

Aus der Sektion für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie

Leiter: Prof. Dr. med. O. Hiort

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. E. Herting

---

**Vitamin D Status und seine Auswirkungen auf  
Knochenstoffwechselfparameter bei Kindern und Jugendlichen  
- eine retrospektive Studie an der Universitätskinderklinik Lübeck -**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Hannah Alena Mallmann

aus Bonn

Lübeck 2017

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Olaf Hiort

2. Berichterstatterin/ Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung:

Zum Druck genehmigt: Lübeck, den

Promotionskommission der Sektion Medizin

*Für meine Familie*

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>V</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>VI</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>VII</b>
<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<hr/>	
<b>1.1 HISTORISCHE ENTWICKLUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.2 EPIDEMIOLOGIE</b>	<b>1</b>
<b>1.3 VITAMIN D METABOLISMUS</b>	<b>3</b>
1.3.1 NICHT KLASSISCHE WIRKUNGEN DES VITAMIN D	5
<b>1.4 KNOCHENSTOFFWECHSEL</b>	<b>8</b>
<b>1.5 VITAMIN D MANGEL</b>	<b>9</b>
1.5.1 VITAMIN D MANGELRACHITIS	11
1.5.2 GENETISCHE STÖRUNGEN DES VITAMIN D-STOFFWECHSELS	13
1.5.3 SEKUNDÄRER VITAMIN D MANGEL	13
1.5.4 PRÄVENTION	14
1.5.5 VITAMIN D INTOXIKATION	15
<b>1.6 FRAGESTELLUNG</b>	<b>16</b>
<b>2. PATIENTEN UND METHODEN</b>	<b>17</b>
<hr/>	
<b>2.1 DATENBANK</b>	<b>17</b>
2.1.1 EINSCHLUSSKRITERIEN	18
2.1.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN	18
<b>2.2 METHODEN</b>	<b>19</b>
2.2.1 25-HYDROXYVITAMIN D	19
2.2.2 PARATHORMON	19
2.2.3 CALCIUM	20
2.2.4 DEOXYPYRIDINOLIN	20
2.2.5 HYDROXYPROLIN	20
2.2.6 TRP	21
2.2.7 TMP/GFR	21
<b>2.3 STATISTISCHE ANALYSE</b>	<b>22</b>
<b>3. ERGEBNISSE</b>	<b>23</b>
<hr/>	
<b>3.1 GESAMTPATIENTENKOLLEKTIV</b>	<b>23</b>
<b>3.2 25-HYDROXYVITAMIN D</b>	<b>24</b>
3.2.1 PATIENTENKOLLEKTIV	24

3.2.2	SAISONALER VERLAUF	26
<b>3.3</b>	<b>25-HYDROXYVITAMIN D – ZUSAMMENHANG MIT ANDEREN PARAMETERN</b>	<b>29</b>
3.3.1	PARATHORMON	29
3.3.2	1,25-DIHYDROXYVITAMIN D	31
3.3.3	CALCIUM	32
3.3.4	PHOSPHAT	35
3.3.5	ALKALISCHE PHOSPHATASE UND ALKALISCHE KNOCHENPHOSPHATASE	39
3.3.6	DEOXYPYRIDINOLIN	42
3.3.7	HYDROXYPROLIN	44
3.3.8	BODY MASS INDEX	45
<b>4.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>47</b>
4.1	VITAMIN D UND KNOCHENSTOFFWECHSELPARAMETER	49
4.2	SCHLUSSFOLGERUNG	55
<b>5.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>57</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>58</b>
<b>7.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>69</b>
<b>8.</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>74</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Darstellung des Vitamin D Metabolismus	7
Abb. 2: Flussdiagramm zur Auswahl der Datensätze	18
Abb. 3: Anzahl der Patienten nach Alter und Geschlecht	23
Abb. 4: 25(OH)D Mittelwertverteilung in Relation zu den Untersuchungsjahren	24
Abb. 5: 25(OH)D im Vergleich zum Geschlecht und Assayhersteller	25
Abb. 6: 25(OH)D Mittelwerte in Bezug zum Alter der Patienten	26
Abb. 7: 25(OH)D Werte im Jahresverlauf	27
Abb. 8: Vitamin D Status im Jahresverlauf	28
Abb. 9 Intaktes Parathormon in Abhängigkeit von 25(OH)D	29
Abb. 10: Anzahl der PTH-Fälle über und unter 65 pg/ml in Abhängigkeit der 25(OH)D Klassen	30
Abb. 11: PTH in Abhängigkeit der 25(OH)D Klassen	31
Abb. 12: 1,25(OH)D in Abhängigkeit zu den 25(OH)D Klassen	32
Abb. 13: Serumcalcium in Abhängigkeit der 25(OH)D Klassen	33
Abb. 14: Kreatininbezogene Calciumausscheidung in Abhängigkeit zu den 25(OH)D Klassen	35
Abb. 15: Serumphosphatkonzentration in Abhängigkeit der 25(OH)D Klassen	36
Abb. 16: TRP in Abhängigkeit der 25(OH)D Klassen	37
Abb. 16: TmP/GFR in Abhängigkeit der 25(OH)D Klassen	38
Abb. 17: Alkalischen Phosphatase in Abhängigkeit der 25(OH)D Klassen	40
Abb. 18: Alkalische Knochenphosphatase in Abhängigkeit der 25(OH)D Klassen	42
Abb. 19: Kreatininbezogene Deoxypyridinolinausscheidung in Abhängigkeit der 25(OH)D Klasse	43
Abb. 20: Kreatininbezogene Hydroxyprolinausscheidung in Abhängigkeit der 25(OH)D Klassen	45
Abb. 21: BMI-Perzentile in Abhängigkeit der 25(OH)D Klassen	46

