ableitungsprozess sollte daher auf Basis von Studien, die auf standardisierten 25(OH)D-Serumwerten beruhen, wiederholt werden. Um einen zeitnahen Konsens zu erreichen, wurde darüber hinaus diskutiert, Serumwerte von bedeutenden, bereits durchgeführten Studien retrospektiv zu standardisieren [60].

Valide Referenzwerte werden nicht nur in der epidemiologischen und klinischen Forschung, sondern ebenfalls bei der individuellen Patientenversorgung im klinischen Alltag benötigt. So kann die Diagnose einer mangelhaften, suboptimalen oder ausreichenden Versorgung gegenwärtig je nach individuell zugrunde gelegten Referenzwerten variieren. Dies beeinträchtigt eine evidenzbasierte Entscheidung, ab wann eine Therapie notwendig ist beziehungsweise welcher Zielwert anzustreben ist [58, 61]. Hinzu kommen die messmethodischen Probleme, die neben dem „wahren“ Serumwert sowohl kritische als auch unkritische 25(OH)D-Serumwerte vertauschen und zu Fehlversorgungen führen können. Bis zur Etablierung der Standardisierung sollten 25(OH)D-Serumwerte daher möglichst zusammen mit der Krankengeschichte der Patientinnen und Patienten, potenziellen Risikofaktoren einer geringen Eigensynthese (z. B. geringes Ausmaß an Aktivitäten im Freien, Sonnenschutzverhalten, Lebensalter, Gewicht) sowie der Vitamin-D-Zufuhr beurteilt werden.

4.1 Studienlimitationen

Die Gesundheitssurveys, die der Dissertation zugrunde liegen, weisen verschiedene Limitationen auf. So muss bei der Beurteilung der 25(OH)D-Serumwerte beachtet werden, dass diese nur Momentaufnahmen des Vitamin-D-Status darstellen, da den Teilnehmenden während der Studien nur einmal Blut abgenommen wurde. Die Beschreibung eines langfristigen Vitamin-D-Mangels, der Hinweise auf mögliche, bereits klinisch manifeste Symptome geben könnte, kann mit den Surveys daher nicht abgebildet werden.

Bei der Interpretation der ursprünglichen DEGS1-Ergebnisse zum Vitamin-D-Status, die in der ersten Publikation veröffentlicht wurden, muss berücksichtigt werden, dass die Laboranalysen zu einem Zeitpunkt durchgeführt wurden, zu dem noch keine Standardisierung der Messmethodik zur Verfügung stand. Die ursprünglich gemessenen 25(OH)D-Serumwerte sollten daher nur unter Vorbehalt mit Ergebnissen anderer Studien verglichen werden.

Darüber hinaus wurden in DEGS1 wichtige Einflussfaktoren auf den Vitamin-D-Status nicht erfasst. Zu diesen gehören zum Beispiel die individuelle UV-B-Exposition sowie das Sonnenschutzverhalten, kulturelle und religiöse Verschleierung oder die Hautpigmentierung. Außerdem waren Teilnehmende mit schweren Depressionen oder anderen schweren Erkrankungen vermutlich unterrepräsentiert. Daneben basierten die Daten zu den depressiven Symptomen nicht auf ärztlichen Diagnosen, sondern auf Selbsteinschätzungen der Befragten.

Bei der retrospektiven Standardisierung der Serumwerte von BGS98, DEGS1 und KiGGS können unerkannte labormethodische Probleme aufgetreten sein, zum Beispiel Änderungen in der Assayzusammensetzung im Zeitverlauf. Darüber hinaus war die Lagerzeit der Rückstellproben mit 4 bis 17 Jahren relativ lang. Ferner wurde ein jeweils nur geringer Anteil an Blutproben reanalysiert, um 25(OH)D-Serumwerte für die Gesamtdatensätze vom BGS98, DEGS1 und KiGGS vorherzusagen. Vorgängerstudien zeigten jedoch, dass eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den mittels VDSP-Protokoll kalkulierten 25(OH)D-Werten und Serumwerten, die bei der Reanalyse eines gesamten Probensets gemessen werden, besteht [64].

Grundsätzlich gilt, dass Querschnittstudien wie der BGS98, DEGS1 und KiGGS zwar wichtige Hinweise auf mögliche ursächliche Beziehungen, jedoch durch die zeitgleiche Erhebung von Informationen keinen Aufschluss über Kausalität geben. Außerdem ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass in Beobachtungsstudien trotz Adjustierungen nicht alle Confounder berücksichtigt werden können. Darüber hinaus kann residuelles Confounding nie gänzlich ausgeschlossen werden.

4.2 Resümee und Implikationen für Public Health

In den vergangenen Jahren zeigten bevölkerungsrepräsentative Gesundheitssurveys, dass die Vitamin-D-Versorgung bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen in Deutschland nicht optimal ist. Daten der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1, 2008 – 2011) bestätigen dies erneut für die 18- bis 79-jährige Bevölkerung. So hat mehr als die Hälfte der Erwachsenen 25(OH)D-Serumwerte <50 nmol/l und schöpft damit das präventive Potenzial für die Knochengesundheit nicht aus. Zu dieser Versorgungslage können veränderbare und unveränder-

bare Determinanten beigetragen haben, unter anderem ein hoher Body-Mass-Index, ein hoher Medienkonsum, eine geringe körperliche Aktivität oder die geografische Lage des Wohnorts. Ein niedriger Vitamin-D-Status ist nicht nur mit Knochenerkrankungen, sondern auch mit nicht-skelettalen Erkrankungen wie psychischen Störungen assoziiert. So wurde bei Erwachsenen in Deutschland ein Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und einer depressiven Symptomatik beobachtet, der von der Jahreszeit beeinflusst wird. Sowohl für die Kausalität als auch für die Richtung dieser Beziehung gibt es jedoch bislang keine ausreichenden Belege. Großangelegte randomisierte kontrollierte Studien werden diese Situation in den nächsten Jahren voraussichtlich ändern und eine evidenzbasierte Grundlage zur Beantwortung der Fragen liefern. Da sich vor einigen Jahren herausgestellt hat, dass die Bestimmung des Vitamin-D-Status stark methoden- und laborabhängig ist, wird weltweit die Standardisierung der Messmethoden angestrebt. Im Rahmen eines EU-finanzierten Projektes konnten Serumwerte von DEGS1, dem Bundes-Gesundheitssurvey 1998 (BGS98, 1997 – 1999) und der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS-Basiserhebung, 2003 – 2006) mit einer standardisierten Messmethode reanalysiert werden. Hierbei ergaben sich deutliche Effekte hinsichtlich der Bewertung des Vitamin-D-Status: Im Vergleich zum ursprünglich verwendeten Messverfahren lag die Prävalenz einer mangelhaften Versorgung nach der Standardisierung in allen Studien niedriger und die Prävalenz einer ausreichenden Versorgung höher. So reduzierte sich beispielsweise der Anteil an Personen, die mit 25(OH)D-Serumwerten <30 nmol/l mangelhaft versorgt waren, im BGS98 von 23,7 % auf 15,5 %, in DEGS1 von 30,2 % auf 15,2 % und in KiGGS von 27,0 % auf 12,5 %. Nichtsdestotrotz ist mit umgerechnet circa 11 Millionen Menschen auch nach der retrospektiven Standardisierung von 25(OH)D-Serumwerten ein relevanter Anteil der Bevölkerung in Deutschland mangelhaft mit Vitamin D versorgt. Zur Verbesserung der Versorgungslage können verschiedene Public-Health-Strategien ergriffen werden. Eine verhaltenspräventive Maßnahme stellt die Verbesserung der körpereigenen Vitamin-D-Produktion durch verantwortungsbewusstes Sonnen dar. Eine konkrete Empfehlung wurde vom Bundesamt für Strahlenschutz in Zusammenarbeit mit verschiedenen nationalen Fachorganisationen erarbeitet und im Jahr 2015 veröffentlicht [62]. Für eine adäquate Eigensynthese, einschließlich des Aufbaus eines ausreichenden Speichers für die Wintermonate, legt diese nahe, zwischen März und Oktober zwei- bis dreimal pro Woche Gesicht, Hände und Arme unbedeckt und ohne Sonnenschutz der Sonne auszusetzen [39, 62]. Hierbei genügt bereits die Hälfte der Zeit, in der sonst ungeschützt ein Sonnenbrand entstehen würde. Hautrötungen und Sonnenbrände sollten dabei grundsätzlich vermieden werden. Bei längeren Aufenthalten in der Sonne wird daher zusätzlich empfohlen, geeignete Sonnenschutzmaßnahmen zu ergreifen [39, 62]. Einen wichtigen Aspekt der Empfehlung stellt die Vereinbarkeit der Vitamin-D-Eigensynthese mit der Prävention von Hautkrebs dar. Da UV-B-Strahlung sowohl für die Bildung von Vitamin D in der Haut benötigt wird als auch gleichzeitig ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung von Hautkrebs ist, standen frühere Empfehlungen häufig in Widerspruch zueinander. Die konsentrierte Empfehlung trägt somit zur Lösung des hierdurch entstandenen Präventionsdilemmas bei. Eine weitere Möglichkeit zur Verbesserung des Vitamin-D-Status stellt die Einnahme von Supplementen dar. Empfehlungen zur Supplementierung richten sich in Deutschland in erster Linie an Risikogruppen eines Vitamin-D-Mangels wie Säuglinge, postmenopausale Frauen oder pflegebedürftige Personen. Seit dem Jahr 2012 empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für

Ernährung außerdem der Allgemeinbevölkerung die Einnahme von Vitamin-D-Präparaten, wenn eine Verbesserung des Vitamin-D-Status weder durch die Eigensynthese noch die Ernährung erzielt werden kann [7]. Die Einschränkungen sind darauf zurückzuführen, dass Vitamin D als fettlösliches Vitamin im Fett- und Muskelgewebe gespeichert werden kann, und eine übermäßig hohe Einnahme von Supplementen zu einer akuten beziehungsweise schleichenden Überdosierung (Intoxikation) führen kann [7, 39]. Die Einnahme sollte daher gegebenenfalls nach ärztlicher Beratung und dem Nachweis eines mangelhaften Vitamin-D-Status erfolgen.

Eine verhältnispräventive Maßnahme stellt die Nährstoffanreicherung von Lebensmitteln dar. Hierdurch können große Teile der Bevölkerung, einschließlich Risikogruppen, erreicht werden, ohne dass eine oftmals schwer zu erzielende Verhaltensänderung (z. B. Förderung des verantwortungsvollen Sonnens, Reduzierung von Aktivitäten in geschlossenen Räumen, Gewichtsreduktion) bewirkt werden muss. Anreicherungen sind in Deutschland gegenwärtig jedoch stark reglementiert. So dürfen nur bestimmte Produkte wie Margarine und Mischfette, Pflanzencremes und Frühstückscerealien sowie mit Ausnahmegenehmigungen Speiseöle und Frischkäsezubereitungen angereichert werden. Aktuell wird jedoch eine mögliche Ausweitung der Anreicherungspraxis auf Grundnahrungsmittel, wie beispielsweise Brot und Backwaren sowie Milch und Milchprodukte, diskutiert.

Da für Deutschland bislang kein übergreifendes Präventionskonzept existiert, stellt eine Kombination der genannten verhaltens- und verhältnispräventiven Ansätze vermutlich den erfolgversprechendsten Ansatz dar [63]. Neben der Verbesserung des Vitamin-D-Status der Bevölkerung sollte hierbei jedoch gleichzeitig das Risiko einer möglichen Überversorgung im Blick behalten werden. Die kontinuierliche Beobachtung der Vitamin-D-Versorgung über repräsentative Gesundheitssurveys ist somit notwendig, um Entwicklungen der Nährstoffversorgung ermitteln, den Effekt von Präventionsstrategien längerfristig überwachen sowie Maßnahmen evaluieren und gegebenenfalls anpassen zu können.

Da für dieses Monitoring – ebenso wie für die klinische Forschung und individuelle Patientenversorgung – valide und vergleichbare Daten erforderlich sind, sollte die Standardisierung von 25(OH)D-Messmethoden weltweit gängige Praxis werden. Bis zur Etablierung der Standardisierung sollten sich alle Akteure, die mit der Messung, Bewertung und Interpretation von 25(OH)D-Serumwerten befasst sind, der aktuellen Limitationen der Messmethodik und der Auswirkungen auf die Analyse der Ergebnisse bewusst sein.

5. Literaturverzeichnis

1. Spiro A, Buttriss JL (2014) Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull* 39(4):322-350
2. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP (2014) Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 348:g2035
3. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P (2014) Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2(1):76-89
4. Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, Eiriksdottir G, Gaksch M, Grubler M, Grimnes G, Gudnason V, Lips P, Pilz S, van Schoor NM, Kiely M, Jorde R (2017) Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One* 12(7):e0180512
5. Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M, Boniol M, Coppens K, Pizot C, Boniol M (2017) Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(12):986-1004
6. Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357(3):266-281
7. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährung (SGE) (Hrsg) (2012) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage. Neuer Umschau Buchverlag, Neustadt an der Weinstraße
8. Hintzpeter B, Mensink GBM, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave C (2008) Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr* 62(9):1079-1089
9. Hintzpeter B, Scheidt-Nave C, Müller MJ, Schenk L, Mensink GBM (2008) Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. *J Nutr* 138(8):1482-1490
10. Kurth BM, Ziese T, Tiemann F (2005) Gesundheitsmonitoring auf Bundesebene. Ansätze und Perspektiven. *Bundesgesundheitsbl* 48(3):261-272
11. Thefeld W, Stolzenberg H, Bellach BM (1999) Bundes-Gesundheitssurvey: Response, Zusammensetzung der Teilnehmer und Non-Responder-Analyse. *Gesundheitswesen* 61(S2):S57-S61
12. Kamtsiuris P, Lange M, Schaffrath Rosario A (2007) Der Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS): Stichprobendesign, Response und Nonresponse-Analyse. *Bundesgesundheitsbl* 50(5-6):547-556
13. Kamtsiuris P, Lange M, Hoffmann R, Schaffrath Rosario A, Dahm S, Kuhnert R, Kurth BM (2013) Die erste Welle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Stichprobendesign, Response, Gewichtung und Repräsentativität. *Bundesgesundheitsbl* 56(5-6):620-630
14. Ju SY, Lee YJ, Jeong SN (2013) Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Health Aging* 17(5):447-455
15. Milaneschi Y, Hoogendijk W, Lips P, Heijboer AC, Schoevers R, van Hemert AM, Beekman AT, Smit JH, Penninx BW (2014) The association between low vitamin D and depressive disorders. *Mol Psychiatry* 19(4):444-451
16. Saveanu RV, Nemeroff CB (2012) Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatr Clin North Am* 35(1):51-71
17. 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(1):21-30

18. Brandenbarg J, Vrijkotte TG, Goedhart G, van Eijsden M (2012) Maternal early-pregnancy vitamin D status is associated with maternal depressive symptoms in the Amsterdam Born Children and Their Development cohort. *Psychosom Med* 74(7):751-757
19. Hoang MT, Defina LF, Willis BL, Leonard DS, Weiner MF, Brown ES (2011) Association between low serum 25-hydroxyvitamin D and depression in a large sample of healthy adults: the Cooper Center longitudinal study. *Mayo Clin Proc* 86(11):1050-1055
20. Kjaergaard M, Joakimsen R, Jorde R (2011) Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with depression in an adult Norwegian population. *Psychiatry Res* 190(2-3):221-225
21. Nanri A, Mizoue T, Matsushita Y, Poudel-Tandukar K, Sato M, Ohta M, Mishima N (2009) Association between serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in Japanese: analysis by survey season. *Eur J Clin Nutr* 63(12):1444-1447
22. Stewart R, Hirani V (2010) Relationship between vitamin D levels and depressive symptoms in older residents from a national survey population. *Psychosom Med* 72(7):608-612
23. Bretschneider J, Kuhnert R, Hapke U (2017) Depressive Symptomatik bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2(3):81-88
24. Siggelkow H (2016) Vitamin-D-Analytik. *Der Diabetologe* 12(4):248-253
25. Atef SH (2018) Vitamin D assays in clinical laboratory: Past, present and future challenges. *J Steroid Biochem Mol Biol* 175:136-137
26. Glendenning P, Inderjeeth CA (2016) Controversy and consensus regarding vitamin D: Recent methodological changes and the risks and benefits of vitamin D supplementation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 53(1):13-28
27. Snellman G, Melhus H, Gedeborg R, Byberg L, Berglund L, Wernroth L, Michaelsson K (2010) Determining vitamin D status: a comparison between commercially available assays. *PLoS One* 5(7):e11555
28. Binkley N, Krueger D, Gemar D, Drezner MK (2008) Correlation among 25-hydroxyvitamin D assays. *J Clin Endocrinol Metab* 93(5):1804-1808
29. Vitamin D External Quality Assessment Scheme (2014) DEQAS Review 2014. <http://www.deqas.org/Library.asp?version=101> (Stand: 01.08.2018)
30. Lai JK, Lucas RM, Banks E, Ponsonby AL, Ausimmune Investigator G (2012) Variability in vitamin D assays impairs clinical assessment of vitamin D status. *Intern Med J* 42(1):43-50
31. Sempos CT, Vesper HW, Phinney KW, Thienpont LM, Coates PM, Vitamin D Standardization Program (2012) Vitamin D status as an international issue: national surveys and the problem of standardization. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 243:32-40
32. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková 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 GBM, 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(4):1033-1044
33. Institute of Medicine (2011) Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. The National Academies Press, Washington, DC
34. 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(7):1911-1930
35. Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Rieckmann N, Hintzpeter B, Mensink GBM (2015) Vitamin D status among adults in Germany – results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *BMC Public Health* 15:641
 36. Rabenberg M, Harisch C, Rieckmann N, Buttery AK, Mensink GBM, Busch MA (2016) Association between vitamin D and depressive symptoms varies by season: Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *J Affect Disord* 204:92-98
 37. Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Thamm M, Rieckmann N, Durazo-Arvizu RA, Dowling KG, Škrabáková Z, Cashman KD, Sempos CT, Mensink GBM (2018) Implications of standardization of serum 25-hydroxyvitamin D data for the evaluation of vitamin D status in Germany, including a temporal analysis. *BMC Public Health* 18(1):845
 38. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB (2001) The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 16(9):606-613
 39. Rabenberg M, Mensink GBM (2016) Vitamin-D-Status in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 1(2):36-42
 40. Max Rubner-Institut, Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel (Hrsg) (2008) Nationale Verzehrsstudie II. Die bundesweite Befragung zur Ernährung von Jugendlichen und Erwachsenen. Ergebnisbericht, Teil 2. Max Rubner-Institut, Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel, Karlsruhe
 41. MacLaughlin J, Holick MF (1985) Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest* 76(4):1536-1538
 42. Perna L, Haug U, Schottker B, Muller H, Raum E, Jansen EH, Brenner H (2012) Public health implications of standardized 25-hydroxyvitamin D levels: a decrease in the prevalence of vitamin D deficiency among older women in Germany. *Prev Med* 55(3):228-232
 43. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF (2000) Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 72(3):690-693
 44. Brock K, Huang WY, Fraser DR, Ke L, Tseng M, Stolzenberg-Solomon R, Peters U, Ahn J, Purdue M, Mason RS, McCarty C, Ziegler RG, Graubard B (2010) Low vitamin D status is associated with physical inactivity, obesity and low vitamin D intake in a large US sample of healthy middle-aged men and women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 121(1-2):462-466
 45. Burnand B, Sloutskis D, Gianoli F, Cornuz J, Rickenbach M, Paccaud F, Burckhardt P (1992) Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in the Swiss population. *Am J Clin Nutr* 56(3):537-542
 46. Thuesen B, Husemoen L, Fenger M, Jakobsen J, Schwarz P, Toft U, Ovesen L, Jorgensen T, Linneberg A (2012) Determinants of vitamin D status in a general population of Danish adults. *Bone* 50(3):605-610
 47. Ganji V, Milone C, Cody MM, McCarty F, Wang YT (2010) Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int Arch Med* 3:29
 48. Lee DM, Tajar A, O'Neill TW, O'Connor DB, Bartfai G, Boonen S, Bouillon R, Casanueva FF, Finn JD, Forti G, Giwercman A, Han TS, Huhtaniemi IT, Kula K, Lean ME, Punab M, Silman AJ, Vanderschueren D, Wu FC, Pendleton N, Emas study group (2011) Lower vitamin D levels are associated with depression among community-dwelling European men. *J Psychopharmacol* 25(10):1320-1328

49. Milaneschi Y, Shardell M, Corsi AM, Vazzana R, Bandinelli S, Guralnik JM, Ferrucci L (2010) Serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in older women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 95(7):3225-3233
50. Polak MA, Houghton LA, Reeder AI, Harper MJ, Conner TS (2014) Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and depressive symptoms among young adult men and women. *Nutrients* 6(11):4720-4730
51. Zhao G, Ford ES, Li C, Balluz LS (2010) No associations between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone and depression among US adults. *Br J Nutr* 104(11):1696-1702
52. Spedding S (2014) Vitamin D and depression: a systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. *Nutrients* 6(4):1501-1518
53. 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(3):757-767
54. Cass WA, Smith MP, Peters LE (2006) Calcitriol protects against the dopamine- and serotonin-depleting effects of neurotoxic doses of methamphetamine. *Ann N Y Acad Sci* 1074:261-271
55. Grant WB (2012) Epidemiologie von Vitamin D und Krankheit – der Nutzen höherer Vitamin D-Spiegel für Deutschland. In: Reichrath J, Lehmann B, Spitz J (Hrsg) *Vitamin D - Update 2012*. Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, Unterhaching, S. 13-24
56. Heaney RP (2012) Vitamin D--baseline status and effective dose. *N Engl J Med* 367(1):77-78
57. Taylor CL, Sempos CT, Davis CD, Brannon PM (2017) Vitamin D: Moving Forward to Address Emerging Science. *Nutrients* 9(12)
58. Lucas RM, Gorman S, Black L, Neale RE (2017) Clinical, Research, and Public Health Implications of Poor Measurement of Vitamin D Status. *J AOAC Int* 100(5):1225-1229
59. Binkley N, Dawson-Hughes B, Durazo-Arvizu R, Thamm M, Tian L, Merkel JM, Jones JC, Carter GD, Sempos CT (2017) Vitamin D measurement standardization: The way out of the chaos. *J Steroid Biochem Mol Biol* 173:117-121
60. Sempos CT, Durazo-Arvizu RA, Binkley N, Jones J, Merkel JM, Carter GD (2016) Developing vitamin D dietary guidelines and the lack of 25-hydroxyvitamin D assay standardization: The ever-present past. *J Steroid Biochem Mol Biol* 164:115-119
61. Ferrari D, Lombardi G, Banfi G (2017) Concerning the vitamin D reference range: pre-analytical and analytical variability of vitamin D measurement. *Biochem Med (Zagreb)* 27(3):030501
62. Bundesamt für Strahlenschutz (2015) Empfehlung zur „UV-Exposition zur Bildung des körpereigenen Vitamin D“. Konsentierter Empfehlung der wissenschaftlichen Behörden, Fachgesellschaften und Fachverbände des Strahlenschutzes, der Gesundheit, der Risikobewertung, der Medizin und der Ernährungswissenschaften. www.bfs.de/DE/themen/opt/uv/wirkung/akut/empfehlung.html (Stand: 01.08.2018)
63. Brown J, Amling M, Barvencik F (2011) Möglichkeiten zur Verbesserung des Vitamin D-Status der Bevölkerung. *J Miner Stoffwechs* 18(3):104-109
64. Cashman KD, Kiely M, Kinsella M, Durazo-Arvizu RA, Tian L, Zhang Y, Lucey A, Flynn A, Gibney MJ, Vesper HW, Phinney KW, Coates PM, Picciano MF, Sempos CT (2013) Evaluation of Vitamin D Standardization Program protocols for standardizing serum 25-hydroxyvitamin D data: a case study of the program's potential for national nutrition and health surveys. *Am J Clin Nutr* 97(6):1235-1242

I. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Martina Rabenberg, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Vitamin-D-Versorgung in Deutschland – Aktuelle Prävalenzen, gesundheitliche Auswirkungen und Effekte einer Messmethodenstandardisierung“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

II. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Martina Rabenberg hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Rieckmann N, Hintzpeter B, Mensink GBM. Vitamin D status among adults in Germany – results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). BMC Public Health. 2015;15:641.

