

## - ZUSAMMENFASSUNG -

Sha Sha

Dr. sc. hum.

### **The associations of serum 25-hydroxyvitamin D levels and vitamin D supplement use with inflammation, mortality, and low back pain**

Epidemiologie/Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. Ben Schöttker

Vitamin-D-Mangelzustände sind in der Allgemeinbevölkerung europäischer Länder weit verbreitet. Metaanalysen von Beobachtungsstudien und randomisierten kontrollierten Studien (RCT) stimmen im Allgemeinen darin überein, dass die Wirkung von Vitamin D weit über die Knochengesundheit hinausgeht. Es besteht jedoch ein Mangel an *real-world evidence*-Studien. Ziel dieser Dissertation war es, die Zusammenhänge zwischen Vitamin-D-Mangel (definiert durch Serum-25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel (25(OH)D) < 30 nmol/L), -Insuffizienz (25(OH)D 30 - < 50 nmol/L) und Eigenangaben zu regelmäßiger Einnahme von Vitamin-D-Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) mit der Mortalität und Schmerzen im unteren Rückenbereich zu erheben. Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob die Zusammenhänge zwischen der Vitamin-D-Exposition und Mortalität durch systemische Entzündungsreaktionen (SER) auf Krankheiten (z. B. Krebs) erklärt werden können. Um diese Ziele zu erreichen, wurden Daten der großen, prospektive UK Biobank ausgewertet.

Von den eingeschlossenen 445.601 Teilnehmern gaben 4,3 % bzw. 20,4 % der Teilnehmer an, regelmäßig Vitamin D bzw. Multivitaminpräparate einzunehmen. Der Großteil der Teilnehmer hatte entweder einen Vitamin-D-Mangel (21,0 %) oder eine Vitamin-D-Insuffizienz (34,3 %). Insgesamt wurden 49 unabhängige Determinanten des Vitamin-D-Mangels und auch 49 unabhängige Determinanten der Einnahme von Vitamin-D-NEM ermittelt. Cox-Regressionsmodelle, die für alle diese Determinanten adjustiert waren, zeigten, dass sowohl Vitamin-D-Mangel als auch -Insuffizienz stark mit der Gesamtmortalität, der Mortalität durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen, der Krebsmortalität und der Mortalität durch Atemwegserkrankungen assoziiert waren. Studienteilnehmer, die Vitamin-D-NEM regelmäßig einnahmen, wiesen eine um 10 % niedrigere Gesamtmortalität, eine um 11% niedrigere kardiovaskuläre Mortalität, eine um 11 % niedrigere Krebsmortalität und eine um 29 % niedrigere Mortalität aufgrund von Atemwegserkrankungen auf als Probanden, die keine Vitamin-D-NEM einnahmen. Lediglich der Zusammenhang mit der kardiovaskulären Mortalität war nicht statistisch signifikant. Die Wirksamkeit von Vitamin-D-NEM hinsichtlich

einer Mortalitätsreduktion in der Allgemeinbevölkerung war damit in dieser *real-world evidence*-Studie ähnlich hoch wie in RCTs oder Meta-Analysen von RCTs.

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Vitamin-D-Status und der Einnahme von Vitamin-D-NEM mit der Sterblichkeit aufgrund von 18 Krebsarten wurde beobachtet, dass ein Vitamin-D-Mangel mit einer signifikant erhöhten Sterblichkeit bei 4 Krebsarten einhergeht: Magen-, Darm-, Lungen- und Prostatakrebs. Zudem war die Einnahme von Vitamin D-NEM mit einer geringeren Lungenkrebssterblichkeit assoziiert.

Darüber hinaus wurde beobachtet, dass ein Vitamin-D-Mangel mit ungünstigen Werten aller untersuchten 6 blutbildbasierten Biomarker für SER assoziiert war, nicht jedoch mit den 3 auf dem C-reaktiven Protein-basierenden Biomarkern für SER. Obwohl sowohl ein Vitamin-D-Mangel als auch die Biomarker für SER signifikant mit allen Mortalitätsendpunkten assoziiert waren, blieb die Stärke dieser Assoziationen unverändert, wenn Vitamin-D-Mangel und die Biomarker für SER in dasselbe Modell einbezogen wurden. Somit gibt es keine Belege für die Hypothese, dass eine SER auf dem kausalen Weg vom Vitamin-D-Mangel zur Mortalität liegt. Des Weiteren beschäftigte ich mich mit der Hypothese, ob ein niedriger Vitamin-D-Status eine Rolle bei Schmerzen im unteren Rücken spielt. Ein Vitamin-D-Mangel und die Einnahme von Vitamin-D-NEM waren in alters- und geschlechtsadjustierten Modellen querschnittlich mit diesen Rückenschmerzen assoziiert, jedoch in umfassend adjustierten Modellen waren diese Assoziationen nicht erkennbar. In Längsschnittanalysen waren sowohl der Vitamin-D-Mangel als auch die Einnahme von Vitamin-D-NEM in keinem Modell mit Schmerzen im unteren Rücken assoziiert. Dies spricht gegen eine Rolle von Vitamin D in der Ätiologie von Rückenschmerzen.

Zusammenfassend verwendete diese Dissertation Daten der großen UK Biobank und fand Assoziationen zwischen dem Vitamin-D-Status und der Einnahme von Vitamin-D-NEM mit blutbildbasierten Biomarkern für SER, der Gesamtmortalität und der ursachenspezifischer Mortalität auf (aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Atemwegserkrankungen und Krebserkrankungen - insbesondere Lungenkrebs), wohingegen keine Assoziationen mit Schmerzen im unteren Rückenbereich gefunden wurden. Die unabhängigen Assoziationen von Vitamin-D-Mangel und Biomarkern für SER mit der Mortalität implizieren, dass klinische Interventionen sowohl gegen den Vitamin-D-Mangel als auch gegen die Ursachen von systemischen Entzündungen benötigt werden, wenn beide Konditionen vorliegen. Im Hinblick auf den Vitamin-D-Mangel wird eine routinemäßige Prüfung der 25(OH)D-Konzentration durch Allgemeinmediziner und die Einnahme von geeigneten Vitamin-D-NEM für Personen mit Vitamin-D-Mangel oder -Insuffizienz ( $25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ nmol/L}$ ) empfohlen.