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Laborparameter in Abhängigkeit des 25(OH)D Wertes _____	12
Tabelle 2: Häufigkeiten der Vitamin D Versorgungskategorien _____	28
Tabelle 3: Referenzbereiche der Serumcalciumkonzentrationen _____	32
Tabelle 4: Referenzbereiche der kreatininbezogenen Calciumausscheidung _____	34
Tabelle 5: Referenzbereiche der Serumphosphatkonzentration _____	35
Tabelle 6: Referenzbereiche der Alkalischen Phosphatase _____	39
Tabelle 7: Referenzbereich Alkalischen Knochenphosphatase _____	41
Tabelle 8: Referenzbereich kreatininbezogene Deoxypyridinolinausscheidung _____	42
Tabelle 9: Referenzbereiche kreatininbezogene Hydroxyprolinausscheidung _____	44

## Abkürzungsverzeichnis

1,25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	1,25-Dihydroxyvitamin D, Calcitriol
25(OH)D	25-Hydroxyvitamin D, Calcidiol
Abb.	Abbildung
AP	Alkalische Phosphatase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BMD	Bone mineral density
BMI	Body Mass Index
ca.	Circa
DBP	Vitamin D Bindungsprotein
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
DPD	Deoxypyridinolin
EsKiMo	Ernährungsstudie als KiGGS-Modul
ggf.	Gegebenenfalls
h	Stunde
I.E.	Internationale Einheit
iPTH	Intaktes Parathormon
IQR	Interquartilsabstand
kg	Kilogramm
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheitssurvey
l	Liter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol	Millimol
ng	Nanogramm
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
nm	Nanometer
nmol	Nanomol
pg	Pikogramm
PTH	Parathormon
RANKL	Receptor Activator of NF-κB Ligand
RIA	Radioimmunoassay
RXR	Retinoid-X-Rezeptor
s.	Siehe

SD	Standardabweichung
SPF	Sun protection factor
TRP	Tubuläre Reabsorption von Phosphat
Tmp/GFR	Quotient aus dem tubulären Maximum der Phosphatrückresorption und der glomerulären Filtrationsrate
U	Enzymeinheit
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
µmol	Mikromol
VDR	Vitamin-D-Rezeptor

# 1. Einleitung

Der Vitamin D Mangel gilt heutzutage als das am weitesten verbreitete Ernährungsdefizit der Welt. Während die Rachitis als drastische Auswirkung eines Vitamin D Mangels in den letzten Jahrzehnten deutlich seltener geworden ist, führen intensiverer Sonnenschutz und bleibende Ernährungsdefizite weiterhin zu einem anhaltenden Vitamin D Mangel.

## 1.1 Historische Entwicklung

Erstmals schriftlich erfasst wurde die Rachitis im 2. Jahrhundert von Soranus von Ephesus, der die Knochendeformitäten zwischen den Einwohnern Athens und Roms verglich (111). Paläontologische Untersuchungen weisen darauf hin, dass es die Rachitis schon bei den Neandertalern gegeben haben muss (18).