Impact Factor: 2.420

Beitrag im Einzelnen:

- Entwicklung der Fragestellungen und Konzeption der Auswertungen
- Eigenständige Analyse der Daten
- Federführung bei der Interpretation der Ergebnisse in Zusammenarbeit mit den Koautorinnen und Koautoren
- Eigenständige Erstellung der Tabellen und Grafiken
- Eigenständige Durchführung der Literaturrecherche und Auswahl der relevanten Literatur
- Federführung bei der Erstellung der Publikation

Publikation 2: Rabenberg M, Harisch C, Rieckmann N, Buttery AK, Mensink GBM, Busch MA. Association between vitamin D and depressive symptoms varies by season: Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). J Affect Disord. 2016;204:92-8.

Impact Factor: 3.432

Beitrag im Einzelnen:

- Mitarbeit an der Analyse der Daten
- Mitarbeit an der Interpretation der Ergebnisse in Zusammenarbeit mit den Koautorinnen und Koautoren
- Eigenständige Erstellung der Tabellen
- Eigenständige Durchführung der Literaturrecherche und Auswahl der relevanten Literatur
- Federführung bei der Erstellung der Publikation

Publikation 3: Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Thamm M, Rieckmann N, Durazo-Arvizu RA, Dowling KG, Škrabáková Z, Cashman KD, Sempos CT, Mensink GBM. Implications of standardization of serum 25-hydroxyvitamin D data for the evaluation of vitamin D status in Germany, including a temporal analysis. BMC Public Health. 2018;18:845.

Impact Factor: 2.364

Beitrag im Einzelnen:

- Entwicklung der Fragestellungen und Konzeption der Auswertungen
- Eigenständige Analyse der Daten
- Federführung bei der Interpretation der Ergebnisse in Zusammenarbeit mit den Koautorinnen und Koautoren
- Eigenständige Erstellung der Tabellen und einer Grafik
- Eigenständige Durchführung der Literaturrecherche und Auswahl der relevanten Literatur
- Federführung bei der Erstellung der Publikation

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin



Vitamin D status among adults in Germany – results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)

Martina Rabenberg^{1*}, Christa Scheidt-Nave¹, Markus A. Busch¹, Nina Rieckmann², Birte Hintzpeter³ and Gert B.M. Mensink¹

Abstract

Background: In 1998, more than half of the adult population in Germany had serum 25-hydroxy-vitamin-D [25(OH)D] levels below the common threshold of 50 nmol/l. Since then, there has been a lot of attention for vitamin D in the scientific community, the media and the general population and serum 25(OH)D levels may have increased as a consequence. With data from the 'German Health Interview and Examination Survey for Adults' (DEGS1) the current situation of vitamin D status can be analysed.

Methods: DEGS1, a national health survey among adults in Germany conducted by the Robert Koch Institute between 2008 and 2011, included 6,995 persons with available serum 25(OH)D levels. We calculated the proportion of participants with serum 25(OH)D levels <30 nmol/l, 30- < 50 nmol/l and > =50 nmol/l overall and according to age, season and latitude of residence as well as percentiles of serum 25(OH)D according to month of examination. Determinants of vitamin D status were analysed with multiple linear regression models.

Results: Mean serum 25(OH)D level was 45.6 nmol/l with no significant sex differences ($p = 0.47$). 61.6 % of the participants had serum 25(OH)D levels <50 nmol/l, 30.2 % had levels <30 nmol/l. During summer, half of the participants had levels > =50 nmol/l, during winter time, 25 % of the participants had levels <30 nmol/l. A significant latitudinal gradient was observed in autumn for men and in winter for women. In multiple linear regression analyses, examination during winter time, residing in northern latitude, non-use of vitamin D supplements, low sport activity, high Body Mass Index (BMI) and high media consumption were independently and significantly associated with lower serum 25(OH)D levels in both sexes. In addition, among women, significant associations with lower 25(OH)D levels were observed for older age and lower socio-economic status, among men, for low vitamin D intake and more residential traffic.

Conclusions: Serum 25(OH)D levels below the threshold of 50 nmol/l are still common among adults in Germany, especially during winter and spring and in higher latitudes. Potentially modifiable factors of poorer vitamin D status are higher BMI, lack of sport activity and high media use.

Keywords: Vitamin D, Serum 25(OH)D, Determinants, Season, Northern latitude, Population survey, Germany

* Correspondence: RabenbergM@rki.de

¹Department of Epidemiology and Health Monitoring, Robert Koch Institute, Berlin, Germany

Full list of author information is available at the end of the article

Background

Vitamin D plays an important role in the maintenance of calcium and phosphorus metabolism and therefore in bone health [24]. Moreover, in recent years, many epidemiological studies have reported associations between low levels of vitamin D and various non-skeletal chronic diseases, including diabetes mellitus, cardiovascular diseases, autoimmune diseases as well as lung, breast and colon cancer [25, 26, 34, 52].

The vitamin D status depends mainly on the production of vitamin D₃ in the skin under the influence of UVB radiation (wavelengths 290–315 nm) and to a lesser degree on the intake of vitamin D₂ and D₃ through diet and dietary supplements [4, 28]. As sunlight exposure is the most important determinant for synthesis [26], endogenous vitamin D production is limited in northern latitudes during autumn and winter because of inadequate UVB radiation [13, 65]. This is also the case in Germany which is geographically located between latitudes 47° and 55°. In addition, the usual vitamin D intake from food in Germany does not meet the recommendations of the German Nutrition Society of 20 µg per day [16, 23, 57]. Based on data from the previous national health survey for adults (German National Health Interview and Examination Survey, GNHIES98) more than half of the adult population in Germany has serum 25-hydroxy-vitamin-D [25(OH)D] levels below the common threshold of 50 nmol/l [23].

In the past decade, public awareness of potential health effects of vitamin D deficiency has increased due to intense scientific debate and media coverage. As a consequence, 25(OH)D levels may have increased in the German population due to behaviour change in the general population and increased testing and prescribing of supplements among physicians. Support for this hypothesis is indicated by the doubling of unit sales of prescription and over-the-counter vitamin D preparations between 2008 and 2013 [29]. Due to potential changes of serum 25(OH) levels in the population, monitoring of the vitamin D status and its determining factors is necessary to provide a regular basis to form, implement and evaluate regulations as well as public health strategies on German and international level.

Against this background, the aim of the present study, the 'German Health Interview and Examination Survey for Adults' (DEGS1), is to give an overview of the current situation of vitamin D status and important determinants in the resident population 18–79 years of age in Germany. This comprises the analysis of serum 25(OH)D levels overall and according to sex, age, season and latitude of residence as well as the calculation of serum 25(OH)D percentile values according to month of examination. Finally, potential determinants of vitamin D status, including socio-demographic variables and indicators of

health and health-related behaviours are considered by using multiple linear regression models.

Methods

Study design and subjects

From November 2008 to December 2011, DEGS1 was conducted by the Robert Koch Institute (RKI). DEGS1 is a comprehensive nationwide health survey among a representative population-based sample of adults 18–79 years old in Germany [58]. It includes both newly recruited participants as well as persons who already participated in the 'German National Health Interview and Examination Survey 1998' (GNHIES98) [3]. Overall, 8,151 adults (4,283 women; 3,868 men) with permanent residence in Germany participated in DEGS1. The sample included 3,959 persons from GNHIES98 (response rate 62 %) and 4,192 persons who were newly recruited by two-stage stratified random sampling (response rate 42 %). The sampling method and the study protocol were previously described in detail [36, 58]. In brief, at the first stage of sampling, a total of 180 sample points was randomly selected and stratified to reflect the federal state and community size including 120 original sample points of GNHIES98 and 60 new sample points (Fig. 1). At the second stage, participants were randomly selected from local population registries stratified by 5 year age groups.

Because the present analyses are restricted to participants with available serum 25(OH)D levels, the final study population consisted of 6,995 persons, 3,635 women and 3,360 men.

DEGS1 was developed in line with the principles of the Declaration of Helsinki and the German Federal Data Protection Act. The study protocol was approved by the Federal and State Commissioners for Data Protection and by the ethics committee of the Charité-Universitätsmedizin Berlin (No. EA2/047/08). All participants provided written informed consent prior to the study procedures.

Data collection and operationalization of variables

In DEGS1, survey instruments comprised self-administered questionnaires, standardised computer-assisted interviews, physical examinations and tests, including blood sampling [58].

For analysis of serum 25(OH)D levels, venous blood samples were drawn with Vacutainer EDTA and gel tubes and immediately centrifuged and separated. Serum specimens were aliquoted and stored at -40 °C within one hour. For storage and detailed analysis, extra serum and whole blood samples were brought to the central epidemiology laboratory unit at the Robert Koch Institute, Berlin. Serum 25(OH)D was measured by a Liaison chemiluminescence immunoassay (DiaSorin Inc., Stillwater, MN, USA). The device 'Liaison Analyzer' had to be replaced in

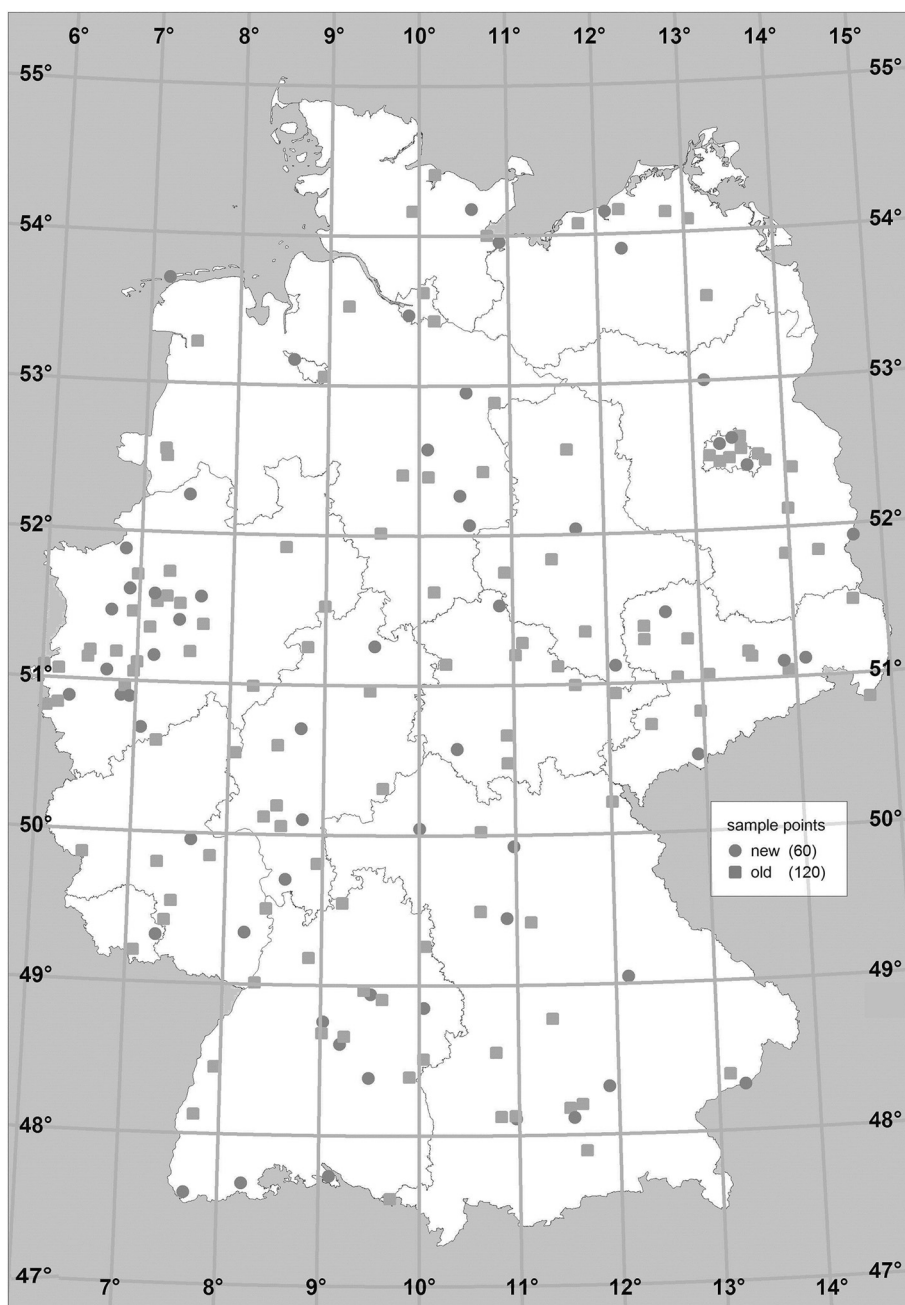


Fig. 1 Map of Germany with DEGS1 sample points and geographic coordinates

March 2011 due to a technical problem, without any other change in the analytical system. Interassay coefficients of variation measured in DEGS1 before March 2011 were 10.5 % for the lower part of the measuring range (37.2 nmol/l) and 10.3 % for the upper part of the measuring range (133.0 nmol/l). Following changes in test conditions, the interassay coefficients of variation improved slightly.

The lower detection level of the assay was 10 nmol/l. For analysis, measurement results >0 and <10 nmol/l ($n = 111$)

were set to 9 nmol/l. In DEGS1, serum 25(OH)D levels were categorized as <30 nmol/l, 30- < 50 nmol/l and ≥ 50 nmol/l based on currently available evidence summarized by the Institute of Medicine in 2011 [30]. Additionally, for some analyses, the categories 50- < 75 nmol/l and ≥ 75 nmol/l were considered.

Month of examination was used to define season as spring (March to May), summer (June to August), autumn (September to November) and winter (December to February).

Latitudes were derived from participants' region of residence and divided into three categories: 47°-49°, 50°-51° and 52°-54° (Fig. 1). Although Germany has a small area at latitude 55°, it was not involved because there was no sample point in this region.

To estimate vitamin D intake by food, a vitamin D intake index was constructed. Food intake was assessed with a validated semi-quantitative, self-administered food frequency questionnaire (FFQ) [19], which considered the consumption frequencies and portion sizes of 53 food groups within a recall period of 4 weeks. For the index, the following food groups were taken into account: fish, eggs, milk, cheese, cream cheese, curd cheese, yoghurt, soured milk, butter, margarine, and ice-cream. The index was computed by multiplying food frequencies with portion quantities and nutrient contents of the comprised food groups. As the FFQ provides information on particularly broad food groups for which calculation of average vitamin D contents is difficult, we used detailed information on particular food consumption from the German Nutrition Survey 1998 (GeNuS1998) [46] and linked it with the corresponding vitamin D contents reported in the 'German Nutrient Content Database' [45]. Accordingly, we computed weighted average nutrient contents for the included food groups. Based on tertiles of the distribution for the index, vitamin D intake was classified as higher (≥ 2.81 $\mu\text{g}/\text{day}$), intermediate (≥ 1.65 and < 2.81 $\mu\text{g}/\text{day}$) and low (< 1.65 $\mu\text{g}/\text{day}$).

Detailed information on medication use (prescription or over-the-counter) within the past 7 days was collected based on standardised methods [39]. These included a computer-assisted personal medication interview by specifically trained staff and barcode scanning of original drug packages brought to the study centre for this purpose. Scanned barcodes were automatically linked to the WHO Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC) for documentation of various information *e.g.*, preparation name, indication group, or standard package size [39]. For the present analysis, we used information on all drugs likely to affect vitamin D metabolism, including vitamin D supplements, oral contraceptives and postmenopausal hormone therapy. Moreover, any drugs known to activate the pregnane-X-receptor [18] such as anticonvulsants and glucocorticoids were taken into account.

Further, we considered chronic diseases known to affect vitamin D metabolism. Medical history was obtained by study physicians based on personal computer-assisted interviews. Specifically, we took into account a lifetime history of physician diagnosed renal insufficiency, cirrhosis of the liver, inflammatory bowel disease, cardiovascular diseases (heart attack, coronary heart disease, stroke, and heart failure), epilepsy, and diabetes mellitus as well as a history of gastroduodenal ulcer within the past 12 months.

Standardised measurements of body weight and body height were obtained with participants wearing underwear and no shoes. Body Mass Index (BMI) was calculated as body weight in kg divided by squared body height in metres. BMI was then classified as underweight (< 18.5 kg/m^2), normal weight ($18.5 - < 25$ kg/m^2), overweight ($25 - < 30$ kg/m^2), and obesity (≥ 30 kg/m^2) according to the categories of the World Health Organization [71].

Sport activities were assessed by asking 'How often do you participate in sports during one week?', with the possible answers: 'I don't do any sports', 'less than 1 h', 'regularly 1 to 2 h', 'regularly 2 to 4 h' or 'regularly more than 4 h' per week. For multiple linear regression analyses, this variable was grouped into 'no activity', 'less than 2 h sports per week' and '2 or more hours sports per week'.

Media use was assessed with the questions 'How many hours of your leisure time do you spend using TV/DVD/video on average?' and 'How many hours of your leisure time do you spend using computer/Internet/computer games/game consoles on average?'. Answers were 'never', 'up to 1 h', '1 to 2 h', '2 to 3 h' and '3 or more hours' per day. For multiple linear regression analyses, answers were grouped into 'up to 1 h a day (including never)', '1 to 3 h per day' and '3 or more hours per day'.

Information on traffic exposure at the home residence, as a proxy for air pollution, was collected by asking if the participants live near a 'side road with very little traffic (service road with access only, track, traffic-calmed zone)', 'side road with a fair amount of traffic', 'side road with quite a lot of traffic', 'main or through road with heavy traffic' or 'through road with extremely heavy traffic'. For multiple linear regression analyses, these answers were categorized as follows: living near a road with 'very little traffic', 'fair amount or quite a lot of traffic', and 'heavy or extremely heavy traffic'.

Using information on education, occupation, and household income of the participants, a three-stage index of socio-economic status (low, middle, high) was built [40].

Statistical analyses

All analyses were performed with SPSS statistical software (version 20.0; SPSS, Chicago, IL, USA). A weighting factor was used which adjusts for different sampling probabilities within the design strata and corrects deviations in the sample from the German population structure (as on 31. December 2010), taking into account age, sex, region, nationality, community type and education. Furthermore, calculation of the weighting factor also considered re-participation probability of GNHIES98 participants based on a logistic regression model [36, 58].

Because the distribution of serum 25(OH)D levels was slightly skewed, a log-transformation was carried out. As

distributions of transformed and untransformed levels were similar, the untransformed results are presented.

Means of serum 25(OH)D levels according to study group characteristics were calculated for men and women separately. Moreover, we calculated percentiles of serum 25(OH)D levels according to month of examination and the proportion of men and women with serum 25(OH)D levels <30 nmol/l, 30- < 50 nmol/l and \geq 50 nmol/l, overall and stratified by age group, season and latitude of residence.

Finally, multiple linear regression analysis stratified by sex was used to consider potential determinants of vitamin D status, including serum 25(OH)D levels as dependent variable and the following independent variables: age and BMI (as continuous variables), season, latitude, vitamin D intake index, vitamin D supplement use, oral contraceptive use, postmenopausal hormone therapy, socio-economic status, sport activity, media use, and residential traffic exposure (as categorical variables). Furthermore, in sensitivity analyses, we excluded stepwise participants who suffered from certain diseases or used specific drugs which can influence the vitamin D status. For all analyses, a p-value <0.05 based on two-sided tests was considered statistically significant.

Results

Characteristics of the study population with means of serum 25(OH)D stratified by sex are shown in Table 1.

Overall, 48.0 % of the study population were men and 52.0 % were women. There were only few persons with vitamin D supplement intake during the last seven days (women: 5.9 %; men: 1.0 %) and vitamin D intake was higher among men than women. In both sexes, approximately one-quarter of adults 18–79 years were obese, and one-third did not engage in any sport activity. Furthermore, the majority of the study population lived in central Germany (latitude 50°-51°) and near roads with very little traffic.

The distribution of serum 25(OH)D levels measured in DEGS1 is illustrated in Fig. 2.

Levels ranged from 9 nmol/l to 347 nmol/l. The mean serum 25(OH)D concentration was 45.6 nmol/l (43.5–47.7) with no significant differences between men and women (45.3 nmol/l vs. 45.9 nmol/l; p-value = 0.47). Serum 25(OH)D categories by sex and age groups are shown in Table 2. The proportion of serum 25(OH)D levels <50 nmol/l increased from 55.9 % in women aged 18 to 44 years to 69.9 % in women aged 65 and older. In men, there were no pronounced age-differences: the proportion only slightly increased from 61.6 % in the youngest to 62.6 % in the oldest age group.

Table 3 gives an overview of percentile values according to month of examination stratified by sex. The data show a clear variation in 25(OH)D levels according to month of

examination. Between June and September, half of the women had levels \geq 50 nmol/l, half of the men between June and October. On the other hand, between November and April, 25 % of the men had levels <30 nmol/l, 25 % of the women between November and May.

Figures 3 and 4 demonstrate the proportions of serum 25(OH)D categories by season and latitude. A clear south–north gradient with significant differences between the latitudes was only observed in autumn for men and in winter for women (data not shown).

Among men, significant differences were seen between latitudes 47°-49° and 50°-51° in every season, among women only in autumn and winter. Between latitudes 47°-49° and 52°-53°, significant differences were observed in autumn for both sexes and, additionally, in winter for women. Especially in spring and summer, persons residing in latitudes 50°-51° showed lower serum levels than their counterparts residing in higher latitudes. However, these differences were only statistically significant in men during springtime.

In multiple linear regression analyses, the following variables were significantly associated with higher serum 25(OH)D levels in both, men and women: summer, spring and autumn (reference category (ref.) winter), residing in latitudes 47°-49° (ref. 52°-54°), vitamin D supplement use, and sport activity up to and \geq 2 h a week (ref. no activity) (Tables 4 and 5). In both sexes, higher BMI and use of computer, Internet, computer games and game consoles of \geq 3 h per day (ref. up to one hour per day) were significantly associated with lower serum 25(OH)D levels (Tables 4 and 5).

Among women, higher serum 25(OH)D levels were positively associated with use of oral contraceptives, and having an intermediate or high socio-economic status (compared to a low status) (Table 4). Moreover, higher age was significantly associated with lower serum levels of serum 25(OH)D.

Among men, dietary vitamin D intake was also significantly associated with higher serum 25(OH)D whereas use of TV, DVD and video of \geq 3 h per day (ref. up to one hour per day), use of computer, Internet, computer games and game consoles of \geq 1 h per day (ref. up to one hour per day) as well as living near a road with fair amount or quite a lot of traffic (ref. very little traffic) were associated with lower levels (Table 5).

These associations persisted in multiple linear regression analyses even after sensitivity analyses (data not shown).

Discussion

In the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1), the mean serum 25(OH)D level was 45.6 nmol/l with no significant sex differences (women: 45.9 nmol/l; men: 45.3 nmol/l). More than half of the population (61.6 %) had serum 25(OH)D

Table 1 Characteristics of the study population with serum 25(OH)D means in nmol/l and 95 % confidence intervals^a

	Women (n = 3,635)				Men (n = 3,360)			
	n	%	Mean (nmol/l)	95 % CI	n	%	Mean (nmol/l)	95 % CI
Age group (in years)								
18-44	1277	35.1	49.6	(46.6-52.7)	1179	35.1	45.5	(42.2-48.8)
45-64	1452	39.9	44.1	(42.2-46.0)	1271	37.8	45.1	(42.6-47.6)
65-79	906	24.9	41.3	(39.1-43.5)	910	27.1	45.1	(41.5-47.6)
Season of examination								
Spring (March-May)	890	24.6	40.7	(37.6-43.9)	845	25.4	38.8	(35.1-42.4)
Summer (June-August)	770	18.3	58.7	(55.5-62.0)	694	18.0	61.9	(58.5-65.4)
Autumn (Sept.-Nov.)	1134	31.2	51.2	(48.2-54.2)	1073	32.4	51.5	(47.5-55.4)
Winter (Dec.-Feb.)	841	25.9	35.4	(33.2-37.5)	748	24.2	31.3	(29.1-33.5)
Latitude								
47°-49°	1058	31.6	48.9	(45.2-52.7)	1000	31.2	49.3	(44.8-53.8)
50°-51°	1658	44.5	44.1	(41.4-46.7)	1601	44.5	42.5	(39.1-45.9)
52°-54°	919	23.8	45.3	(40.5-50.1)	759	24.3	45.1	(39.7-50.5)
Vitamin D intake index								
Low intake	1322	39.8	45.4	(42.9-47.9)	941	30.3	42.3	(39.4-45.2)
Intermediate intake	1205	32.9	45.7	(43.1-48.3)	1067	31.3	46.5	(43.4-49.6)
Higher intake	1019	27.3	46.4	(43.8-49.0)	1242	38.4	46.7	(44.0-49.5)
Use of vitamin D supplements								
Yes	221	5.9	55.9	(51.7-60.2)	45	1.0	60.3	(52.5-68.1)
No	3414	94.1	45.3	(43.2-47.4)	3315	99.0	45.1	(42.6-47.7)
Oral contraceptive use								
Yes	480	15.3	54.5	(49.9-59.1)	/	/	/	/
No	3155	84.7	44.3	(42.4-46.3)	/	/	/	/
Use of postmenopausal hormone therapy								
Yes	173	4.0	47.4	(43.3-51.6)	/	/	/	/
No	3462	96.0	45.8	(43.7-47.9)	/	/	/	/
Body Mass Index (kg/m ²)								
<18.5	67	2.4	46.1	(38.7-53.6)	24	0.7	36.0	(26.9-45.1)
>= 18.5- < 25	1561	44.8	51.2	(48.4-54.0)	1011	32.1	47.5	(44.5-50.6)
>= 25- < 30	1111	29.2	44.1	(41.8-46.3)	1510	43.9	46.2	(43.5-48.9)
>= 30	867	23.6	37.6	(35.6-39.6)	796	23.3	40.2	(37.3-43.1)
Sport activity								
No sport activity	1119	33.3	41.4	(38.8-44.0)	1066	32.8	38.8	(36.5-41.2)
<2 h a week	1645	44.8	47.0	(44.7-49.2)	1268	38.1	46.6	(43.6-49.7)
2- < 4 h a week	545	14.9	52.3	(49.1-55.4)	518	15.6	51.1	(47.5-54.7)
>= 4 h a week	240	7.1	52.8	(47.5-58.1)	405	13.4	53.1	(49.6-56.7)
Media consumption per day								
TV, DVD, video								
up to 1 h	556	16.8	50.4	(46.7-54.0)	633	20.2	49.4	(45.6-53.2)
1- < 2 h	1223	34.9	47.9	(45.4-50.4)	1145	36.0	47.4	(44.4-50.4)
2- < 3 h	1224	33.5	44.7	(42.0-47.3)	1050	31.0	43.7	(41.0-46.5)
>= 3 h	547	14.8	40.0	(37.1-42.8)	427	12.7	39.5	(36.5-42.4)

Table 1 Characteristics of the study population with serum 25(OH)D means in nmol/l and 95 % confidence intervals^a (Continued)

Computer, Internet, computer games, game consoles								
up to 1 h	2571	74.9	46.6	(44.4-48.8)	1995	60.6	47.8	(45.2-50.4)
1- < 2 h	460	15.0	48.1	(44.5-51.7)	564	18.8	45.2	(41.3-49.1)
2- < 3 h	136	4.6	47.5	(40.9-54.1)	274	10.1	43.9	(39.8-48.0)
>= 3 h	159	5.5	44.2	(40.2-48.1)	265	10.5	40.3	(35.7-44.9)
Socio-economic status								
Low	587	20.0	39.5	(36.6-42.4)	516	19.0	40.7	(37.3-44.0)
Middle	2261	62.1	46.9	(44.5-49.2)	1924	58.7	46.0	(43.4-48.7)
High	765	17.9	50.3	(47.3-53.4)	897	22.3	47.7	(44.5-50.9)
Residential traffic								
Living near a road with...								
Very little traffic	1414	39.9	47.1	(44.6-49.5)	1354	40.7	47.7	(44.6-50.8)
Fair amount of traffic	988	27.1	46.9	(44.2-49.6)	935	28.8	45.3	(42.5-48.0)
Quite a lot of traffic	357	10.1	46.2	(42.4-50.1)	308	10.1	44.4	(40.0-48.7)
Heavy traffic	599	17.3	44.3	(41.1-47.6)	481	15.1	43.9	(40.7-47.1)
Extremely heavy traffic	177	5.6	44.3	(37.6-51.0)	173	5.4	40.3	(36.5-44.2)

25(OH)D 25-hydroxy-vitamin D, CI confidence interval

^a Results are weighted, except the number of cases

levels <50 nmol/l, 30.2 % had levels <30 nmol/l, and 11.8 % had levels >=75 nmol/l.

In a subsample of 4,030 participants aged 18 to 79 years of the previous national health examination survey, the ‘German Health Interview and Examination Survey 1998’ (GNHIES98) [23], the proportion of persons having serum 25(OH)D levels <50 nmol/l was slightly lower with 56.8 % among men and 57.8 % among women. However, although the same methods of measurement were used to analyse serum 25(OH)D in both surveys, there were some methodological differences between GNHIES98 and DEGS1 which have to be considered while comparing the results. For example, in GNHIES98, the data collection period

lasted one year compared to three years in DEGS1. Moreover, information on several potential determinants was assessed differently. Thus, only analyses including variables such as age, BMI, sport activity and postmenopausal hormone therapy can be compared.

However, other (smaller) German studies showed similar results regarding serum 25(OH)D levels. In the ‘DeViD-Trial’, a nationwide study that measured the vitamin D status of family practice patients, serum 25(OH)D levels below 50 nmol/l have been observed in 65 % of the 1,343 participants aged 20–99 years [56]. The study covered only four months in winter and spring which explains why serum 25(OH)D levels were lower than those measured in DEGS1 where blood samples were collected all year round. In the ‘Activity and Function in the Elderly in Ulm’ study (ActiFE Ulm), a population-based cohort study including 1,506 community-dwelling adults ≥65 years of age in southern Germany, mean 25(OH)D serum level was 50.1 nmol/l. After adjustment for sex, age and Body Mass Index, 78.8 % of the participants had 25(OH)D levels <50 nmol/l in March as compared to 16.1 % in August [37].

In addition to these findings, the results of DEGS1 are in line with outcomes of several other studies from European countries e.g., the Netherlands [33], Denmark [64], France [11], Italy [31], Poland [49], and Switzerland [8]. Nevertheless, the comparison of vitamin D status of different studies is difficult. First, an evidence-based consensus on optimal levels of serum 25(OH)D has not yet been reached [27, 41], and, therefore, cut-offs used to evaluate vitamin D status (especially vitamin

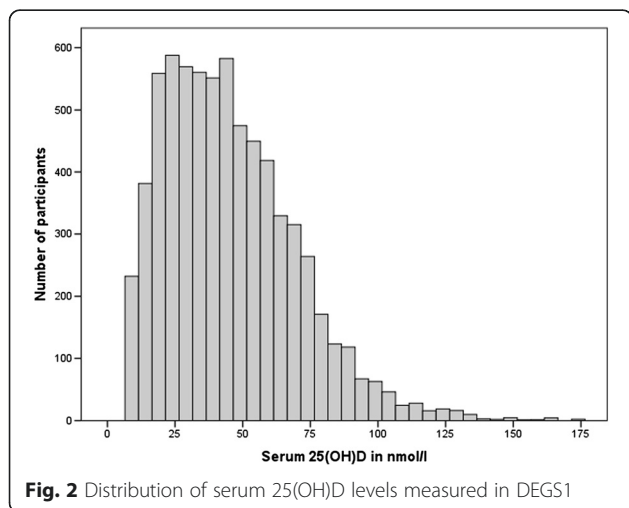


Table 2 Prevalence of serum 25(OH)D categories by sex and age group with 95 % confidence intervals

	<30 nmol/l	30- < 50 nmol/l	50- < 75 nmol/l	> = 75 nmol/l
Women (total)	29.7 % (26.5-33.1)	31.8 % (29.7-33.9)	26.6 % (24.1-29.2)	11.9 % (10.2-14.0)
18-44 years	28.9 % (24.8-33.4)	27.0 % (24.0-30.1)	26.6 % (23.2-30.3)	17.5 % (14.5-21.0)
45-64 years	28.8 % (25.1-32.7)	34.5 % (31.5-37.6)	27.9 % (24.8-31.3)	8.9 % (7.2-11.0)
65-79 years	32.9 % (28.3-37.9)	36.9 % (32.8-41.3)	24.4 % (20.5-28.8)	5.7 % (4.0-8.1)
Men (total)	30.8 % (26.8-35.2)	30.9 % (28.4-33.6)	26.6 % (23.8-29.7)	11.6 % (9.4-14.2)
18-44 years	32.8 % (27.9-38.2)	28.7 % (25.4-32.4)	24.2 % (21.1-27.7)	14.2 % (11.2-17.8)
45-64 years	30.4 % (25.9-35.3)	31.1 % (27.8-34.6)	28.3 % (24.6-32.4)	10.2 % (7.9-13.0)
65-79 years	26.6 % (21.8-32.2)	36.0 % (31.5-40.7)	29.1 % (24.7-34.1)	8.2 % (6.1-11.0)
Total	30.2 % (26.9-33.8)	31.3 % (29.4-33.3)	26.6 % (24.3-29.1)	11.8 % (10.0-13.9)

D deficiency and sufficiency) vary across different studies [5]. Second, although serum 25(OH)D is a valid and commonly used biomarker of vitamin D status, its measurement still lacks standardization [10, 61]. As a consequence, 25(OH)D measurements differ between studies due to differences in analytic methods, assays, and devices [9, 42, 54].

The vitamin D status depends mostly on the production of vitamin D in the skin under the influence of UVB radiation with wavelengths 290–315 nm. However, these wavelengths are only sufficiently available throughout the year in latitudes below 35°. In higher latitudes, the intensity and duration of adequate radiation decreases [69] and vitamin D status becomes dependent on season.

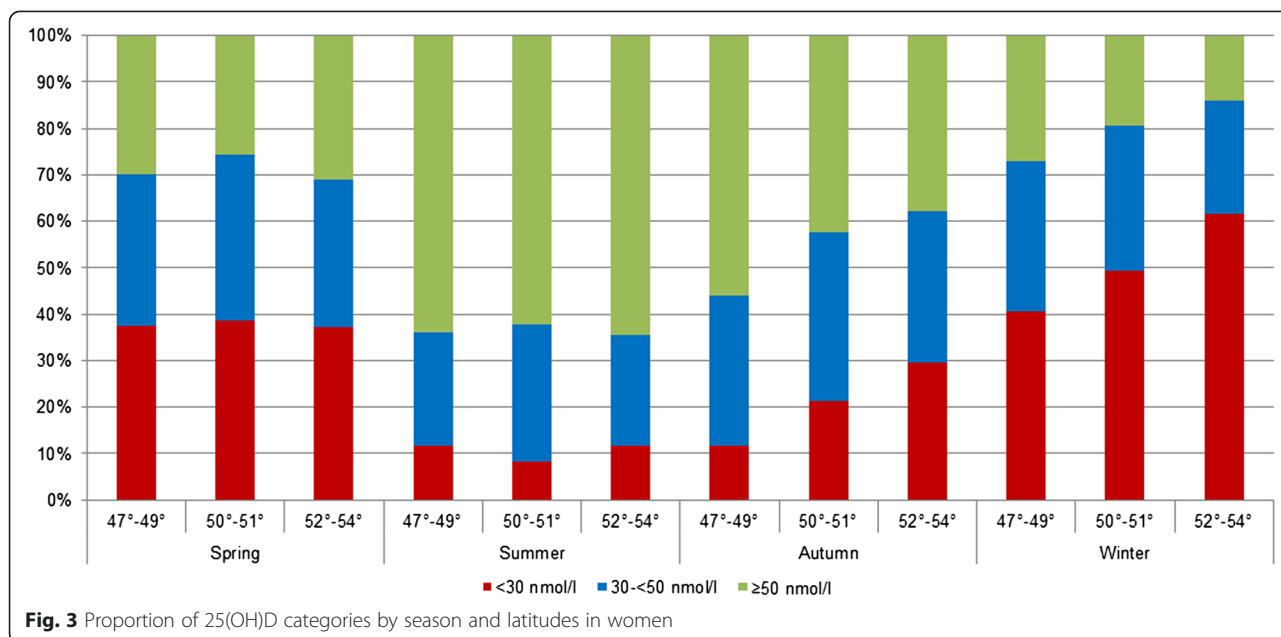
According to this, our results demonstrate seasonal as well as latitudinal differences in vitamin D status in Germany which is located between latitudes 47°-55°. Between June and September half of the women had levels >=50 nmol/l, half of the men between June and October. 25 % of the men had serum 25(OH)D levels <30 nmol/l from November to April, 25 % of

the women from November to May. A somewhat delayed decrease of serum 25(OH)D levels in late autumn can be explained by the fat-soluble nature of vitamin D which makes it storable in the body's fat tissue with a half-life of about four to six weeks [21].

Latitudinal differences were more pronounced among men than women, which may be due to unaccounted confounders, such as outdoor and indoor working, tanning habits, use of sun protection, and clothing style. Furthermore, latitudinal differences were evident during autumn and winter, but not in spring or summer. Remarkably, persons living in central Germany (lat. 50°-51°) had even lower levels than those living in northern Germany (lat. 52°-54°), in particular during spring and summer, although the differences were only statistically significant among men during spring time. Nevertheless, central Germany is more strongly urbanized which may be associated with a more indoor habitation. In addition, the WHO database on outdoor air pollution [70] shows that 7 out of 10 German cities with the highest annual mean concentration of particulate matter are

Table 3 Percentiles of serum 25(OH)D in nmol/l according to month of examination

Month of examination	5th		25th		Median		75th		95th	
	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men
January	9.0	9.0	19.0	20.0	33.0	31.0	44.0	44.0	74.4	64.5
February	10.0	9.0	20.0	15.1	27.0	23.7	43.0	36.0	71.0	67.0
March	11.0	11.0	20.0	18.0	30.0	27.0	42.0	38.5	73.0	67.0
April	13.6	17.0	25.0	25.0	38.0	36.0	54.0	50.5	84.0	75.0
May	16.0	20.6	26.0	32.5	44.0	43.3	58.4	58.0	92.8	89.5
June	23.0	22.0	42.0	42.0	54.0	57.0	68.0	69.0	99.6	97.2
July	25.0	36.4	44.0	55.0	59.7	65.0	78.0	83.2	112.9	106.0
August	24.0	25.0	41.0	43.0	55.9	57.0	73.0	75.0	106.0	96.2
September	19.0	28.0	39.2	44.0	57.0	58.1	75.0	78.0	112.1	112.0
October	17.0	17.0	32.0	36.0	49.0	51.0	62.0	66.0	91.0	87.0
November	11.0	15.0	27.5	25.0	40.0	39.0	53.0	50.3	86.0	70.1
December	12.0	13.0	23.0	21.0	35.0	29.0	50.3	45.0	77.0	69.0



located at latitudes 50°-51°. Air pollutants can absorb UVB radiation and therefore possibly reduce the cutaneous syntheses of vitamin D [43]. Apart from behavioural factors this may contribute to lower levels in central Germany. Accordingly, we used self-reported residential traffic exposure as a proxy for the amount of air pollution, but no consistent independent association with 25(OH)D was observed.

Age was significantly associated with lower levels of serum 25(OH)D among women, but not among men; a result which was also seen in former analyses of the GNHIES98 [23]. In general, older persons are at higher

risk of lower levels *e.g.*, due to the reduced efficiency to produce vitamin D endogenously [26], the reduced capability to metabolize vitamin D in liver and kidneys [33], and less sunlight exposure [59]. Although the reasons for the age-specific sex differences are still unclear, an explanation might be a higher percentage of body fat in women [54], a greater avoidance of sunlight including increased sunscreen use and wearing covering clothing when going outside.

Dietary vitamin D intake, estimated by an vitamin D intake index, was significantly associated with serum 25(OH)D levels among men. This finding is not so

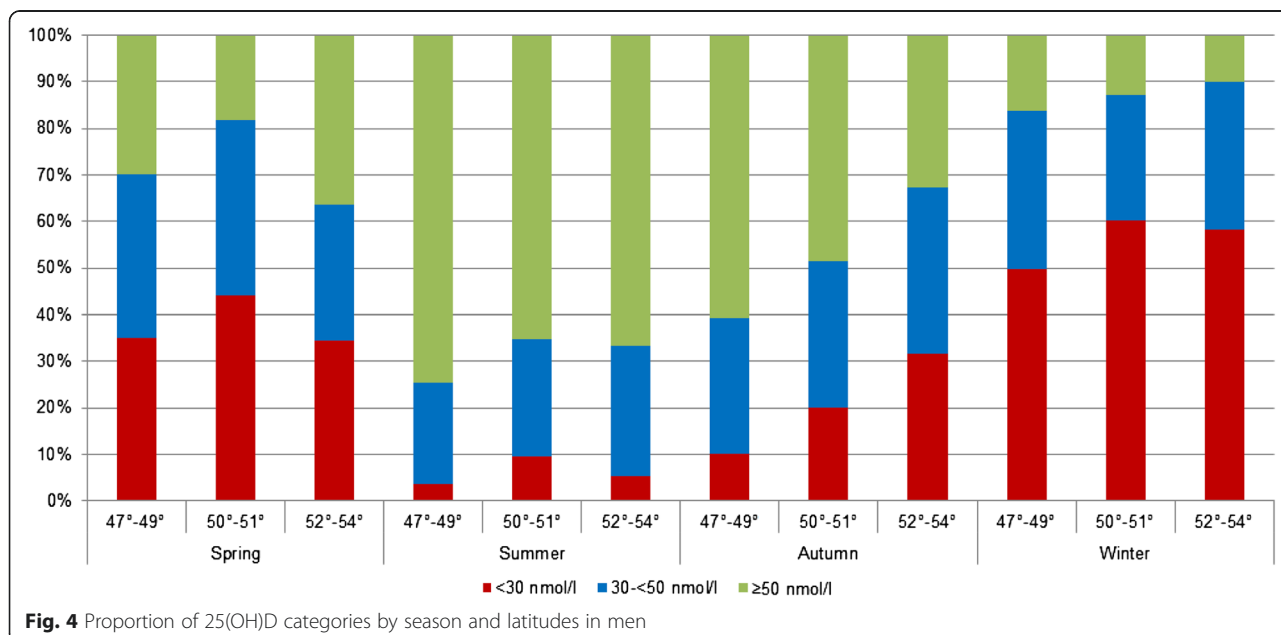


Table 4 Results of a multiple linear regression analysis on determinants of serum 25(OH)D in women ($n = 3,004$)

Variable	B	SE	p-value
Intercept	51.535	2.946	0.000
Age (per year)	-0.132	0.032	0.000
Season (ref. winter)			
Spring	5.860	1.182	0.000
Summer	24.515	1.269	0.000
Autumn	16.847	1.118	0.000
Latitude (ref. 52°-54°)			
47°-49°	4.286	1.137	0.000
50°-51°	-0.005	1.050	0.996
Vitamin D intake index (ref. low intake)			
Intermediate intake	-0.378	0.979	0.700
Higher intake	2.013	1.041	0.053
Vitamin D supplement use	13.015	1.816	0.000
Oral contraceptive use	7.081	1.252	0.000
Use of postmenopausal hormone therapy	3.572	2.154	0.097
Body Mass Index (kg/m ²)	-0.709	0.081	0.000
Socio-economic status (ref. low)			
Middle	4.467	1.116	0.000
High	4.575	1.405	0.001
Sport activity (ref. no activity)			
<2 h per week	2.676	0.971	0.006
≥ 2 h per week	7.243	1.171	0.000
Media use (ref. up to 1 h per day)			
TV, DVD, video			
1- < 3 h	-0.773	1.134	0.495
≥ 3 h	-2.294	1.564	0.142
Computer, Internet, computer games, game consoles			
1- < 3 h	-1.005	1.094	0.359
≥ 3 h	-4.861	1.904	0.011
Residential traffic			
Living near a road with...			
(ref. very little traffic)			
Fair amount or quite a lot of traffic	-0.433	0.938	0.644
Heavy or extremely heavy traffic	-2.076	1.096	0.058

corr. $r^2 = 0.226$

25(OH)D 25-hydroxy-vitamin D, ref. reference

obvious, since the dietary intake of vitamin D contributes only about 10–20 % to the vitamin D status [24]. In addition, data of GNHIES98 where individual nutrient intake was measured with a computerized modified dietary history instrument [47] showed that vitamin D intake among Germans is rather low (average intake per day among women: 2.4 µg; among men: 2.7 µg [23]) and does not meet the recommended daily intake of 20 µg [16]. Moreover, there was no significant association

in multiple linear regression analyses between dietary intake and serum 25(OH)D in either sex [23].