Während der industriellen Revolution im 18. und 19. Jahrhundert erreichte die Rachitis eine bis dato unerreicht hohe Prävalenz. Als Gründe dafür werden die Urbanisierung, die stark zunehmende Smogentwicklung in den Städten und der Einsatz von Kindern im Bergbau angesehen. Im Jahre 1890 konnte Theobald Palm durch seine Studien eine ungenügende Sonneneinstrahlung als Ursache der Rachitis bestätigen und somit neue therapeutische und präventive Maßnahmen der Rachitis empfehlen (30).

Im Jahre 1922 kam es zur Entdeckung des Vitamin D, indem McCollum bemerkte, dass erwärmter Lebertran seine Wirkung gegen die Symptome des Vitamin A Mangels verlor, aber gleichzeitig noch über seine antirachitische Eigenschaft verfügte (111). Als vierte Entdeckung in der Reihe der uns heute bekannten Vitamine erhielt der neu erfasste Wirkstoff den Namen „Vitamin D“, den er bis heute behalten hat, obwohl neuere Erkenntnisse gezeigt haben, dass es sich eigentlich um ein Hormon handelt. Im Laufe der Jahre wurde die industrielle Produktion des Vitamin D immer weiter verbessert, und dadurch die Grundlage der Rachitistherapie und -prophylaxe gelegt.

## 1.2 Epidemiologie

Es wird geschätzt, dass weltweit ca. eine Milliarde Menschen unabhängig von Alter, Geschlecht, Herkunftsland oder Ernährungsweise über keinen ausreichenden Vitamin D Spiegel verfügen (63, 122). Das Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) des Robert Koch Instituts beschreibt ausführlich die Prävalenz des Vitamin D Mangels bei deutschen Kindern und Jugendlichen. Repräsentativ für ganz Deutschland erfasste die

Studie zwischen Mai 2003 und Mai 2006 die Vitamin- D- (25(OH)D) Spiegel bei 10.015 Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren.

Dabei zeigten 62 % der Jungen und 64 % der Mädchen einen Vitamin D Wert von unter 20 ng/ml (50 nmol/l), welcher in dieser Studie als Definition eines Vitamin D Mangels angesehen wurde (88). Die mediane Serumkonzentration betrug 16,7 ng/ml (41,8 nmol/l). Dabei wiesen 19 % der Kinder einen Vitamin D Spiegel von unter 10 ng/ml (25 nmol/l) auf (88). Den höchsten 25(OH)D Median zeigten die Kinder zwischen 0 und 2 Jahren mit 23,0 ng/ml (59,8 nmol/l) bei den Jungen und 24,5 ng/ml (63,6 nmol/l) bei den Mädchen. Mit zunehmendem Alter nahmen die Vitamin D Spiegel ab und erreichten bei den Mädchen zwischen 11 und 13 Jahren mit 13,7 ng/ml (35,7 nmol/l) und bei den Jungen zwischen 14 und 17 Jahren mit 14,2 ng/ml (36,8 nmol/l) den niedrigsten Median (125, 132). Eine Studie von Akkermans et al. an 325 Kindern zwischen einem und drei Jahren in Westeuropa stellte einen Vitamin D Mangel (< 20 ng/ml) bei 22,8 % der Kinder fest (2).

Auch bei ca. 58 % der Erwachsenen in Deutschland liegt laut Hintzpeter ein Vitamin D Mangel von unter 20 ng/ml (50 nmol/L) vor, wobei der Anteil bei den 65- 79-Jährigen auf 75 % ansteigt (59). Speziell für die Region Norddeutschland wiesen Kramer et al. bei über 80 % der ca. 99.000 Studienteilnehmer nicht-optimale Vitamin D-Werte von unter 30 ng/ml (75 nmol/l) nach und bei 50- 60 % einen Vitamin D Mangel von unter 20 ng/ml (50 nmol/l) (79). Dabei ist der Anteil der männlichen Jugendlichen besonders hoch unter der Gruppe der von Vitamin D Mangel betroffenen Personen.

In Europa wurden durch die Studie „Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence (HELENA Study)“ bei 80 % der 12 bis 17-jährigen Jugendlichen suboptimale Vitamin D Werte von unter 30 ng/ml (75 nmol/l) gefunden (48). Dabei zeigten 39 % Vitamin D Werte zwischen 20 und 30 ng/ml (50-75 nmol/l), 27 % Vitamin D Werte zwischen 11 und 20 ng/ml (27,5-49,9 nmol/l) und 15 % sogar Vitamin D Werte unter 11 ng/ml (27,5 nmol/l) (48). Der mediane Vitamin D Wert in der HELENA-Studie lag bei 22,9 ng/ml (57,1 nmol/l).