However, the data from DEGS1 indicate that consumption of vitamin D-containing foods is associated with 25(OH)D serum levels, although the contribution may be low on average. In other studies [23, 57, 62, 66, 73], dietary vitamin D intake was found to be significantly associated with higher serum 25(OH)D levels among both sexes, whereas some studies found no association [35, 64].

Table 5 Results of a multiple linear regression analysis on determinants of serum 25(OH)D in men ($n = 3,021$)

Variable	B	SE	p-value
Intercept	33.634	3.351	0.000
Age (per year)	0.044	0.029	0.125
Season (ref. winter)			
Spring	7.613	1.145	0.000
Summer	29.455	1.244	0.000
Autumn	19.454	1.081	0.000
Latitude (ref. 52°-54°)			
47°-49°	5.769	1.088	0.000
50°-51°	-0.496	1.004	0.621
Vitamin D intake index (ref. low intake)			
Intermediate intake	2.867	1.023	0.005
Higher intake	3.289	0.979	0.001
Vitamin D supplement use	10.891	4.767	0.022
Body Mass Index (kg/m ²)	-0.337	0.095	0.000
Socio-economic status (ref. low)			
Middle	1.228	1.113	0.270
High	-0.505	1.331	0.704
Sport activity (ref. no activity)			
<2 h per week	6.773	0.974	0.000
>= 2 h per week	10.692	1.068	0.000
Media use (ref. up to 1 h per day)			
TV, DVD, video			
1- < 3 h	-1.729	1.014	0.088
>= 3 h	-5.634	1.472	0.000
Computer, Internet, computer games, game consoles			
1- < 3 h	-2.153	0.956	0.024
>= 3 h	-6.422	1.429	0.000
Residential traffic			
Living near a road with...			
(ref. very little traffic)			
Fair amount or quite a lot of traffic	-2.469	0.891	0.006
Heavy or extremely heavy traffic	-1.978	1.085	0.068

corr. $r^2 = 0.274$

25(OH)D 25-hydroxy-vitamin D, ref. reference

A stronger relationship between vitamin D intake and vitamin D status was observed in countries where staple foods like milk, milk products, breakfast cereals, or orange juice are fortified with vitamin D, *e.g.*, in the US or Canada. In Germany, on the contrary, only few foods (*e.g.*, margarine) are voluntarily fortified with vitamin D.

Apart from this, the vitamin D intake depends on the use of dietary supplements. In DEGS1, only few persons ($n = 266$) used vitamin D-containing supplements. Nevertheless, the usage was significantly associated with

higher vitamin D levels in women but not in men. In GNHIES98, such an association was not observed possibly due to a less specific assessment of vitamin D supplementation [23].

In DEGS1, other drugs found to be a determinant of serum 25(OH)D levels were oral contraceptives and postmenopausal hormone therapy medications. Consistent with other reports [15, 20, 22, 51, 62, 63], the present study shows that the intake of oral contraceptives in DEGS1 is significantly associated with higher levels of serum 25(OH)D. As a possible explanation for this, an oestrogen

driven increase of 25(OH)D₃-binding protein levels is discussed [55, 63]. Postmenopausal hormone therapy, however, showed no significant associations. National and international studies have provided conflicting results in this regard [23, 67]. Considering various other medications known to affect vitamin D metabolism in sensitivity analyses did not alter the results.

Higher BMI was significantly associated with lower serum 25(OH)D levels in men and women. In GNHIES98, such an association was not observed in multiple regression analyses [23], but similar results were reported in many other studies worldwide [7, 12, 14, 62, 64]. With data from the US 'National Health and Nutrition Examination Survey' (NHANES) Forrest *et al.* 2011 demonstrated that the risk of having serum 25(OH)D levels <50 nmol/l was about two times higher in obese than non-obese persons [14]. Daly *et al.* 2012 described that in obese men and women adjusted serum 25(OH)D levels were 8.3–9.5 nmol/l lower than in persons with normal weight [12]. Comparable results were found in an Italian study. Even after adjustment for High-Density Lipoprotein (HDL) cholesterol, Low-Density Lipoprotein (LDL) cholesterol, total cholesterol, triglycerides, and insulin-sensitivity BMI was significantly associated with serum 25(OH)D levels [48].

The reasons for the observed lower levels of serum 25(OH)D among person with higher BMI are still unclear. There is some evidence that vitamin D is accumulated in adipose tissue with decreased bioavailability and lower serum levels in persons with higher BMI [17, 72]. In addition, obese persons are possibly less exposed to sunlight, due to more indoor than outdoor activities and wearing skin-covering clothing when going outside [44, 72]. They may also have a less physically active lifestyle which is a determinant of obesity. Moreover, in epidemiological surveys, physical or sport activity is often used as a surrogate for time spent outdoors and, accordingly, for sun exposure. Hence, consistent with outcomes from other studies [6, 38, 53, 60, 66] our results showed that being physically active compared to being not active was significantly associated with higher serum 25(OH)D levels in both sexes. In GNHIES98, sport activity was also significantly associated with higher vitamin D levels in both men and women, although at a higher activity level of ≥ 2 h per week [23]. Since it was not possible to differentiate between indoor and outdoor sport activity, the variable gives probably only a rough estimate of time spent outdoors. However, results from some studies [2, 6] also suggest a physiological link between physical activity itself and 25(OH)D levels, as a positive association with 25(OH)D was observed for outdoor as well as indoor physical activities.

Moreover, a sedentary lifestyle with a high number of daylight hours spent indoors due to 'nine-to-five'-jobs or

indoor leisure time activities result in less sun exposure. Accordingly, in the present study use of computer, Internet, computer games and game consoles was significantly associated with lower vitamin D levels among both sexes. In addition, among men, significant associations were seen for use of TV, DVD and video.

We observed an independent and positive relationship between socio-economic status and serum 25(OH)D levels in women as compared to no association in men. Shirazi *et al.* 2013 who examined 727 Swedish women aged >40 years, only found a weak association with SES although there were slightly higher serum 25(OH)D levels in women working in manual than non-manual jobs [62]. Several other studies examined education or income. Most [14, 32, 50, 68] but not all of these [12] confirmed that persons with higher education or higher income have higher levels of serum 25(OH)D. Previous studies, however, did not differentiate between men and women. The results found in DEGS1 for SES may be confounded by outdoor work which is more seen among men than women. Men with lower SES may therefore have more similar results to their counterparts with higher SES.

Our study has some limitations. First of all, the results of multivariable analyses may be biased due to misclassification of sun exposure as the major determinant of vitamin D status. Although we accounted for season and latitude, we did not collect direct measures of individual sun exposure, such as the number of hours and time of day spent outdoors, sun protection habits (*e.g.*, avoidance of direct sun exposure, seeking shady places, use of sunscreen, wearing skin-covering clothing), travelling habits shortly before the survey visit or sunbed use [12, 22]. Furthermore, we could also not account for cutaneous pigmentation and cultural or religious dress codes such as veiling. In DEGS1, information on behavioural determinants was limited to the proxy variables sport activity and media use.

Second, food intake data were collected by a food frequency questionnaire which does not permit precise estimates of nutrient intake. Therefore, we linked the FFQ data on vitamin D-containing foods with weighted average nutrient contents which were estimated by using detailed data of the German Nutrition Survey 1998 (GeNuS1998) [46] and the 'German Nutrient Content Database' [45]. The vitamin D intake index is, however, still a relatively rough estimate of the dietary vitamin D intake.

Third, a short recall period of 7 days was used to assess current medication use. Although the recall bias might be reduced, the use of drugs which are taken intermittently, in particular oral contraceptives may be underestimated.

Finally, the present analysis is based on a cross-sectional study design and hence precludes any causal implications.

Conclusions

In conclusion, we found that serum 25(OH)D levels below 50 nmol/l are (still) widespread in the German adult population aged 18–79 years, particularly in winter and spring and in higher latitudes. Thus, although there has been a lot of attention for vitamin D in the past decade, the average vitamin D status remained almost unchanged compared to the previous national health survey for adults in 1998.

Apart from that, in DEGS1 a significant south–north gradient was observed in autumn for men and in winter for women. With regard to potentially modifiable factors, the results of the present analysis confirm a higher probability of poorer vitamin D status for persons with higher BMI, lack of sport activity or higher media use.

Although a recent systematic review on the effect of 25(OH)D concentrations on non-skeletal health indicates that poor levels of vitamin D are rather a marker than a cause of ill health [1], the causal association with skeletal health is beyond controversy: low levels of serum 25(OH)D, particularly at levels <30 nmol/l, are associated with clinically adverse outcomes such as osteomalacia and osteoporosis [24]. Therefore, efforts should be made to maintain vitamin D status throughout the year by spending time outdoors regularly (without taking risks of sun burns and skin cancer), and paying attention to a healthy diet rich in vitamin D, especially during winter and spring.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

GBM, CSN and MAB conceived and participated in the design of the study. MR analyzed the data and wrote the paper. GBM, CSN, MAB, NR and BH revised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgments

We thank Stefanie Klenow for her help in the construction of the vitamin D intake index and Bernd Trumann for his help in the construction of the DEGS1 sample point map.

Author details

¹Department of Epidemiology and Health Monitoring, Robert Koch Institute, Berlin, Germany. ²Berlin School of Public Health, Charité – Universitätsmedizin, Berlin, Germany. ³University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany.

Received: 28 January 2015 Accepted: 3 July 2015

Published online: 11 July 2015

References

- Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:76–89.
- Bell NH, Godsen RN, Henry DP, Shary J, Epstein S. The effects of muscle-building exercise on vitamin D and mineral metabolism. *J Bone Miner Res.* 1988;3:369–73.
- Bellach BM, Knopf H, Thefeld W. The German Health Survey. 1997/98. *Gesundheitswesen.* 1998;60 Suppl 2:559–68.
- Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, editors. *Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, W.B.; 2001. p. 1009–28.
- Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, Boonen S, Mathieu C, Vanderschueren D, et al. Optimal vitamin d status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E1283–1304.
- Brock K, Cant R, Clemson L, Mason RS, Fraser DR. Effects of diet and exercise on plasma vitamin D (25(OH)D) levels in Vietnamese immigrant elderly in Sydney, Australia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:786–92.
- Brock K, Huang WY, Fraser DR, Ke L, Tseng M, Stolzenberg-Solomon R, et al. Low vitamin D status is associated with physical inactivity, obesity and low vitamin D intake in a large US sample of healthy middle-aged men and women. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121:462–6.
- Burnand B, Sloutskis D, Gianoli F, Cornuz J, Rickenbach M, Paccaud F, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in the Swiss population. *Am J Clin Nutr.* 1992;56:537–42.
- Carter GD, Carter R, Jones J, Berry J. How accurate are assays for 25-hydroxyvitamin D? Data from the international vitamin D external quality assessment scheme. *Clin Chem.* 2004;50:2195–7.
- Cashman KD, Kiely M, Kinsella M, Durazo-Arvizu RA, Tian L, Zhang Y, et al. Evaluation of Vitamin D Standardization Program protocols for standardizing serum 25-hydroxyvitamin D data: a case study of the program's potential for national nutrition and health surveys. *Am J Clin Nutr.* 2013;97:1235–42.
- Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int.* 1997;7:439–43.
- Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Sikaris KA, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77:26–35.
- Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Lund E. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol.* 2005;81:1287–90.
- Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res.* 2011;31:48–54.
- Gagnon C, Baillargeon JP, Desmarais G, Fink GD. Prevalence and predictors of vitamin D insufficiency in women of reproductive age living in northern latitude. *Eur J Endocrinol.* 2010;163:819–24.
- German Nutrition Society. New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab.* 2012;60:241–6.
- Gilsanz V, Kremer A, Mo AO, Wren TA, Kremer R. Vitamin D status and its relation to muscle mass and muscle fat in young women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1595–601.
- Grober U, Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol.* 2012;4:158–66.
- Haftenberger M, Heuer T, Heidemann C, Kube F, Krems C, Mensink GB. Relative validation of a food frequency questionnaire for national health and nutrition monitoring. *Nutr J.* 2010;9:36.
- Harris SS, Dawson-Hughes B. The association of oral contraceptive use with plasma 25-hydroxyvitamin D levels. *J Am Coll Nutr.* 1998;17:282–4.
- Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:204–10.
- Hedlund L, Brembeck P, Olausson H. Determinants of vitamin D status in fair-skinned women of childbearing age at northern latitudes. *PLoS One.* 2013;8, e60864.
- Hintzpeter B, Mensink GB, Thierfelder W, Muller MJ, Scheidt-Nave C. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62:1079–89.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1678S–88S.
- Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:362–71.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266–81.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911–30.
- Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2006. p. 129–37.

29. IMS HEALTH GmbH. Seit 2010 wächst der Absatz von Vitamin D-Präparaten jährlich im zweistelligen Bereich http://www.doccheck.com/de/document/4943-seit-2010-waechst-der-absatz-von-vitamin-d-praeparaten-jaehrlich-im-zweistelligen-bereich?utm_source=DocCheck&utm_medium=DC%2BWeiterfuehrende%20Inhalte&utm_campaign=DC%2BWeiterfuehrende%20Inhalte%20flexikon.doccheck.com.01/22/2015.
30. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, D.C. (USA): The National Academies Press; 2011.
31. Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int*. 2003;14:577–82.
32. Jaaskelainen T, Knekt P, Marniemi J, Sares-Jaske L, Mannisto S, Heliovaara M, et al. Vitamin D status is associated with sociodemographic factors, lifestyle and metabolic health. *Eur J Nutr*. 2013;52:513–25.
33. Janssen HC, Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, van der Schouw YT. Determinants of vitamin D status in healthy men and women aged 40–80 years. *Maturitas*. 2013;74:79–83.
34. Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, van Duynhoven FJ, Norat T, Pischon T, et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case–control study. *BMJ*. 2010;340:b5500.
35. Jungert A, Neuhauser-Berthold M. Dietary vitamin D intake is not associated with 25-hydroxyvitamin D3 or parathyroid hormone in elderly subjects, whereas the calcium-to-phosphate ratio affects parathyroid hormone. *Nutr Res*. 2013;33:661–7.
36. Kamtsiuris P, Lange M, Hoffmann R, Schaffrath Rosario A, Dahm S, Kuhnert R, et al. The first wave of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1): sample design, response, weighting and representativeness. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56:620–30.
37. Klenk J, Rapp K, Denkinger MD, Nagel G, Nikolaus T, Peter R, et al. Seasonality of vitamin D status in older people in Southern Germany: implications for assessment. *Age Ageing*. 2013;42:404–8.
38. Kluczynski MA, Lamonte MJ, Mares JA, Wactawski-Wende J, Smith AW, Engelman CD, et al. Duration of physical activity and serum 25-hydroxyvitamin D status of postmenopausal women. *Ann Epidemiol*. 2011;21:440–9.
39. Knopf H, Grams D. Medication use of adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56:868–77.
40. Lampert T, Kroll L, Muters S, Stolzenberg H. Measurement of socioeconomic status in the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56:631–6.
41. Lips P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89–90:611–4.
42. Lips P, Chapuy MC, Dawson-Hughes B, Pols HA, Holick MF. An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporos Int*. 1999;9:394–7.
43. Manicourt DH, Devogelaer JP. Urban tropospheric ozone increases the prevalence of vitamin D deficiency among Belgian postmenopausal women with outdoor activities during summer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3893–9.
44. Martini LA, Verly Jr E, Marchioni DM, Fisberg RM. Prevalence and correlates of calcium and vitamin D status adequacy in adolescents, adults, and elderly from the Health Survey-Sao Paulo. *Nutrition*. 2013;29:845–50.
45. Max Rubner-Institut. The German nutrient data base (BLS) <http://www.was-esse-ich.de/index.php?id=48.01/22/2015>.
46. Mensink GB, Beitz R. Food and nutrient intake in East and West Germany, 8 years after the reunification—The German Nutrition Survey 1998. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58:1000–10.
47. Mensink GB, Haftenberger M, Thamm M. Validity of DISHES 98, a computerised dietary history interview: energy and macronutrient intake. *Eur J Clin Nutr*. 2001;55:409–17.
48. Muscogiuri G, Sorice GP, Priolella A, Policola C, Della Casa S, Pontecorvi A, et al. 25-Hydroxyvitamin D concentration correlates with insulin-sensitivity and BMI in obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18:1906–10.
49. Napiorkowska L, Budlewski T, Jakubas-Kwiatkowska W, Hamzy V, Gozdowski D, Franek E. Prevalence of low serum vitamin D concentration in an urban population of elderly women in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2009;119:699–703.
50. Naugler C, Zhang J, Henne D, Woods P, Hemmelgarn BR. Association of vitamin D status with socio-demographic factors in Calgary, Alberta: an ecological study using Census Canada data. *BMC Public Health*. 2013;13:316.
51. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, Gillespie C, Hollis BW, Looker AC, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:187–92.
52. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala NB, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2010;65:225–36.
53. Pasco JA, Henry MJ, Nicholson GC, Brennan SL, Kotowicz MA. Behavioural and physical characteristics associated with vitamin D status in women. *Bone*. 2009;44:1085–91.
54. Perna L, Haug U, Schottker B, Muller H, Raum E, Jansen EH, et al. Public health implications of standardized 25-hydroxyvitamin D levels: a decrease in the prevalence of vitamin D deficiency among older women in Germany. *Prev Med*. 2012;55:228–32.
55. Rejnmark L, Lauridsen AL, Brot C, Vestergaard P, Heickendorff L, Nexø E, et al. Vitamin D and its binding protein Gc: long-term variability in peri- and postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Scand J Clin Lab Invest*. 2006;66:227–38.
56. Ringe JD, Kipshoven C. Vitamin D-insufficiency: an estimate of the situation in Germany. *Dermatoendocrinol*. 2012;4:72–80.
57. Rubner-Institut M. Nationale Verzehrsstudie II, Ergebnisbericht, Teil 2. Die bundesweite Befragung zur Ernährung von Jugendlichen und Erwachsenen. Karlsruhe: Max Rubner-Institut und Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel; 2008.
58. Scheidt-Nave C, Kamtsiuris P, Gosswald A, Holling H, Lange M, Busch MA, et al. German health interview and examination survey for adults (DEGS) - design, objectives and implementation of the first data collection wave. *BMC Public Health*. 2012;12:730.
59. Schilling S. Epidemic vitamin D deficiency among patients in an elderly care rehabilitation facility. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109:33–8.
60. Scragg R, Camargo Jr CA. Frequency of leisure-time physical activity and serum 25-hydroxyvitamin D levels in the US population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*. 2008;168:577–86. discussion 587–591.
61. Semplos CT, Vesper HW, Phinney KW, Thienpont LM, Coates PM, Vitamin DSP. Vitamin D status as an international issue: national surveys and the problem of standardization. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2012;243:32–40.
62. Shirazi L, Almquist M, Malm J, Wirfalt E, Manjer J. Determinants of serum levels of vitamin D: a study of life-style, menopausal status, dietary intake, serum calcium, and PTH. *BMC Womens Health*. 2013;13:33.
63. Sowers MR, Wallace RB, Hollis BW, Lemke JH. Parameters related to 25-OH-D levels in a population-based study of women. *Am J Clin Nutr*. 1986;43:621–8.
64. Thuesen B, Husemoen L, Fenger M, Jakobsen J, Schwarz P, Toft U, et al. Determinants of vitamin D status in a general population of Danish adults. *Bone*. 2012;50:605–10.
65. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol*. 2011;91:115–24.
66. van Dam RM, Snijder MB, Dekker JM, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ, et al. Potentially modifiable determinants of vitamin D status in an older population in the Netherlands: the Hoorn Study. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:755–61.
67. van Hoof HJ, van der Mooren MJ, Swinkels LM, Rolland R, Benraad TJ. Hormone replacement therapy increases serum 1,25-dihydroxyvitamin D: A 2-year prospective study. *Calcif Tissue Int*. 1994;55:417–9.
68. Weaver SP, Passmore C, Collins B, Fung E. Vitamin D, sunlight exposure, and bone density in elderly African American females of low socioeconomic status. *Fam Med*. 2010;42:47–51.
69. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67:373–8.
70. World Health Organization: WHO database on outdoor air pollution http://www.who.int/entity/quantifying_ehimpacts/national/countryprofile/AAP_PM_database_May2014.xls?ua=1.01/22/2015.
71. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1–253.

72. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:690–3.
73. Zgaga L, Theodoratou E, Farrington SM, Agakov F, Tenesa A, Walker M, et al. Diet, environmental factors, and lifestyle underlie the high prevalence of vitamin D deficiency in healthy adults in Scotland, and supplementation reduces the proportion that are severely deficient. *J Nutr.* 2011;141:1535–42.

**Submit your next manuscript to BioMed Central
and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



**Association between vitamin D and depressive symptoms varies by season:
Results from the German Health Interview and Examination Survey for
Adults (DEGS1)**

Rabenberg M, Harisch C, Rieckmann N, Buttery AK, Mensink GB, Busch MA (2016)
Association between vitamin D and depressive symptoms varies by season: Results from the
German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1).
J Affect Disord 204:92-98

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.034>

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Implications of standardization of serum 25-hydroxyvitamin D data for the evaluation of vitamin D status in Germany, including a temporal analysis

Martina Rabenberg^{1*}, Christa Scheidt-Nave¹, Markus A. Busch¹, Michael Thamm¹, Nina Rieckmann², Ramón A. Durazo-Arvizu³, Kirsten G. Dowling⁴, Zuzana Škrabáková⁴, Kevin D. Cashman⁴, Christopher T. Sempos⁵ and Gert B. M. Mensink¹

Abstract

Background: Comparability of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) measurements is hampered by method-related differences in measurement values. International standardization of laboratory assays has been suggested to solve this problem.

Methods: As part of the European Commission-funded project 'Food-based solutions for optimal vitamin D nutrition and health through the life cycle' (ODIN), original measurements of serum 25(OH)D of three German national health surveys conducted between 1998 and 2011 have been standardized retrospectively. In these representative population-based samples including persons aged between 1 and 79 years, the original 25(OH)D values were compared with those after standardization. Mean values and prevalences of vitamin D deficiency, insufficiency, and sufficiency (25(OH)D levels < 30, 30- < 50, and > =50 nmol/l, respectively) were calculated by sex and age groups based on original and standardized 25(OH)D data.

Results: In comparison to the original 25(OH)D levels, the standardized levels showed higher means overall and in age- and sex-specific analyses. After standardization, the prevalence of vitamin D deficiency was lower in all surveys while the prevalence of vitamin D sufficiency was higher. Nevertheless, even after standardization ~ 15% of adults and 12.5% of children had serum 25(OH)D levels < 30 nmol/l. Thus, the proportion of deficient vitamin D levels in the German population is still considerable.

Conclusions: The use of standardization of 25(OH)D levels has a substantial impact on estimates of the vitamin D status in Germany. Since clinical diagnostic, therapeutic and public health decision-making require valid and comparable data, standardization and calibration of commercial, clinical and research laboratory assays for 25(OH)D measurement should become common practice. Until then, researchers, health practitioners and policy makers should be aware of the peculiarities of the measurement methods when comparing and interpreting 25(OH)D levels.

Keywords: Vitamin D, 25(OH)D, Vitamin D deficiency, Standardization, Comparability, Population survey, Germany

* Correspondence: RabenbergM@rki.de

¹Department of Epidemiology and Health Monitoring, Robert Koch Institute, General-Pape-Straße 62-66, 12101 Berlin, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

In the last decade, there has been an explosion of research related to, as well as major public interest in, the health impacts of vitamin D. A long-recognized endocrine function of vitamin D is the regulation of calcium and phosphorus metabolism. As vitamin D plays an important role in the mineralization of bone, it is not surprising that long-term deficiency can lead to metabolic bone disorders, including rickets in children and osteomalacia or osteoporosis in adults [1–5]. In addition, there have been numerous reports of associations between vitamin D status with a wide spectrum of health conditions and diseases beyond bone, including diabetes mellitus, cardiovascular diseases and different types of cancer [2, 6, 7], even though much about the causal pathway(s) involved is still unclear.

To assess vitamin D status, 25(OH)D measured in serum or plasma is an accepted indicator and widely used in both epidemiological research and clinical practice [8]. However, for the measurement of 25(OH)D, different assays are available including competitive binding-protein assays, immunoassays (e.g. chemiluminescent immunoassay [CLIA]), high performance liquid chromatography (HPLC), and liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS), which is currently considered to be more accurate and precise [9, 10]. Several studies have shown that different laboratory procedures can yield markedly divergent results for the measured 25(OH)D values due to inter- and between-assay variability as well as inter- and between-laboratory discrepancies [11–14]. Those widespread, method-related differences in results of total 25(OH)D hamper comparability of 25(OH)D measurements and progress in the field of vitamin D and health. In particular, they confound the comparison of vitamin D status between countries and World regions as well as assessment of temporal changes. Accordingly, there has been efforts in recent times to standardize the measurement of circulating 25(OH)D in both clinical and research laboratories [15, 16].

The Vitamin D Standardization Program (VDSP) organized by the Office of Dietary Supplements of the National Institutes of Health, USA, was established in November 2010 to address the issue [11, 15, 16]. The main goal of the VDSP is the promotion of a standardized 25(OH)D measurement which is accurate and comparable between different time points, laboratories, and laboratory procedures by calibration of commercial, clinical and research laboratory 25(OH)D assays. A principal objective is the standardization of 25(OH)D measurement in national health and nutrition surveys by applying VDSP standardization protocols [11]. The VDSP protocols for standardization of serum 25(OH)D data from past surveys have been applied to national surveys in Canada [17], the US [18] and a number of nationally or regionally representative samples in Europe [16, 19]. As part of the European standardization exercises, two German

national health surveys ('German Health Interview and Examination Survey for Adults', DEGS1, and 'German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents', KiGGS) [20–22] were included in the wider collection of 14 European population studies ($n = 55,844$) [23]. However, this exercise only reported data on serum 25(OH)D on the entire population. While these analyses permit the estimation of standardized 25(OH)D levels and propensities of vitamin D deficiency in the contributing countries, they, by design, do not provide a deeper insight into potential differences among age-groups within the wider population groups.

In the present work, we used this opportunity to provide a more in-depth analysis of vitamin D status and to compare prevalences of vitamin D deficiency, insufficiency and sufficiency in the German population based on the original measurements with those after standardization from the two surveys but also stratified by age-groups. In addition, we used standardized serum 25(OH)D data from an older German national health survey of adults ('German National Health Interview and Examination Survey 1998', GNHIES98), not previously reported, to undertake a comparison of data from two cross-sectional surveys in Germany over a ten year period. This new data is of special interest for clinical practice and public health policy.

Methods

Study design and subjects

GNHIES98, DEGS1, and KiGGS were conducted by the Robert Koch Institute, Berlin. The design and methods have been described in detail elsewhere [24–30]. In brief, the sample design of each survey included two steps. First, geographical sample points were chosen randomly in proportion to the population size of the federal states and communities. In total, 120 sample points for GNHIES98, 180 sample points for DEGS1 and 160 sample points for KiGGS were included. Second, within each sample point persons were randomly selected stratified by age from local population registries.

GNHIES98

GNHIES98 was conducted from October 1997 to March 1999. It included a nationwide representative population-based sample of adults aged 18–79 years. The response rate was 61.4% [24, 25]. Overall, 7124 persons participated in GNHIES98. Of these, 4030 persons (2267 women, 1763 men) took part in the German Nutrition Survey 1998, a module of GNHIES98 [26]. The present analysis is restricted to participants of this substudy with valid 25(OH)D data (2211 women; 1706 men).

DEGS1

DEGS1 was conducted from November 2008 to December 2011. It included a nationwide representative

population-based sample of adults aged 18–79 years. DEGS1 used a mixed design including both persons who already participated in the GNHIES98 (response rate 62%) and participants who were newly recruited by two-stage stratified random sampling (response rate 42%) [27]. Overall, 7987 adults participated in DEGS1 including 6995 persons with available serum 25(OH)D levels (3635 women; 3360 men).

KiGGS

KiGGS was conducted from May 2003 to May 2006 and included a nationwide representative population-based sample of children and adolescents aged 0–17 years. A total of 17,641 children and adolescents participated in KiGGS (response rate 66.6%) [30]. In the present study, we had to exclude 935 children < 1 year of age from whom no blood samples were obtained, 2319 children whose parents declined blood draw and 4366 participants whose blood was measured during the first study year before a change in laboratory method. Thus, in KiGGS we examined 10,015 participants with available serum 25(OH)D levels (4907 girls; 5108 boys).

Data collection and laboratory measurement of serum 25-hydroxyvitamin D

All surveys comprised, among other survey instruments, measurements in blood samples. Venous blood samples were drawn at study centers and immediately processed and separated. Serum samples were aliquoted, stored at -40°C and then transported and analyzed at the central epidemiology laboratory unit at the Robert Koch Institute. Measurement of serum 25(OH)D was carried out using a chemiluminescent immunoassay (CLIA, LIASON[®] 25 OH Vitamin D TOTAL Assay), one of the most commonly used methods in clinical and research laboratories. Details on analyses have been described elsewhere [20–22].

Application of VDSP standardization protocol to existing 25(OH)D levels

As part of the European Commission-funded project ‘Food-based solutions for optimal vitamin D nutrition and health through the life cycle’ (ODIN), serum 25(OH)D levels from GNHIES, DEGS1 and KiGGS were retrospectively standardized by applying a VDSP protocol for standardization of existing serum 25(OH)D data [23]. The protocol has been described in detail elsewhere [11]. In brief, this included the 25(OH)D re-analysis of a subset (GNHIES98 $n = 171$; DEGS1 $n = 163$; KiGGS $n = 160$) of bio-banked serum samples (stored at -40°C) which were identified by dividing the range of the previous CLIA-based serum 25(OH)D measurements from the entire survey sample into quartiles, with each quartile being sampled according to a uniform distribution [19, 31]. The

bio-banked serum samples from each of the studies were analyzed separately by using University College Cork’s LC-MS/MS assay, which has been certified by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) as being traceable to the Reference Measurement Procedures (RMP) of the National Institute for Standards and Technology (NIST), Ghent University, and CDC [9, 32–35].

Statistical analyses

Analyses were performed with SPSS statistical software (version 20.0; SPSS, Chicago, IL, USA), SAS (version 9.4; SAS Institute, Cary, NC, USA) and STATA (version 12; StataCorp LP, College Station, TX, USA). Simple linear, piecewise linear and Deming regression models were used to examine the best-fit relation between serum 25(OH)D levels derived from CLIA and LC-MS/MS, which is described in detail elsewhere [16, 23]. The resulting regression equation which provided the best fit was applied to the entire data set from each study to create standardized data sets. Mean values and prevalence estimates of vitamin D deficiency, insufficiency and sufficiency (defined as serum 25(OH)D levels < 30 nmol/l, $30 - < 50$ nmol/l and ≥ 50 nmol/l, respectively [3]) were calculated by sex and age groups based on original and standardized 25(OH)D data. For these analyses, a weighting factor was applied which adjusts for different sampling probabilities within the design strata and corrects deviations in the sample from the German population structure (at the time of each particular survey), taking into account age, sex, region, nationality, community type and education. The relation between the original and re-analyzed serum 25(OH)D values was analyzed using regression models (ordinary least squares, Deming, and piecewise), as described in detail elsewhere [16–19, 23].

Results

Characteristics of the three study populations, stratified by sex and age group are shown in Table 1. The weighted percentage for sex and age groups reflect the distribution in the German population at time of survey. In GNHIES98, overall, 51.6% of the study population were women and 48.4% were men. In DEGS1, 50.2% of the participants were women, 49.8% were men. In KiGGS, 48.6% were girls and 51.4% were boys.

The coefficients of the regression equations describing the relation between 25(OH)D in the VDSP identified subsets of serum samples from GNHIES98, DEGS1 and KiGGS, originally measured by CLIA and re-analyzed by LC-MS/MS, is shown in Table 2. For all three study populations, piecewise regression models provided the best fit (Figs. 1, 2, and 3) and the resulting regression equations were applied to the entire data set from each of the respective studies. The change points for the piecewise regression lines were about 73 for GNHIES98, 122 for

Table 1 Characteristics of the study populations of GNHIES98, DEGS1 and KiGGS^{a,b}

		GNHIES98						DEGS1						KiGGS					
		Women		Men		Total		Women		Men		Total		Girls		Boys		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Age group (in years)																			
Adults		Children																	
18–29	1–2	440	17.1	328	18.8	768	17.9	534	18.4	513	19.2	1047	18.8	390	10.1	395	10.1	785	10.1
30–39	3–6	539	20.9	399	22.8	938	21.8	426	14.4	403	14.9	829	14.6	1050	21.9	1079	21.9	2129	21.9
40–49	7–10	425	17.5	301	19.0	726	18.2	683	20.9	593	22.1	1276	21.5	1274	22.7	1340	22.5	2614	22.6
50–59	11–13	376	16.8	312	17.5	688	17.1	744	18.3	636	18.4	1380	18.3	981	18.1	1047	17.9	2028	18.0
60–69	14–17	287	15.3	259	14.7	546	15.0	709	14.4	668	13.8	1377	14.1	1212	27.3	1247	27.5	2459	27.4
70–79	–	144	12.3	107	7.3	251	9.9	539	13.6	547	11.6	1086	12.6	–	–	–	–	–	–
Total		2211	51.6	1706	48.4	3917	100.0	3635	50.2	3360	49.8	6995	100.0	4907	48.6	5108	51.4	10,015	100.0

^a Results are weighted, except the number of cases

^b Rounding may result in minor variations in totals and percentages

DEGS1 and 60.5 for KiGGS samples, respectively (Table 2). For the GNHIES98 and KIGGS samples the lines are still rising after these points but less steeper. For DEGS1 it becomes almost flat.

The weighted relative frequencies for serum 25(OH)D as measured by using the CLIA and after standardization with the regression equations derived from the comparison with LC-MS/MS are shown in Figs. 4, 5, and 6. The distinct peaks are due to the underlying piecewise regression models. In each survey, standardization shifted the distribution of 25(OH)D to the right.

Moreover, in each survey, mean serum 25(OH)D levels based on the original measurements were lower in comparison to measurements after standardization across all age groups in men and women (Tables 3 and 4) and in girls and boys (Table 5). In GNHIES98, the standardized mean serum 25(OH)D level was 62.0 nmol/l (58.9–65.1) in women and 60.9 nmol/l (57.1–64.7) in men (Table 3), whereas the standardized mean serum 25(OH)D level in DEGS1 was 49.7 nmol/l (48.2–51.3) among women and 49.3 nmol/l (47.4–51.2) among men (Table 4). In KiGGS, the standardized mean serum 25(OH)D level was 53.2 nmol/l (51.1–55.3) in girls and 53.7 nmol/l (51.5–56.0) in boys (Table 5).

Following standardization of serum 25(OH)D data, the estimated prevalence of vitamin D deficiency (i.e. serum 25(OH)D < 30 nmol/l) in the population was lowered by half in both DEGS1 (from 30.2 to 15.2%) and KiGGS (from 27.0 to 12.5%) and by one third in GNHIES98 (from 23.7 to 15.5%) (Tables 3, 4, and 5 and Fig. 7). In contrast, the estimated prevalence of vitamin D sufficiency (i.e. serum 25(OH)D ≥ 50 nmol/l) increased after standardization in each of the surveys (Tables 3, 4, and 5 and Fig. 7).

The effects of standardization are somewhat different for specific sex and age groups. Subgroup analyses also clearly show differences between analyses of originally measured and standardized values, especially in the low and high end of the distribution (Tables 3, 4, and 5). This is due to the fact that the CLIA used in GNHIES98 and KiGGS underestimated serum 25(OH)D in the low end of the distribution and overestimated it in the high end whereas the CLIA used in DEGS1, however, underestimated serum 25(OH)D in both the low and high end of the distribution (Table 6).

In GNHIES98, the proportion of serum 25(OH)D < 30 nmol/l was higher in women aged 18 to 29 than in men of the same age (18.7% vs. 11.9%), while the

Table 2 Coefficients of the piecewise regression model between 25(OH)D levels derived from CLIA and LC-MS/MS

Study	If Rval ^a ≤ value			If Rval ≥ value			R ²
	Value	Intercept 1	X1 ^b	Value	Intercept 2	X2 ^b	
GNHIES98	73.2698	-0.2256	1.2197	73.2698	49.0336	0.5474	0.94
DEGS1	121.9968	14.5310	0.7715	121.9968	102.1919	0.0530	0.79
KiGGS	60.5211	9.4005	1.0225	60.5211	52.4099	0.3119	0.81

25(OH)D Serum 25-hydroxyvitamin D, CLIA Chemiluminescent immunoassay, LC-MS/MS Liquid chromatography-tandem mass spectrometry, GNHIES98 German National Health Interview and Examination Survey 1998, DEGS1 German Health Interview and Examination Survey for Adults, KiGGS German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents

^a In piecewise regression, the independent variable is partitioned into intervals and a separate line segment is fit to each interval (Rval = change point in serum 25(OH)D concentration) [23]

^b X1, X2 = slopes of the regression lines

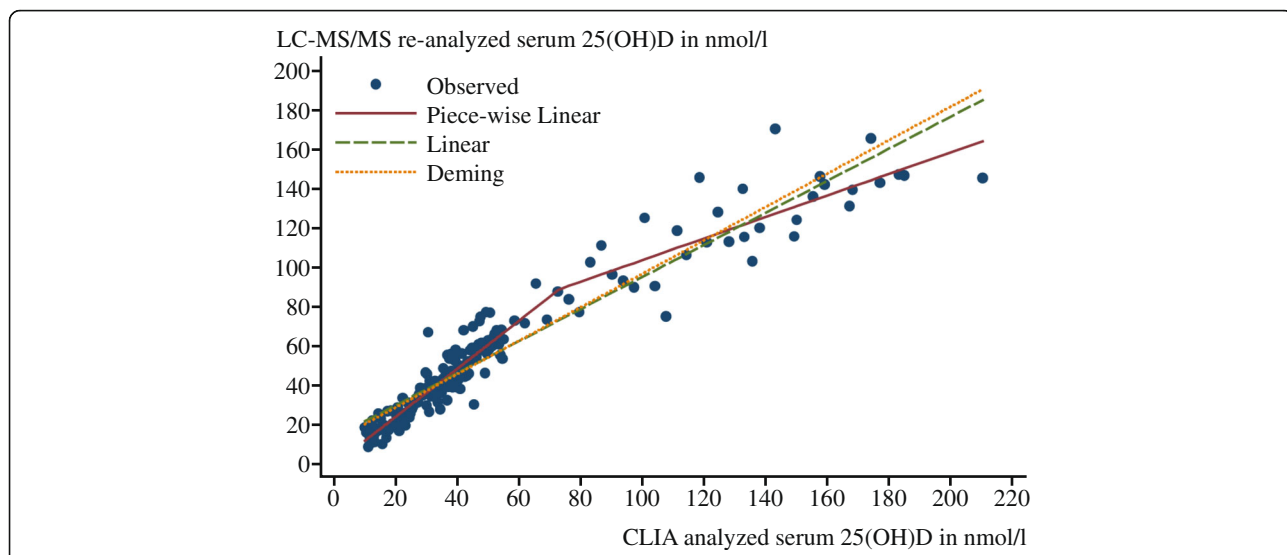


Fig. 1 Calibration study results used to standardize serum samples from GNHIES98. 25(OH)D, Serum 25-hydroxyvitamin D; CLIA, Chemiluminescent immunoassay; LC-MS/MS, Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; GNHIES98, German National Health Interview and Examination Survey 1998

proportion of serum 25(OH)D > 50 nmol/l was higher in men aged 18 to 29 years than in women of the same age (68.3% vs. 57.6%) (Table 3). However, men aged 60 to 69 years and 70 to 79 years had proportions of serum levels of 25(OH)D < 30 nmol/l which were twice as high as those of women of the same age (60 to 69 years: 16.9% vs. 7.3%; 70 to 79 years: 30.2% vs. 18.5%). At the other side, the proportion of serum 25(OH)D levels > 50 nmol/l was much higher in women aged 60 to 69 years and 70 to 79 years than in men (60 to 69 years: 68.8% vs. 49.2%; 70 to 79 years: 49.9% vs. 36.9%).

In DEGS1, the proportion of standardized serum 25(OH)D values < 30 nmol/l was relatively stable across all age groups and sexes, ranging from 13.3 to 19.4% (Table 4). Only participants aged 60 to 69 showed markedly lower proportions with 9.8% among women and 9.9% among men. Women aged 30 to 39 years had a higher proportion of serum 25(OH)D values > 50 nmol/l than men of the same age (48.3% vs. 38.4%), while the opposite was true for the two highest age groups (60 to 69 years: 52.1% vs. 41.7%; 70 to 79 years: 41.5% vs. 33.0%).

In KiGGS, the prevalence of vitamin D deficiency increased from young children to teenagers (Table 5). In

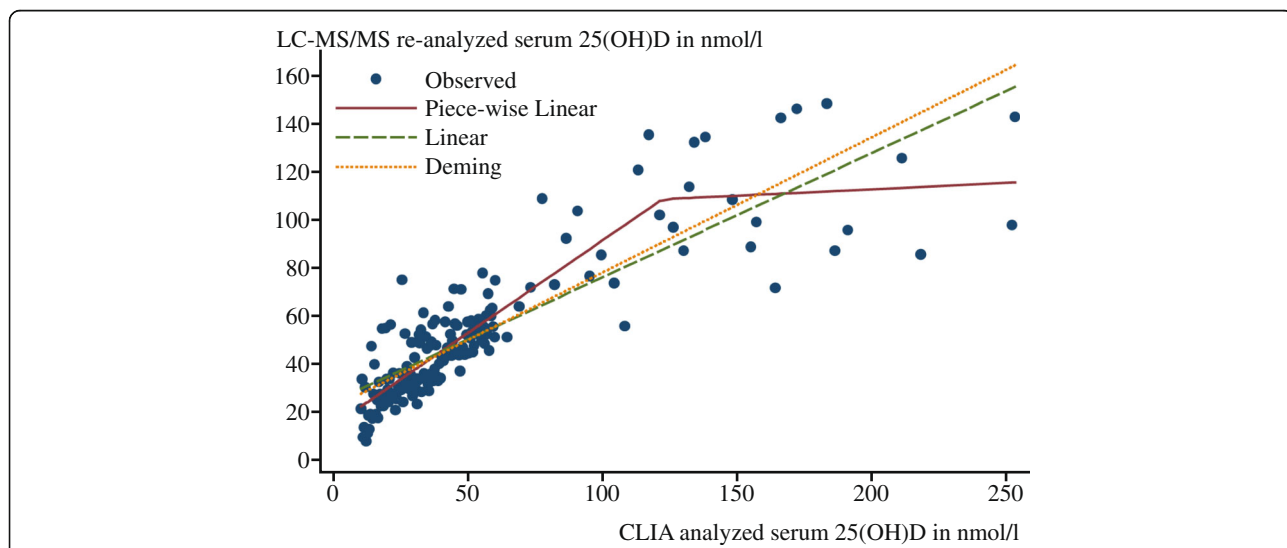
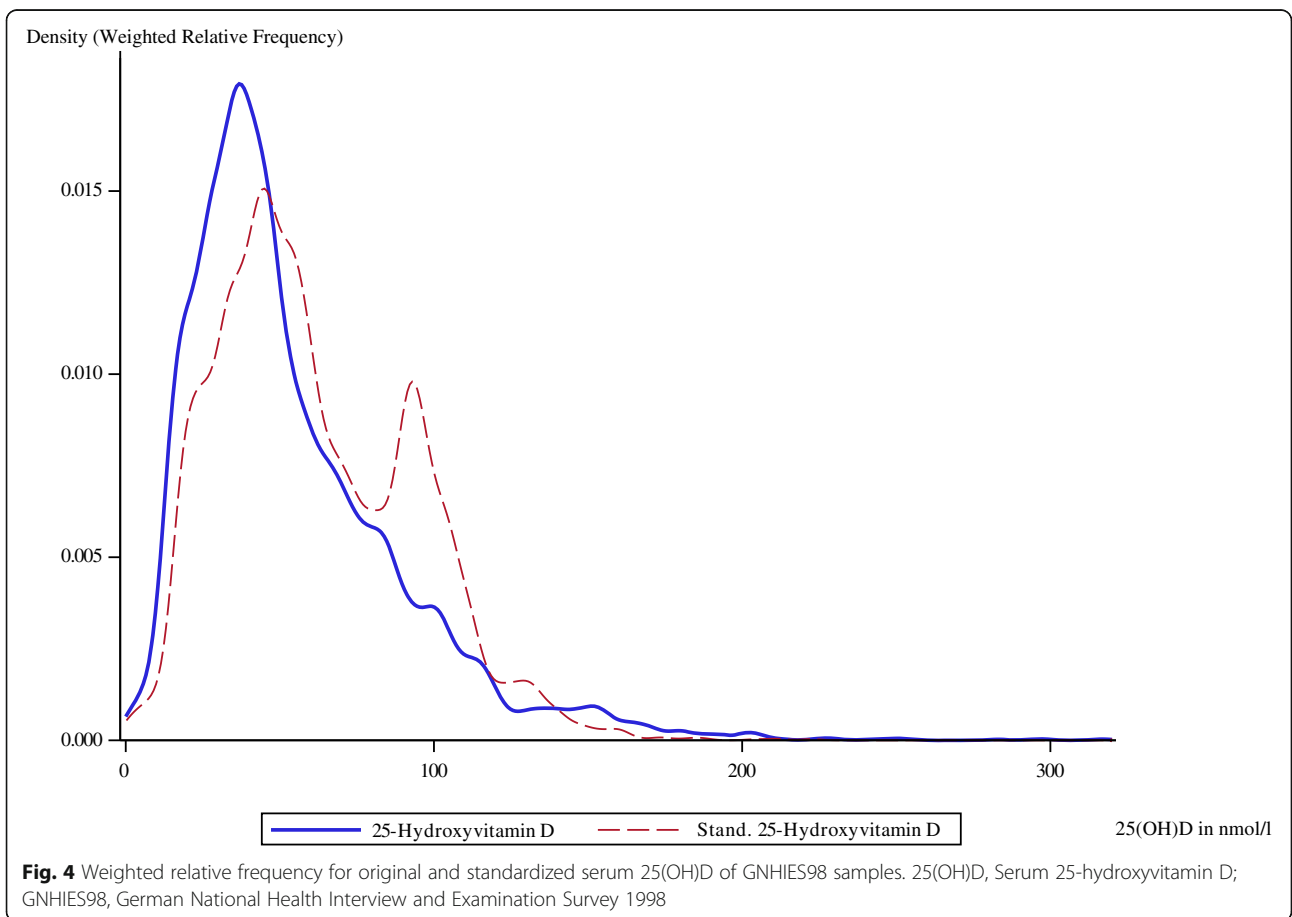
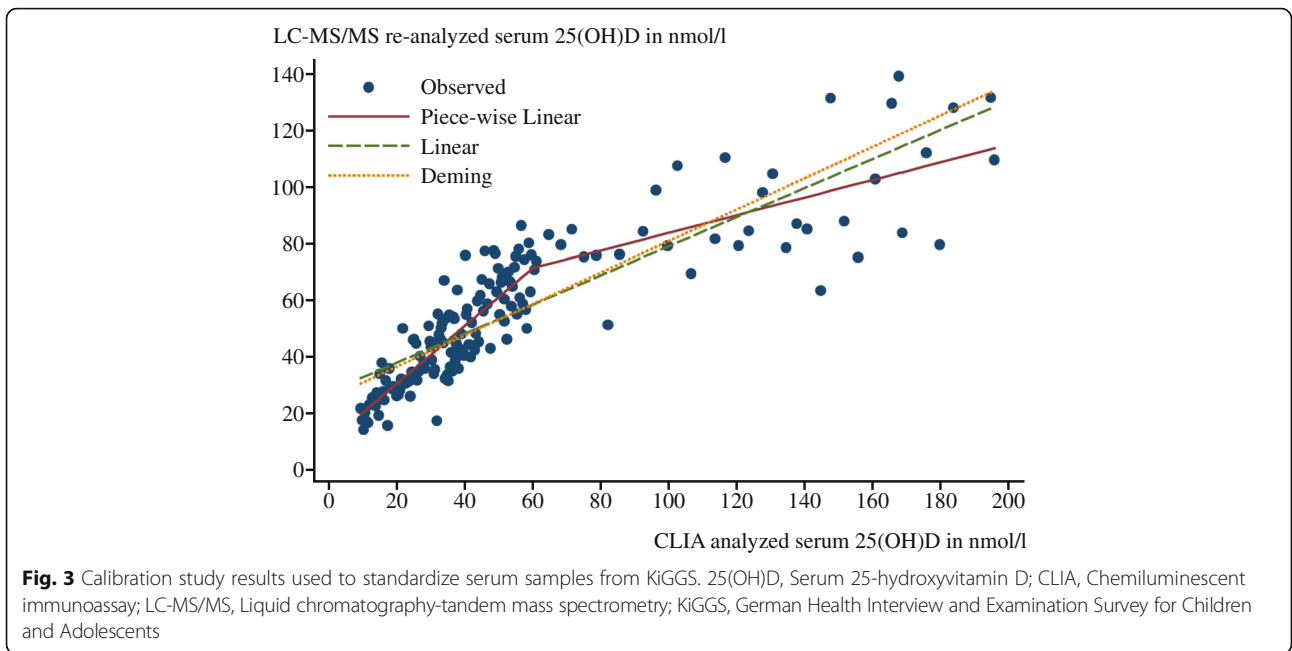
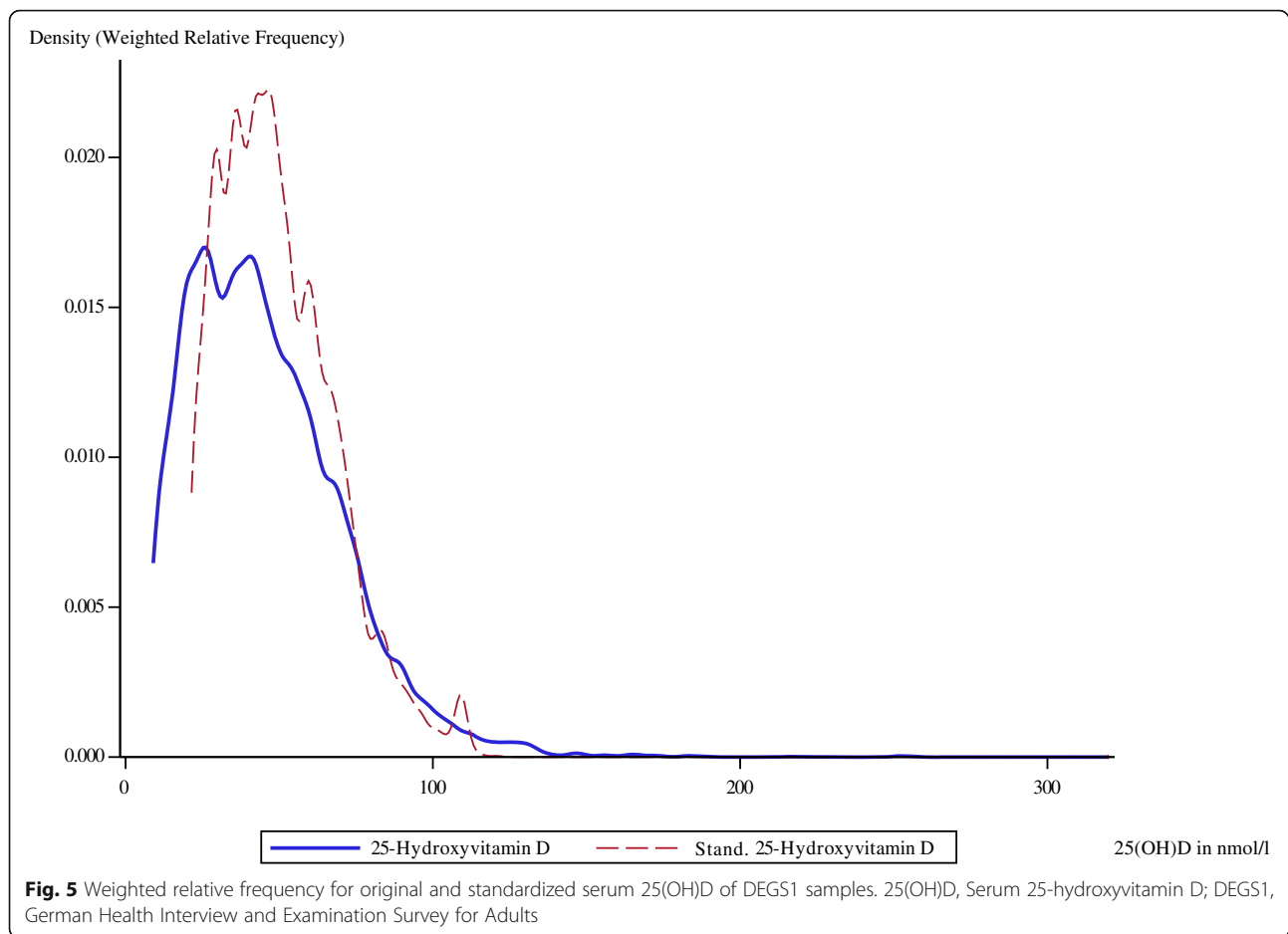


Fig. 2 Calibration study results used to standardize serum samples from DEGS1. 25(OH)D, Serum 25-hydroxyvitamin D; CLIA, Chemiluminescent immunoassay; LC-MS/MS, Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; DEGS1, German Health Interview and Examination Survey for Adults





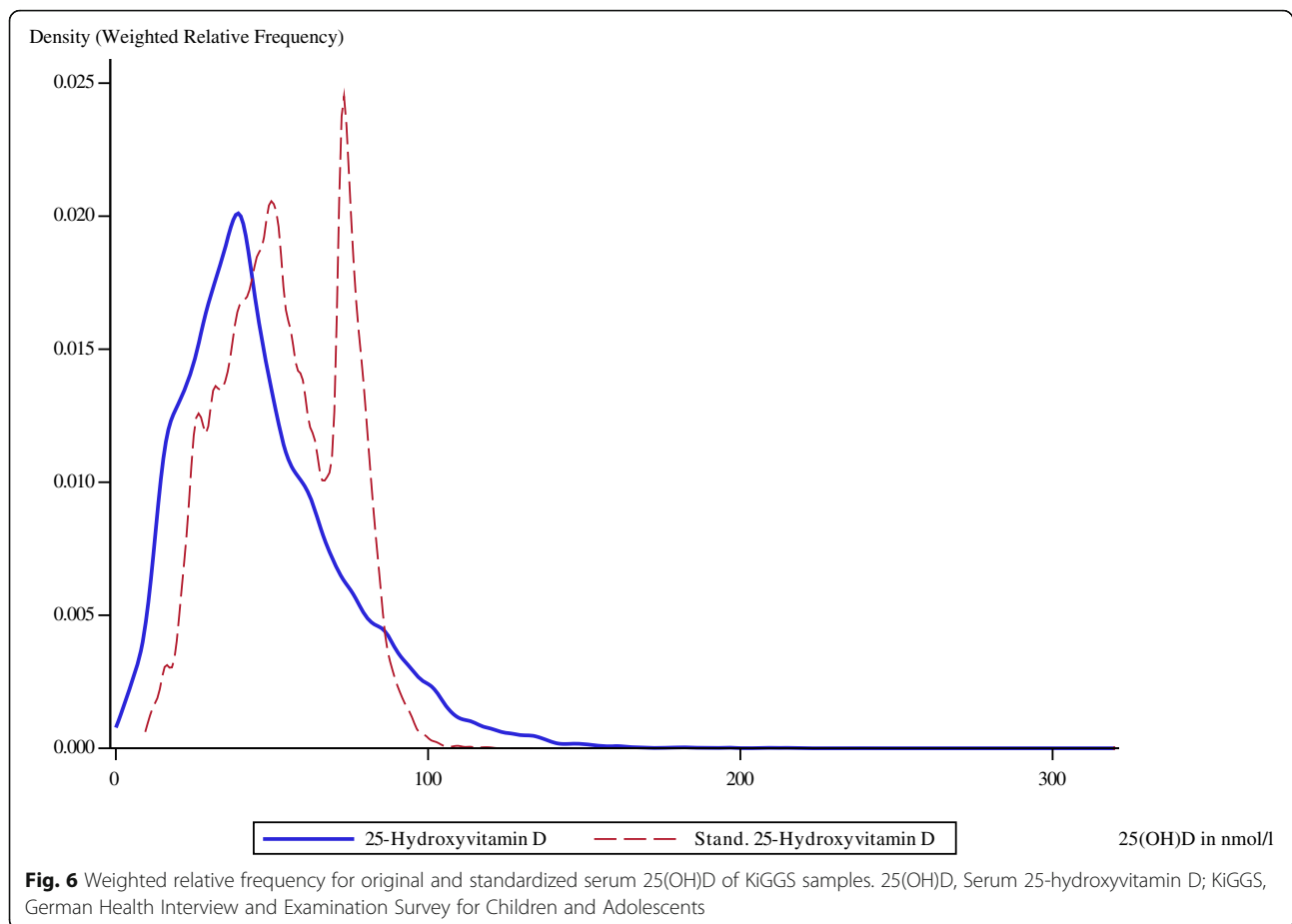
children aged 1 to 2 years, the proportion of serum 25(OH)D < 30 nmol/l was about 5% in both girls and boys and the proportion of serum 25(OH)D > 50 nmol/l was about 75% each. In girls aged 11 to 13 years, however, 18.9% had 25(OH)D levels < 30 nmol/l which was higher than the 11.0% of boys of the same age (Table 5). In return, boys aged 11 to 13 years had higher proportions of serum 25(OH)D levels > 50 nmol/l than girls of the same age (49.8% vs. 39.6%). In contrast, in the age group 14 to 17 years, girls had a lower proportion of 25(OH)D levels < 30 nmol/l (13.9%) than boys of the same age (18.3%), while boys aged 14 to 17 years had lower proportions of serum 25(OH)D levels > 50 nmol/l than girls of the same age (44.9% vs. 54.2%).

A comparison of the prevalence of vitamin D deficiency, insufficiency (i.e. serum 25(OH)D > 30 but < 50 nmol/l) and sufficiency in GNHIES98 and DEGS1 using the standardized serum 25(OH)D data provides an insight into temporal changes in vitamin D status in the adult German population over a decade. The prevalence of vitamin D deficiency in all adults was very similar in both surveys (~ 15%), but the prevalence of insufficiency was much higher in the more recent DEGS1 survey than GNHIES98 (41% vs. 27%, respectively) (Tables 3 and 4). Likewise, the

prevalence of sufficiency was lower in DEGS1 than GNHIES98 (44% vs. 57%, respectively).

Discussion

The present work highlights how standardization of 25(OH)D data has a substantial impact on estimates of the vitamin D status in Germany including higher mean levels, higher prevalence of vitamin D sufficiency and lower prevalence of vitamin D deficiency overall as well as in age- and sex-specific analyses. Although the proportion of persons with deficient 25(OH)D serum levels is substantially smaller than originally reported, it is still a considerable number of people within the German population. For example, using the prevalences of vitamin D deficiency based on the new standardized data on serum 25(OH)D < 30 nmol/l from DEGS1 and KiGGS, about 15% of adults and 12.5% of children were vitamin D deficient which amounts to 11 million persons within the German population. It is also clear from the standardized serum 25(OH)D data from GNHIES98 and DEGS1 in the present work that the prevalence of vitamin D deficiency has remained stable over a ten year period. However, the prevalence of insufficiency (30- < 50 nmol/l) was much



higher in the more recent DEGS1 survey than GNHIES98 (41% vs. 27%, respectively). The present work did not seek to explore potential underpinning reasons for changes in vitamin D status over time in the German adult population, but this difference may be related to changes in outdoor activity, sun tan behavior or sunscreen use [36].

Within all of the three surveys blood samples were taken on a voluntary base. We assume that this procedure did not cause a systematic selection bias, however, also a weighting factor was used to correct for deviations compared to the population structure at the time of each of the surveys. Within GNHIES98, serum 25(OH)D was measured in a subsample which also participated in a nutrition module. Participation was randomized; however, women of child bearing age were oversampled because of a connected folate study. This deviation in the sample was corrected by using a specific weighting factor.

The new data on three German national health surveys complement and extend data from several surveys either side of the Atlantic that have been standardized according to VDSP protocols in recent years [16, 17, 19, 23]. Collectively, all of these exercises clearly show that the originally used assays demonstrate varying precision across the entire measuring range resulting in minor to major differences

(both positive and negative) between original and standardized serum 25(OH)D data. This was even the case for studies using the same kind of assay, e.g. CLIA (the original assay used in the three German surveys), as demonstrated recently in the data from the ODIN project [23]. For example, in an Icelandic cohort study including 5519 adults with mean age of 77 years, the prevalence of serum 25(OH)D level < 30 nmol/l (indicating deficiency) was lower at 8.4% after standardization compared to the original estimate of 17.2%. In a population-based survey conducted in the UK with 977 participants aged ≥ 19 years, prevalence of deficiency was about a fifth lower after standardization (30.7% vs. 24.0%). However, in a Dutch cohort study including 915 women aged ≥ 55 years prevalence estimates for serum 25(OH)D levels < 30 nmol/l were slightly higher after standardization (3.8% vs. 4.6%).

Likewise, divergent results in terms of the impact of standardization have also been reported in surveys for children and adolescents, which have used the CLIA [23]. Baseline serum 25(OH)D data from a cross-over trial conducted in Denmark including 779 children aged 8–11 years, for example, found a higher prevalence of 25(OH)D levels < 30 nmol/l (6.2% compared to 5.0%), whereas a population-based survey from the UK with

Table 3 Means and prevalence of 25(OH)D categories based on original and standardized 25(OH)D levels of GNHIES98^a

	Mean serum 25(OH)D levels		Serum 25(OH)D levels by thresholds of the IOM 2011 in %					
	Original nmol/l (95% CI)	Standardized nmol/l (95% CI)	< 30 nmol/l		30- < 50 nmol/l		> = 50 nmol/l	
			Original % (95% CI)	Standardized % (95% CI)	Original % (95% CI)	Standardized % (95% CI)	Original % (95% CI)	Standardized % (95% CI)
Women	55.4 (51.8–59.0)	62.0 (58.9–65.1)	23.8 (20.2–27.8)	15.8 (12.8–19.3)	34.0 (30.8–37.3)	28.0 (25.2–30.9)	42.2 (38.3–46.2)	56.3 (52.3–60.2)
18–29 years	65.4 (59.5–71.4)	70.8 (65.7–75.8)	19.5 (14.4–25.9)	18.7 (12.9–26.2)	26.5 (21.8–31.8)	23.7 (18.9–29.3)	54.0 (47.3–60.5)	57.6 (50.3–64.6)
30–39 years	60.3 (55.4–65.2)	66.6 (62.7–70.5)	19.0 (15.2–23.4)	14.4 (10.6–19.4)	32.4 (28.1–37.0)	26.6 (22.2–31.6)	48.6 (47.3–53.7)	58.9 (52.3–65.3)
40–49 years	57.5 (52.8–62.3)	64.4 (60.4–68.4)	21.2 (16.6–26.7)	14.9 (10.5–20.7)	32.5 (27.3–38.2)	30.5 (24.8–36.9)	46.3 (40.5–52.1)	54.6 (46.6–62.4)
50–59 years	52.9 (47.4–58.4)	60.2 (55.4–65.1)	24.2 (18.8–30.5)	17.8 (13.3–23.4)	36.1 (30.5–42.1)	27.4 (22.1–33.4)	39.7 (33.5–46.2)	54.8 (47.5–61.9)
60–69 years	49.3 (44.4–54.2)	56.5 (52.0–61.1)	26.7 (20.1–34.5)	7.3 (4.4–11.8)	40.9 (34.1–48.2)	23.9 (18.3–30.6)	32.4 (26.0–39.5)	68.8 (61.3–75.4)
70–79 years	40.9 (35.0–46.9)	48.2 (42.3–54.1)	37.4 (27.4–48.7)	18.5 (10.7–29.9)	37.7 (28.2–48.3)	31.7 (21.4–44.1)	24.9 (16.3–36.0)	49.9 (37.5–62.3)
Men	53.4 (49.1–57.6)	60.9 (57.1–64.7)	23.6 (19.8–28.0)	15.1 (12.2–18.7)	33.2 (29.9–36.5)	26.9 (23.7–30.5)	43.2 (38.1–48.5)	57.9 (52.7–62.9)
18–29 years	52.2 (47.5–56.8)	60.1 (55.5–64.7)	23.3 (16.9–31.1)	11.9 (8.4–16.7)	31.4 (25.6–37.9)	19.8 (15.5–25.0)	45.3 (38.0–52.8)	68.3 (61.5–74.4)
30–39 years	55.2 (50.0–60.3)	62.3 (57.8–66.9)	22.9 (17.8–28.9)	11.7 (8.7–15.6)	33.4 (28.9–38.3)	27.3 (24.0–31.0)	43.7 (37.8–49.8)	60.9 (56.3–65.4)
40–49 years	51.5 (44.9–58.1)	59.2 (53.2–65.3)	25.4 (19.3–32.5)	13.1 (9.5–17.9)	34.4 (28.0–41.5)	27.7 (23.5–32.3)	40.2 (32.0–49.1)	59.2 (53.8–64.4)
50–59 years	49.4 (44.4–54.4)	57.1 (52.4–61.9)	26.8 (21.4–33.1)	16.0 (11.7–21.4)	34.7 (29.0–40.9)	28.2 (22.7–34.4)	38.5 (31.3–46.2)	55.8 (48.9–62.2)
60–69 years	60.3 (54.2–66.5)	67.7 (62.5–72.8)	15.3 (10.7–21.4)	16.9 (11.7–23.8)	33.9 (27.5–40.9)	33.8 (27.9–40.4)	50.8 (42.9–58.7)	49.2 (42.3–56.1)
70–79 years	51.1 (43.3–58.9)	58.4 (50.8–66.0)	31.3 (21.0–44.0)	30.2 (20.3–42.3)	28.2 (18.3–40.8)	33.0 (24.0–43.5)	40.4 (29.2–52.8)	36.9 (27.0–47.9)
Total	54.4 (50.8–58.0)	61.5 (58.3–64.7)	23.7 (20.3–27.5)	15.5 (12.8–18.6)	33.6 (31.0–36.3)	27.5 (25.1–30.0)	42.7 (38.7–46.8)	57.1 (53.0–61.1)

25(OH)D Serum 25-hydroxyvitamin D, GNHIES98 German National Health Interview and Examination Survey 1998, IOM Institute of Medicine, USA, CI confidence interval

^a Results are weighted population estimates

Table 4 Means and prevalence of 25(OH)D categories based on original and standardized 25(OH)D levels of DEGS1^a

	Mean serum 25(OH)D levels		Serum 25(OH)D levels by thresholds of the IOM 2011 in %					
	Original nmol/l (95% CI)	Standardized nmol/l (95% CI)	< 30 nmol/l		30- < 50 nmol/l		> = 50 nmol/l	
			Original % (95% CI)	Standardized % (95% CI)	Original % (95% CI)	Standardized % (95% CI)	Original % (95% CI)	Standardized % (95% CI)
Women	45.9 (43.8–47.9)	49.7 (48.2–51.3)	29.7 (26.5–33.1)	14.7 (12.5–17.2)	31.8 (29.7–33.9)	41.0 (38.5–43.6)	38.6 (35.0–42.3)	44.3 (40.6–48.1)
18–29 years	52.4 (49.2–55.7)	54.2 (51.9–56.5)	25.1 (20.7–30.0)	14.4 (10.7–19.1)	28.4 (24.0–33.3)	34.6 (29.7–39.8)	46.5 (40.8–52.2)	51.0 (45.3–56.7)
30–39 years	48.2 (43.9–52.4)	51.5 (48.3–54.7)	32.2 (26.1–39.0)	18.7 (14.1–24.4)	24.4 (20.1–29.2)	33.0 (28.1–38.3)	43.4 (36.7–50.4)	48.3 (41.3–55.3)
40–49 years	46.1 (43.0–49.2)	50.0 (47.6–52.3)	29.5 (24.4–35.2)	14.8 (11.2–19.2)	30.7 (26.6–35.3)	39.3 (34.7–44.1)	39.8 (34.4–45.4)	45.9 (40.2–51.7)
50–59 years	43.5 (41.2–45.7)	48.1 (46.3–49.8)	30.3 (25.8–35.1)	14.9 (11.6–18.8)	32.5 (28.4–36.9)	42.2 (37.9–46.7)	37.2 (32.1–42.6)	42.9 (37.7–48.3)
60–69 years	43.9 (41.5–46.4)	48.4 (46.5–50.3)	27.2 (22.9–31.9)	9.8 (7.4–12.9)	36.9 (32.2–41.7)	48.5 (43.3–53.7)	36.0 (30.4–41.9)	41.7 (36.2–47.6)
70–79 years	39.8 (37.3–42.2)	45.2 (43.3–47.1)	35.4 (29.4–41.8)	15.9 (12.0–20.7)	39.2 (33.9–44.8)	51.1 (45.2–57.0)	25.5 (20.5–31.2)	33.0 (27.5–39.0)
Men	45.3 (42.8–47.8)	49.3 (47.4–51.2)	30.8 (26.8–35.2)	15.7 (12.9–19.0)	30.9 (28.4–33.6)	40.5 (37.3–43.8)	38.3 (33.8–42.9)	43.7 (39.2–48.4)
18–29 years	46.7 (42.7–50.8)	50.5 (47.4–53.5)	31.6 (26.1–37.6)	16.2 (12.2–21.1)	29.1 (24.6–34.1)	39.7 (34.3–45.4)	39.3 (33.3–45.7)	44.1 (37.9–50.4)
30–39 years	43.4 (39.3–47.5)	48.0 (44.8–51.2)	36.4 (29.5–43.9)	19.0 (14.0–25.2)	28.9 (23.6–35.0)	42.7 (35.4–50.2)	34.7 (27.6–42.4)	38.4 (31.0–46.3)
40–49 years	45.2 (41.7–48.8)	49.0 (46.5–51.6)	33.6 (27.4–40.3)	19.4 (14.4–25.5)	26.6 (21.9–32.0)	36.0 (30.5–41.9)	39.8 (33.6–46.4)	44.6 (38.1–51.4)
50–59 years	44.2 (41.7–46.7)	48.6 (46.7–50.5)	29.5 (24.3–35.2)	13.3 (9.6–18.1)	34.4 (30.0–39.2)	44.9 (40.0–49.9)	36.1 (30.8–41.7)	41.8 (36.5–47.3)
60–69 years	48.0 (45.0–50.9)	51.3 (49.1–53.6)	22.1 (17.2–27.9)	9.9 (7.0–13.8)	33.3 (28.1–38.9)	38.1 (32.8–43.6)	44.6 (38.3–51.2)	52.1 (45.7–58.4)
70–79 years	43.9 (40.9–46.9)	48.3 (46.1–50.6)	29.7 (23.7–36.5)	14.9 (10.5–20.8)	36.3 (30.7–42.3)	43.6 (37.7–49.7)	34.0 (28.1–40.5)	41.5 (34.9–48.4)
Total	45.6 (43.5–47.7)	49.5 (47.9–51.1)	30.2 (26.9–33.8)	15.2 (13.0–17.8)	31.3 (29.4–33.3)	40.8 (38.3–43.3)	38.4 (34.7–42.3)	44.0 (40.2–47.9)

25(OH)D Serum 25-hydroxyvitamin D, DEGS1 German Health Interview and Examination Survey for Adults, IOM Institute of Medicine, USA, CI confidence interval

^a Results are weighted population estimates

Table 5 Means and prevalence of 25(OH)D categories based on original and standardized 25(OH)D levels of KiGGS^a

	Mean serum 25(OH)D levels		Serum 25(OH)D levels by thresholds of the IOM 2011 in %					
	Original nmol/l (95% CI)	Standardized nmol/l (95% CI)	< 30 nmol/l		30- < 50 nmol/l		> = 50 nmol/l	
			Original % (95% CI)	Standardized % (95% CI)	Original % (95% CI)	Standardized % (95% CI)	Original % (95% CI)	Standardized % (95% CI)
Girls	46.7 (44.1–49.3)	53.2 (51.1–55.3)	27.1 (22.9–31.9)	12.5 (10.0–15.7)	36.8 (34.4–39.2)	33.5 (30.3–36.8)	36.1 (31.8–40.6)	54.0 (48.9–59.0)
1–2 years	62.1 (58.5–65.7)	63.8 (61.3–66.3)	14.2 (10.4–19.0)	5.7 (3.5–9.0)	24.7 (19.6–30.6)	19.7 (15.2–25.2)	61.1 (53.9–67.9)	74.6 (68.5–79.9)
3–6 years	48.8 (45.6–52.0)	55.3 (52.9–57.7)	22.2 (17.7–27.4)	9.1 (6.5–12.6)	38.5 (34.9–42.2)	31.8 (27.6–36.3)	39.4 (33.9–45.1)	59.1 (52.9–65.0)
7–10 years	43.5 (40.8–46.3)	51.4 (49.1–53.7)	28.3 (23.2–34.0)	12.2 (9.2–16.1)	40.2 (36.4–44.2)	36.7 (32.2–41.3)	31.5 (26.4–37.1)	51.1 (44.9–57.3)
11–13 years	37.8 (35.3–40.3)	46.7 (44.4–49.0)	36.2 (30.3–42.5)	18.9 (14.7–24.1)	41.3 (37.1–45.6)	41.4 (37.3–45.7)	22.6 (18.4–27.3)	39.6 (34.0–45.5)
14–17 years	48.0 (44.8–51.1)	53.5 (51.1–56.0)	29.0 (24.1–34.5)	13.9 (10.8–17.6)	34.0 (30.8–37.3)	32.0 (28.4–35.7)	37.0 (32.1–42.2)	54.2 (48.6–59.7)
Boys	47.4 (44.6–50.2)	53.7 (51.5–56.0)	26.9 (22.5–31.7)	12.5 (9.7–15.8)	35.3 (33.1–37.6)	32.7 (29.4–36.2)	37.8 (33.3–42.6)	54.8 (49.4–60.1)
1–2 years	66.2 (62.2–70.2)	66.3 (63.9–68.8)	10.8 (7.8–14.9)	4.9 (2.8–8.2)	23.0 (18.5–28.2)	15.5 (11.6–20.5)	66.2 (59.8–72.0)	79.6 (73.7–84.5)
3–6 years	48.4 (44.9–51.8)	54.6 (51.9–57.3)	26.4 (21.1–32.4)	11.5 (8.4–15.5)	32.6 (29.0–36.3)	31.5 (27.0–36.3)	41.1 (35.2–47.2)	57.0 (50.4–63.5)
7–10 years	46.4 (43.5–49.4)	53.8 (51.4–56.3)	23.8 (19.1–29.2)	10.9 (8.0–14.6)	39.4 (35.9–43.0)	31.6 (27.2–36.3)	36.8 (31.3–42.7)	57.5 (51.1–63.8)
11–13 years	45.0 (41.5–48.5)	52.1 (49.6–54.6)	26.9 (22.1–32.3)	11.0 (7.8–15.3)	41.9 (38.5–45.5)	39.2 (34.1–44.5)	31.2 (26.3–36.5)	49.8 (43.5–56.1)
14–17 years	42.1 (39.1–45.0)	49.4 (47.0–51.9)	35.7 (30.2–41.6)	18.3 (14.4–22.9)	34.3 (30.8–38.0)	36.8 (33.3–40.4)	30.0 (25.5–34.9)	44.9 (39.4–50.7)
Total	47.1 (44.4–49.7)	53.5 (51.3–55.6)	27.0 (22.8–31.7)	12.5 (9.9–15.6)	36.0 (34.0–38.1)	33.1 (30.0–36.3)	37.0 (32.7–41.5)	54.4 (49.3–59.5)

25(OH)D Serum 25-hydroxyvitamin D, KiGGS German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents, IOM Institute of Medicine, USA, CI confidence interval

^a Results are weighted population estimates

511 children and adolescents aged 1–18 years described a moderately lower prevalence compared to original values (18.4% versus 23.3%).

Besides the well-reported between-laboratory differences even for the same assay [14], these differences may also be linked to methodological issues even within the CLIA assay

over time e.g. assay drift/shift or changes in assay composition like reformulation of reagents [37, 38]. It is possible that the process of standardization of the German data may have contributed to the observed differences. First, the storage time of re-analyzed blood samples used for VDSP standardization was relatively long (4–17 years). However,

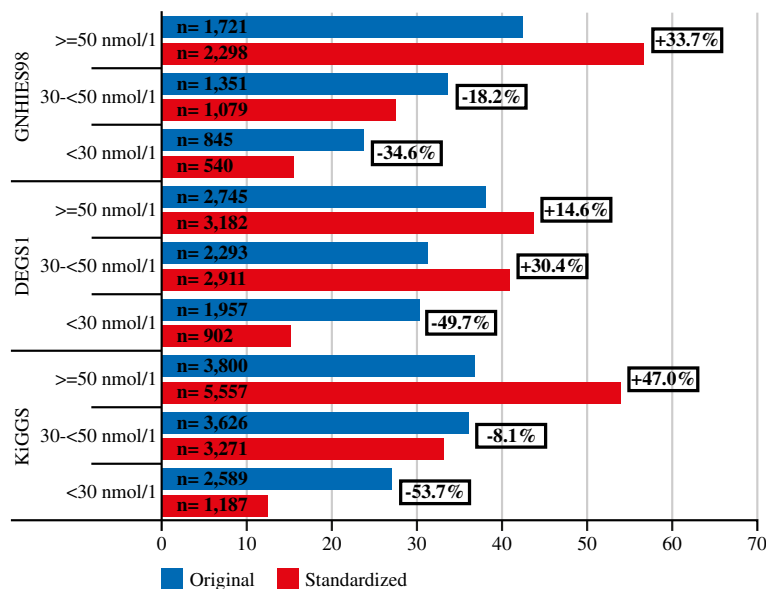


Fig. 7 25(OH)D categories based on original and standardized serum 25(OH)D levels of GNHIES98, DEGS1 and KiGGS. 25(OH)D, Serum 25-hydroxyvitamin D; GNHIES98, German National Health Interview and Examination Survey 1998; DEGS1, German Health Interview and Examination Survey for Adults; KiGGS, German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents

Table 6 Predicted data shifts from original to standardized 25(OH)D levels for GNHIES98, DEGS1 and KiGGS

GNHIES98		DEGS1		KiGGS	
Serum 25(OH)D levels in nmol/l		Serum 25(OH)D levels in nmol/l		Serum 25(OH)D levels in nmol/l	
Original	Standardized	Original	Standardized	Original	Standardized
1	1	1	15	1	10
5	6	5	18	5	15
10	12	10	22	10	20
15	18	15	26	15	25
20	24	20	30	20	30
25	30	25	34	25	35
30	36	30	38	30	40
40	49	40	45	40	50
50	61	50	53	50	61
60	73	60	61	60	71
75	91	75	72	75	76
80	93	80	76	80	77
90	98	90	84	90	80
100	104	100	92	100	84
125	117	125	109	125	91
150	131	150	110	150	99
200	159	200	113	200	115
250	186	250	115	250	130
300	213	300	118	300	146

25(OH)D Serum 25-hydroxyvitamin D, *GNHIES98* German National Health Interview and Examination Survey 1998, *DEGS1* German Health Interview and Examination Survey for Adults, *KiGGS* German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents

several studies indicate that serum 25(OH)D is stable even after long-term storage [39–42]. Moreover, multiple freeze-thaw cycles also seem to have no considerable consequences on serum 25(OH)D [43, 44]. Second, analyses and re-analyses were conducted in different laboratories and as mentioned above, this might have had an effect on differences seen in original and standardized 25(OH)D data. Third, only 160–171 bio-banked blood samples were re-analyzed with LC-MS/MS to develop a calibration equation to predict 25(OH)D levels for the entire samples of each survey. However, these 160–171 samples were based on power calculations and also were derived from a specific uniform sampling procedure within quartiles which has been shown in simulations to provide for the most efficient coverage of the full distribution of the sample in question. In addition, previous studies showed very good concordance between VDSP protocol predicted 25(OH)D levels and analyses comprising the entire sample [16].

Challenges in the evaluation and comparison of vitamin D data may also be caused by the fact that there is currently no consensus on optimal levels of serum 25(OH)D [3, 4, 45, 46]. In addition, the most commonly used thresholds to define vitamin D deficiency, insufficiency and sufficiency (25(OH)D levels, < 30, 30–< 50 and

> =50 nmol/l, respectively, as suggested by the IOM [3]), are being used irrespective from the assay employed.

According to the wide range of methodological issues, the interpretation of the actual vitamin D status is complicated, especially the diagnosis of vitamin D deficiency. Hence, in clinical settings, the potential misclassification of 25(OH)D levels may result in over- or undertreatment of patients and difficulties in monitoring supplementation therapy.

Furthermore, variable and non-comparable 25(OH)D levels also impede epidemiological research, e.g. the development and establishment of evidence-based reference values for the evaluation of vitamin D status, especially deficiency and sufficiency, is challenging [45].

For instance, data sources which have been used to derive reference values for Vitamin D deficiency are also largely based on unstandardized 25(OH)D measurements. The consequences of this are not totally clear and this derivation process should be revised [45]. Moreover, valid quantification of vitamin D deficiency in (nationally representative) populations is required to develop dietary reference values as well as to evaluate the need for evidence-based public health strategies e.g. food fortification [16, 23].

The current results show that, depending on the laboratory method, the estimation of population quantities at risk of deficiency and insufficiency may differ substantially which should be considered while implementing prevention measures. Accurate quantification of the magnitude of the public health problem is a critical piece of data upon which national health policy relies. It has been suggested that from a public health perspective, a prevalence of micronutrient deficiency at a rate greater than 20% in the entire population and/or in subsets of the population considered especially at risk (e.g., infants, children and pregnant women) constitutes a public health issue that may warrant intervention [47]. This is of consequence in the present work where the estimate of vitamin D deficiency was > 20% in all three German surveys before standardization, but all fell below 20% following standardization.

However, a previous publication of the ODIN (Food-based solutions for optimal vitamin D nutrition and health through the life cycle) project included sensitivity analyses on the impact of the standardization on estimates of the association between vitamin D and all-cause mortality as a major adverse outcome measure [48]. For the mortality risk estimates of pooled data analyses that included data from our surveys, the work reported that no major differences between original and standardized 25(OH)D concentrations were observed, but a few percent of the participants, which is relevant from a public health perspective, were indeed re-classified into different 25(OH)D groups after the standardization procedure. Estimates for the DEGS1 data in particular became slightly lower after standardization but did not differ significantly from results using original data. In general, the standardization had an important impact on classification of subgroups, but it has not a large impact on individual risk estimation.

Conclusions

The use of standardization of 25(OH)D levels has a substantial impact on estimates of the vitamin D status in Germany. Clinical diagnostic and therapeutic as well as public health decision-making require valid and comparable data. Therefore, standardization and calibration of commercial, clinical and research laboratory assays for 25(OH)D measurement should become common practice. Although the VDSP made substantial progress to overcome the mentioned problems in the past few years, there is still some way to go. Until then, laboratory technicians, physicians, researchers, and authorities must be aware of limitations when comparing and interpreting vitamin D values especially those derived from different assays and laboratories.

Disclaimer: The findings and conclusions in this report are those of the authors and do not necessarily represent the views of the National Institutes of Health or the US Department of Health and Human Services.

Abbreviations

25(OH)D: Serum 25-hydroxyvitamin D; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CLIA: Chemiluminescent immunoassay; DEGS1: German Health Interview and Examination Survey for Adults; GNHIES98: German National Health Interview and Examination Survey 1998; HPLC: High performance liquid chromatography; IOM: Institute of Medicine, USA; KiGGS: German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents; LC-MS/MS: Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NIST: National Institute for Standards and Technology; ODIN: Food-based solutions for optimal vitamin D nutrition and health through the life cycle; RMP: Reference Measurement Procedures; VDSP: Vitamin D Standardization Program

Funding

The DEGS study was funded by the German Federal Ministry of Health and the Federal Ministry of Education and Research. GNHIES98 was funded by the German Federal Ministry of Health. The KiGGS study was funded by the German Federal Ministry of Health, the Ministry of Education and Research and the Federal Ministry of Food, Agriculture and Consumer Protection. The funders had no role in study design, data collection and analysis, interpretation of data, decision to publish, or preparation/writing of the manuscript.

Availability of data and materials

The datasets generated and/or analysed during the current study cannot be made publicly available because informed consent from study participants did not cover public deposition of data. However, the minimal data set underlying the findings is archived in the Health Monitoring Research Data Centre at the Robert Koch Institute (RKI) and can be accessed by all interested researchers (as public use file on request). On-site access to the data set is possible at the Secure Data Center of the RKI's Health Monitoring Research Data Centre. Requests should be submitted to the Health Monitoring Research Data Centre, Robert Koch Institute, Berlin, Germany (e-mail: fdz@rki.de).

Authors' contributions

GBMM, CSN, MAB, MT, CTS, KDC and RADA conceived and participated in the design of the study. MR, CTS, KDC and RADA analyzed the data. GBMM, KDC, CTS, CSN, MAB, MT, NR, RADA, KGD and ZS made substantial contribution to interpretation and/or acquisition of data. MR wrote the original draft. GBMM, KDC, CTS, CSN, MAB, MT, NR, RADA, KGD and ZS revised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

GNHIES98, DEGS1 and KiGGS were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and the study protocols of each survey were approved by the Federal and State Commissioners for Data Protection. The protocols of KiGGS and DEGS1 were also approved by the ethics committee of the Charité – Universitätsmedizin Berlin. Participants beyond 14 years of age of each study and all parents of children who participated in KiGGS provided written informed consent before the study procedures.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Department of Epidemiology and Health Monitoring, Robert Koch Institute, General-Pape-Straße 62-66, 12101 Berlin, Germany. ²Institute of Public Health, Charité–Universitätsmedizin, Seestraße 73, 13347 Berlin, Germany. ³Department of Public Health Sciences, Stritch School of Medicine, Loyola University Chicago, Maywood, IL 60153, USA. ⁴Cork Centre for Vitamin D and Nutrition Research, School of Food and Nutritional Sciences, University College Cork, College Road, Cork T12 K8AF, Ireland. ⁵Vitamin D Standardization Program (VDSP), 520 Ferdinand Dr, Havre de Grace, MD 21078, USA.

Received: 4 February 2018 Accepted: 27 June 2018

Published online: 06 July 2018

References

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266–81. <https://doi.org/10.1056/NEJMr070553>.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1678S–88S. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15585788>
- Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, D.C.: The National Academies Press; 2011.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:1911–30. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>.
- Scientific Advisory Committee on Nutrition Vitamin D and Health 2016. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/sacn-vitamin-d-and-health-report> Accessed 27 Jan 2018.
- Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala NB, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2010;65:225–36. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.12.013>.
- Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, van Duynhoven FJ, Norat T, Pischon T, et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ*. 2010;340:b5500. <https://doi.org/10.1136/bmj.b5500>.
- Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009;19:73–8. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.12.001>.
- Tai SS, Bedner M, Phinney KW. Development of a candidate reference measurement procedure for the determination of 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 in human serum using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Chem*. 2010;82:1942–8. <https://doi.org/10.1021/ac9026862>.
- Wallace AM, Gibson S, de la Hunty A, Lamberg-Allardt C, Ashwell M. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids*. 2010;75: 477–88. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2010.02.012>.
- Binkley N, Sempos CT, Vitamin DSP. Standardizing vitamin D assays: the way forward. *J Bone Miner Res*. 2014;29:1709–14. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2252>.
- Snellman G, Melhus H, Gedeberg R, Byberg L, Berglund L, Wernroth L, et al. Determining vitamin D status: a comparison between commercially available assays. *PLoS One*. 2010;5:e11555. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011555>.
- Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Lake E, Hansen KE, et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3152–7. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031979>.
- Carter GD, Carter R, Jones J, Berry J. How accurate are assays for 25-hydroxyvitamin D? Data from the international vitamin D external quality assessment scheme. *Clin Chem*. 2004;50:2195–7. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.040683>.
- Sempos CT, Vesper HW, Phinney KW, Thienpont LM, Coates PM, Vitamin DSP. Vitamin D status as an international issue: national surveys and the problem of standardization. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2012;243:32–40. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22536760>.
- Cashman KD, Kiely M, Kinsella M, Durazo-Arvizu RA, Tian L, Zhang Y, et al. Evaluation of vitamin D standardization program protocols for standardizing serum 25-hydroxyvitamin D data: a case study of the program's potential for national nutrition and health surveys. *Am J Clin Nutr*. 2013;97:1235–42. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.057182>.
- Sarafin K, Durazo-Arvizu R, Tian L, Phinney KW, Tai S, Camara JE, et al. Standardizing 25-hydroxyvitamin D values from the Canadian health measures survey. *Am J Clin Nutr*. 2015;102:1044–50. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.103689>.
- Schleicher RL, Sternberg MR, Looker AC, Yetley EA, Lacher DA, Sempos CT, et al. 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*. 2016;146: 1051–61. <https://doi.org/10.3945/jn.115.227728>.
- Cashman KD, Dowling KG, Skrabakova Z, Kiely M, Lamberg-Allardt C, Durazo-Arvizu RA, et al. Standardizing serum 25-hydroxyvitamin D data from four Nordic population samples using the vitamin D standardization program protocols: shedding new light on vitamin D status in Nordic individuals. *Scand J Clin Lab Invest*. 2015;75:549–61. <https://doi.org/10.3109/00365513.2015.1057898>.
- Hintzpetter B, Mensink GB, Thierfelder W, Muller MJ, Scheidt-Nave C. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr*. 2008; 62:1079–89. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602825>.
- Hintzpetter B, Scheidt-Nave C, Muller MJ, Schenk L, Mensink GB. Higher prevalence of vitamin D deficiency with immigrant background among children and adolescents in Germany. *J Nutr*. 2008;138: 1482–90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18641195>
- Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Rieckmann N, Hintzpetter B, Mensink GB. Vitamin D status among adults in Germany - results from the German health interview and examination survey for adults (DEGS1). *BMC Public Health*. 2015;15:641. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2016-7>.
- Cashman KD, Dowling KG, Skrabakova Z, Gonzalez-Gross M, Valtuena J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103:1033–44. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>.
- Bellach BM, Knopf H, Thefeld W. Der Bundes-Gesundheitssurvey. 1997/98. *Gesundheitswesen*. 1998;60(Suppl 2):559–68. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10063725>.
- Thefeld W, Stolzenberg H, Bellach BM. Bundes-Gesundheitssurvey: Response, Zusammensetzung der Teilnehmer und Non-Responder-Analyse. *Gesundheitswesen*. 1999;61:Spec No:S57–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10726397>.
- Mensink GB, Beitz R. Food and nutrient intake in east and West Germany, 8 years after the reunification—the German nutrition survey 1998. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58:1000–10. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601923>.
- Kamtsiuris P, Lange M, Hoffmann R, Schaffrath Rosario A, Dahm S, Kuhnert R, et al. The first wave of the German health interview and examination survey for adults (DEGS1): sample design, response, weighting and representativeness. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56: 620–30. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1650-9>.
- Scheidt-Nave C, Kamtsiuris P, Gosswald A, Holling H, Lange M, Busch MA, et al. German health interview and examination survey for adults (DEGS) - design, objectives and implementation of the first data collection wave. *BMC Public Health*. 2012;12:730. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-730>.
- Kurth BM, Kamtsiuris P, Holling H, Schlaud M, Dolle R, Ellert U, et al. The challenge of comprehensively mapping children's health in a nation-wide health survey: design of the German KIGGS-study. *BMC Public Health*. 2008; 8:196. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-8-196>.
- Kamtsiuris P, Lange M, Schaffrath Rosario A. Der Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KIGGS): Stichprobendesign, Response und Nonresponse-Analyse. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2007;50:547–56. <https://doi.org/10.1007/s00103-007-0215-9>.
- Tian L, Durazo-Arvizu RA, Myers G, Brooks S, Sarafin K, Sempos CT. The estimation of calibration equations for variables with heteroscedastic measurement errors. *Stat Med*. 2014;33:4420–36. <https://doi.org/10.1002/sim.6235>.
- Stepman HC, Vanderroost A, Van Uytvanghe K, Thienpont LM. Candidate reference measurement procedures for serum 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 by using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem*. 2011;57:441–8. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.152553>.
- Mineva EM, Schleicher RL, Chaudhary-Webb M, Maw KL, Botelhol JC, Vesper HW, et al. A candidate reference measurement procedure for quantifying serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D(3) and 25-hydroxyvitamin D(2) using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem*. 2015;407:5615–24. <https://doi.org/10.1007/s00216-015-8733-z>.
- Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine database. Laboratory medicine and in-vitro diagnostics 2016. Available from: <http://www.bipm.org/jctlm/home.do> Accessed 27 Jan 2018.
- Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory Quality Assurance and Standardization Programs 2016. Available from: <https://www.cdc.gov/labstandards/hs.html> Accessed 27 Jan 2018.
- Lehmann B. Zur Physiologie von Vitamin D. In: Reichrath J, Lehmann B, Spitz J, editors. *Vitamin D - Update 2012*. Oberhaching: Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle; 2012.

37. Yetley EA, Pfeiffer CM, Schleicher RL, Phinney KW, Lacher DA, Christakos S, et al. NHANES monitoring of serum 25-hydroxyvitamin D: a roundtable summary. *J Nutr.* 2010;140:2030S–45S. <https://doi.org/10.3945/jn.110.121483>.
38. Carter GD. 25-hydroxyvitamin D: a difficult analyte. *Clin Chem.* 2012;58:486–8. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.180562>.
39. Agborsangaya C, Toriola AT, Grankvist K, Surcel HM, Holl K, Parkkila S, et al. The effects of storage time and sampling season on the stability of serum 25-hydroxy vitamin D and androstenedione. *Nutr Cancer.* 2010;62:51–7. <https://doi.org/10.1080/01635580903191460>.
40. Ocke MC, Schrijver J, Obermann-de Boer GL, Bloemberg BP, Haenen GR, Kromhout D. Stability of blood (pro)vitamins during four years of storage at –20 degrees C: consequences for epidemiologic research. *J Clin Epidemiol.* 1995;48:1077–85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7775995>
41. Ersfeld DL, Rao DS, Body JJ, Sackrison JL Jr, Miller AB, Parikh N, et al. Analytical and clinical validation of the 25 OH vitamin D assay for the LIAISON automated analyzer. *Clin Biochem.* 2004;37:867–74. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2004.06.006>.
42. Schleicher RL, Sternberg MR, Lacher DA, Sempos CT, Looker AC, Durazo-Arvizu RA, et al. The vitamin D status of the US population from 1988 to 2010 using standardized serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D shows recent modest increases. *Am J Clin Nutr.* 2016;104:454–61. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.127985>.
43. Farrell CJ, Martin S, McWhinney B, Straub I, Williams P, Herrmann M. State-of-the-art vitamin D assays: a comparison of automated immunoassays with liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods. *Clin Chem.* 2012;58:531–42. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.172155>.
44. Antonucci DM, Black DM, Sellmeyer DE. Serum 25-hydroxyvitamin D is unaffected by multiple freeze-thaw cycles. *Clin Chem.* 2005;51:258–61. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.041954>.
45. Sempos CT, Durazo-Arvizu RA, Binkley N, Jones J, Merkel JM, Carter GD. Developing vitamin D dietary guidelines and the lack of 25-hydroxyvitamin D assay standardization: the ever-present past. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015; <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.08.027>.
46. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, Taylor CL. Vitamin D deficiency - is there really a pandemic? *N Engl J Med.* 2016;375:1817–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1608005>.
47. Cashman KD, Sheehy T, O'Neill CM. Is vitamin D deficiency a public health concern for low middle income countries? A systematic literature review. *Eur J Nutr.* 2018; <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1607-3>.
48. Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, Joakimsen R, Schirmer H, Wilsgaard T, et al. Vitamin D and mortality: individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS One.* 2017;12:e0170791. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170791>.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



IV. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

V. Komplette Publikationsliste

1. Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Thamm M, Rieckmann N, Durazo-Arvizu RA, Dowling KG, Škrabáková Z, Cashman KD, Sempos CT, Mensink GBM (2018) Implications of standardization of serum 25-hydroxyvitamin D data for the evaluation of vitamin D status in Germany, including a temporal analysis. *BMC Public Health* 18(1):845 (Impact Factor 2.420)
2. Rabenberg M, Fuchs J, Scheidt-Nave C (2018) Epidemiologie osteoporotischer Frakturen. In: Lange U, Kurth A (Hrsg) *Fachwissen Osteologie*. Elsevier GmbH, München, S. 84-87
3. Mensink GBM, Schienkiewitz A, Rabenberg M, Borrmann A, Richter A, Haftenberger M (2018) Konsum zuckerhaltiger Erfrischungsgetränke bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. *Journal of Health Monitoring* 3(1):32-39 (Artikel ist ebenfalls auf Englisch erschienen)
4. Wise SA, Phinney KW, Tai SS, Camara JE, Myers GL, Durazo-Arvizu R, Tian L, Hoofnagle AN, Bachmann LM, Young IS, Pettit J, Caldwell G, Liu A, Brooks SPJ, Sarafin K, Thamm M, Mensink GBM, Busch M, Rabenberg M, Cashman KD, Kiely M, Kinsella M, Galvin K, Zhang JY, Oh K, Lee SW, Jung CL, Cox L, Goldberg G, Guberg K, Prentice A, Carter GD, Jones J, Brannon PM, Lucas RM, Crump PM, Cavalier E, Merkel J, Betz JM, Sempos CT (2017) Baseline Assessment of 25-Hydroxyvitamin D Assay Performance: A Vitamin D Standardization Program (VDSP) Interlaboratory Comparison Study. *J AOAC Int* 100(5):1244-1252 (Impact Factor 1.087)
5. Richter A, Rabenberg M, Truthmann J, Heidemann C, Roosen J, Thiele S, Mensink GBM (2017) Associations between dietary patterns and biomarkers of nutrient status and cardiovascular risk factors among adolescents in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents in Germany (KiGGS). *BMC Nutrition* 3(4):1-13
6. Phinney KW, Sempos CT, Tai SS, Camara JE, Wise SA, Eckfeldt JH, Hoofnagle AN, Carter GD, Jones J, Myers GL, Durazo-Arvizu R, Miller WG, Bachmann LM, Young IS, Pettit J, Caldwell G, Liu A, Brooks SPJ, Sarafin K, Thamm M, Mensink GBM, Busch M, Rabenberg M, Cashman KD, Kiely M, Galvin K, Zhang JY, Kinsella M, Oh K, Lee SW, Jung CL, Cox L, Goldberg G, Guberg K, Meadows S, Prentice A, Tian L, Brannon PM, Lucas RM, Crump PM, Cavalier E, Merkel J, Betz JM (2017) Baseline Assessment of 25-Hydroxyvitamin D Reference Material and Proficiency Testing/External Quality Assurance Material Commutability: A Vitamin D Standardization Program Study. *J AOAC Int* 100(5):1288-1293 (Impact Factor 1.087)
7. Saß AC, Rabenberg M, Rommel A (2016) Verkehrsunfälle unter Alkoholeinfluss. *Journal of Health Monitoring* 1(1):29-36 (Artikel ist ebenfalls auf Englisch erschienen)
8. Rommel A, Saß AC, Rabenberg M (2016) Alkoholbedingte Mortalität bei Erwachsenen. *Journal of Health Monitoring* 1(1):37–42 (Artikel ist ebenfalls auf Englisch erschienen)
9. Rabenberg M, Zeiher J, Krause L, Kamtsiuris P, Ziese T (2016) Passivrauchbelastung. Faktenblatt zu KiGGS Welle 1: Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Erste Folgebefragung 2009 – 2012. Robert Koch-Institut, Berlin (Artikel ist ebenfalls auf Englisch erschienen)
10. Rabenberg M, Rommel A, Saß AC (2016) Alkoholvergiftungen mit stationärer Behandlung. *Journal of Health Monitoring* 1(1):22–28 (Artikel ist ebenfalls auf Englisch erschienen)
11. Rabenberg M, Mensink GBM (2016) Vitamin-D-Status in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 1(2):36–42 (Artikel ist ebenfalls auf Englisch erschienen)

12. Rabenberg M, Mensink GBM (2016) Vitamin D. In: Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg) 13. DGE-Ernährungsbericht. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Bonn, S. 42-47
13. Rabenberg M, Harisch C, Rieckmann N, Buttery AK, Mensink GBM, Busch MA (2016) Association between vitamin D and depressive symptoms varies by season: Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *J Affect Disord* 204:92-98 (Impact Factor 3.432)
14. Heidemann C, Rabenberg M, Scheidt-Nave C (2016) Prävalenz von Diabetes mellitus. Faktenblatt zu DEGS1: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (2008–2011). Robert Koch-Institut, Berlin (Artikel ist ebenfalls auf Englisch erschienen)
15. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková 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 GBM, 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(4):1033-1044 (Impact Factor 6.926)
16. Rabenberg M, Zeiher J, Krause L, Kamtsiuris P, Ziese T (2015) Rauchen in der Schwangerschaft. Faktenblatt zu KiGGS Welle 1: Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Erste Folgebefragung 2009 – 2012. Robert Koch-Institut, Berlin (Artikel ist ebenfalls auf Englisch erschienen)
17. Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Rieckmann N, Hintzpeter B, Mensink GBM (2015) Vitamin D status among adults in Germany – results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *BMC Public Health* 15:641 (Impact Factor 2.364)
18. Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Mensink GBM (2015) Jahreszeit und Wohnregion beeinflussen den Vitamin-D-Status in Deutschland. In: Boeing H, Querengässer F (Hrsg) 10. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie “Epidemiologie als innovatives Fach - Status und Perspektiven“. Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke, Potsdam, Griebnitzsee
19. Rabenberg M, Mensink GBM, Krause L, Kamtsiuris P, Ziese T (2015) Obst- und Gemüsekonsum. Faktenblatt zu KiGGS Welle 1: Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Erste Folgebefragung 2009 – 2012. Robert Koch-Institut, Berlin (Artikel ist ebenfalls auf Englisch erschienen)
20. Rabenberg M, Krause L, Kamtsiuris P, Ziese T (2015) Mediennutzung. Faktenblatt zu KiGGS Welle 1: Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Erste Folgebefragung 2009 – 2012. Robert Koch-Institut, Berlin (Artikel ist ebenfalls auf Englisch erschienen)
21. Rabenberg M, Krause L, Kamtsiuris P, Ziese T (2015) Stillverhalten. Faktenblatt zu KiGGS Welle 1: Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Erste Folgebefragung 2009 – 2012. Robert Koch-Institut, Berlin (Artikel ist ebenfalls auf Englisch erschienen)
22. Rabenberg M, Krause L, Kamtsiuris P, Ziese T (2015) Inanspruchnahme von niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten für Kinder- und Jugendmedizin. Faktenblatt zu KiGGS Welle 1: Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Erste Folgebefragung 2009 – 2012. Robert Koch-Institut, Berlin (Artikel ist ebenfalls auf Englisch erschienen)
23. Kuntz B, Krause L, Rabenberg M, Ziese T (2015) Wasserpfeifenkonsum (Shisha-Rauchen). Faktenblatt zu KiGGS Welle 1: Studie zur Gesundheit von Kindern und

- Jugendlichen in Deutschland – Erste Folgebefragung 2009 – 2012. Robert Koch-Institut, Berlin (Artikel ist ebenfalls auf Englisch erschienen)
24. Kuntz B, Krause L, Kamtsiuris P, Rabenberg M, Ziese T (2015) Inanspruchnahme von Früherkennungsuntersuchungen. Faktenblatt zu KiGGS Welle 1: Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Erste Folgebefragung 2009 – 2012. Robert Koch-Institut, Berlin (Artikel ist ebenfalls auf Englisch erschienen)
 25. Krause L, Buttman-Schweiger N, Kuntz B, Rabenberg M, Ziese T (2015) Impfung gegen humane Papillomviren (HPV) bei Mädchen. Faktenblatt zu KiGGS Welle 1: Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Erste Folgebefragung 2009 – 2012. Robert Koch-Institut, Berlin (Artikel ist ebenfalls auf Englisch erschienen)
 26. Rabenberg M, Fuchs J (2014) Arthrose. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert Koch-Institut, Berlin
 27. Rabenberg M, Busch MA, Scheidt-Nave C, Mensink GBM (2014) Current vitamin D Status of adults in Germany and its association with season, latitude, and other determinants. In: Martineau A, Jolliffe D (Hrsg) "Vitamin D and Human Health: from the Gamete to the Grave": Report on a meeting held at Queen Mary University of London, 23rd–25th April 2014 *Nutrients* 6, S. 2759-2919 (Impact Factor 3.270)
 28. Rabenberg M, Mensink GBM (2013) Limo, Saft & Co – Konsum zuckerhaltiger Getränke in Deutschland. *GBE kompakt* 4(1). Robert Koch-Institut, Berlin (Artikel ist ebenfalls auf Englisch erschienen)
 29. Rabenberg M (2013) Arthrose. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 54. Robert Koch-Institut, Berlin
 30. Mensink GBM, Truthmann J, Rabenberg M, Heidemann C, Haftenberger M, Schienkiewitz A, Richter A (2013) Obst- und Gemüsekonsum in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 56(5-6):779-785 (Impact Factor 1.006; Artikel ist ebenfalls auf Englisch erschienen)
 31. Fuchs J, Rabenberg M, Scheidt-Nave C (2013) Prävalenz ausgewählter muskuloskelettaler Erkrankungen. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 56(5-6):678-686 (Impact Factor 1.006; Artikel ist ebenfalls auf Englisch erschienen)
 32. Rabenberg M, Mensink GBM (2011) Obst- und Gemüsekonsum bei deutschen Erwachsenen – Aktuelle Ergebnisse des telefonischen Gesundheitssurveys „Gesundheit in Deutschland aktuell“. In: Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (Hrsg) 56. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS), 6. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi). German Medical Science GMS Publishing House, Mainz
 33. Rabenberg M, Mensink GBM (2011) Obst- und Gemüsekonsum heute. *GBE kompakt* 2(6). Robert Koch-Institut, Berlin (Artikel ist ebenfalls auf Englisch erschienen)
 34. Nowossadeck E, Kroll LE, Nowossadeck S, Kurth BM, Rabenberg M, Dahm S (2011) Kleinräumige Bedarfsprognosen - Eine Machbarkeitsstudie für Deutschland. Robert Koch-Institut, Berlin
 35. Rabenberg M, Richter A, Mensink GBM (2010) Zusammenhang von Ernährungsmustern und ausgewählten Biomarkern bei Jugendlichen. *UMID: Umwelt und Mensch – Informationsdienst* (4):25-30
 36. Six J, Richter A, Rabenberg M, Hintzpeter B, Vohmann C, Stahl A, Heseker H, Mensink GBM (2008) Supplementenkonsum bei Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse aus EsKiMo. *Bundesgesundheitsbl* 51(10):1202-1209

VI. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich während der Promotionszeit begleitet und unterstützt haben.

Mein erster Dank gilt Dr. Gert B. M. Mensink. Gert, vor über 10 Jahren hast Du den Grundstein für mein Interesse an der Ernährungsepidemiologie gelegt. Du hast nicht nur meine Doktor-, sondern ebenfalls meine Bachelor- und Masterarbeit begleitet. In dieser Zeit lernte ich von Dir kritisch zu denken und Erkenntnisse stets zu hinterfragen. Damit hast Du mein Verständnis von wissenschaftlichem Arbeiten wie kein zweiter geprägt. Dafür möchte ich Dir herzlich danken! Außerdem für viele gemeinsame Projekte und unser freundschaftliches Verhältnis.

Meiner Doktormutter, PD Dr. Nina Rieckmann, möchte ich für ihren fachlichen Rat, die anregenden Diskussionen, die konstruktive Kritik und nicht zuletzt die herzliche Betreuung meiner Doktorarbeit danken.

Dr. Christa Scheidt-Nave und Dr. Markus A. Busch möchte ich dafür danken, dass sie ihr Wissen zum Thema Vitamin D mit mir geteilt haben und für wertvolle fachliche Ratschläge.

Herzlich danken möchte ich ebenfalls den Kolleginnen und Kollegen des Vitamin D Standardization Program, insbesondere Dr. Christopher T. Sempos und Dr. Kevin D. Cashman, die mich mit ihrem Fachwissen und ihrer Kollegialität stets beeindruckt haben.

Meinem Fachgebietsleiter, Dr. Thomas Ziese, möchte ich für seine fortwährende Unterstützung und seinen Rückhalt während der Anfertigung der Doktorarbeit danken.

Ein besonderer Dank geht an Stefanie Seeling. Stefanie, vielen Dank für Deinen fachlichen Rat und die kritische Durchsicht der Arbeit, vor allem jedoch für Dein stets offenes Ohr, Deine Herzlichkeit und Freundschaft.

Alexander Krönke möchte ich für seine unermüdliche Hilfsbereitschaft bei Layout- und Formatierungsfragen danken. Außerdem für seinen wunderbaren Sinn für Humor.

Außerdem möchte ich mich bei allen Freunden, die mich in der Zeit der Doktorarbeit begleitet haben, bedanken. Nadine und Lars, danke für gemeinsame Berlin-Abenteuer sowie kleine und größere Fluchten aus dem Alltag. Amelie, Inka und Eva, danke für eure Unterstützung und vor allem eure Freundschaft, die weit über die Heimat hinausgeht und immer Bestand haben wird.

Mein größter Dank gilt meiner Familie und meinem Freund. Mama, Papa, Insa, Enno und Ulli, ohne eure ausdauernde Unterstützung, Motivation und euren bedingungslosen Rückhalt hätte ich diesen Weg nie gehen können! Ihr könnt euch nicht vorstellen, welchen Anteil ihr damit an dieser Arbeit habt! Kai, Dir danke ich für Dein Zuhören, Deine Ermutigungen, Dein Verständnis und Deine Geduld. Danke für Dein unermüdliches Interesse am Thema – ich schätze, Du weißt langsam genauso viel über Vitamin D wie ich :-)) – und Deine liebevollen Care-Pakete, die mich an den Wochenenden haben durchhalten lassen. Danke für Deine fortwährende Unterstützung und Deinen Glauben an mich!