In den USA konnte mit dem „National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)“ bei 9 % der Kinder und Jugendlichen zwischen 1 und 21 Jahren ein Vitamin D Mangel von unter 15 ng/ml (37,5 nmol/l) und bei 61 % von unter 29 ng/ml (72,5 nmol/l) nachgewiesen werden (81). Auch in Kanada und Russland wurde ein Vitamin D Mangel als zunehmendes Problem bei Kindern und Jugendlichen beobachtet (11, 130).

Trotz der guten Vitamin D Synthese durch Sonnenexposition, lässt sich ein Vitamin D Mangel auch in den sonnenreichsten Gebieten der Erde, wie den Vereinten Arabischen Emiraten (96), Afrika (51), Israel (77) und Australien (40), nachweisen. Dies liegt vor allem an der traditionellen Bekleidung in diesen Ländern und der stärkeren Vermeidung von Sonnenbestrahlung.

### **1.3 Vitamin D Metabolismus**

Mit dem allgemein geläufigen Begriff Vitamin D werden zumeist das Vitamin D<sub>3</sub> und Vitamin D<sub>2</sub> bezeichnet. Vitamin D<sub>3</sub> wird auch Cholecalciferol und Vitamin D<sub>2</sub> Ergocalciferol genannt. Letzteres ist pflanzlicher Herkunft und kann nur mit der Nahrung aufgenommen werden.

Historisch begründet irrtümlich als Vitamin bezeichnet, handelt es sich bei Vitamin D strenggenommen um ein Prohormon aus der Gruppe der Steroidhormone. Denn unter bestimmten Voraussetzungen kann das Vitamin D<sub>3</sub> vom Körper selbst hergestellt werden und erfüllt somit nicht die Definition eines Vitamins im klassischen Sinne.

Die Produktion dieses Prohormons im menschlichen Körper erfolgt dabei wie folgt: Durch UVB-Strahlung wird das in der Haut befindliche 7-Dehydrocholesterol zum Vitamin D<sub>3</sub> umgewandelt, welches anschließend in der Leber durch die Vitamin D-25-Hydroxylase hydroxyliert wird (69). Das daraus entstehende 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D), auch Calcidiol genannt, stellt die inaktive Form des Vitamin D dar und dient zudem als Speicher im Fettgewebe (62, 90).

Die Grundsubstanz, das 7-Dehydrocholesterin, ist normalerweise reichlich in der Haut vorhanden. Die Produktion des Vitamin D<sub>3</sub> ist daher in erster Linie von der Intensität der UV-Bestrahlung abhängig und variiert je nach Breitengrad und Jahreszeit (136).

Durch die Nahrung aufgenommenes Vitamin D gelangt durch Chylomikronen über das lymphatische System in den Blutkreislauf und schließlich ebenfalls zur weiteren Hydroxylierung in die Leber (27).

Im Blut wird Vitamin D zu 85-90 % an das Vitamin D Bindungsprotein (DBP, Vitamin D Binding Protein) und zu 10- 15 % an Albumin gebunden zur Niere transportiert (62, 109), so dass auch die Menge des vorhandenen Transportproteins den 25(OH)D-Spiegel im Serum beeinflusst (13).

Erst in der Niere wird dieses Prohormon durch eine weitere Hydroxylierung in die aktive Form, das 1,25-Dihydroxyvitamin D oder Calcitriol genannt, überführt (35).

Das für diese Reaktion entscheidende Enzym, die 25(OH)D-1 $\alpha$ -Hydroxylase, wird dabei am stärksten vom Parathormon (PTH) sowie einer davon unabhängigen Hypophosphatämie oder Hypocalciämie induziert (41). Die renale Synthese des Calcitriols ist dabei unabhängig vom Vitamin D<sub>3</sub> und 25(OH)D Spiegel im Serum, da die Aktivität der 25(OH)D-1 $\alpha$ -Hydroxylase durch Calcium, PTH und die Calcitriol-Serumkonzentration reguliert wird (119). Hemmend auf die Hydroxylaseaktivität wirken dabei eine Hypercalciämie, Hyperphosphatämie, Fibroblastenwachstumsfaktor (FGF-23) und Calcitriol selbst (86).

Als aktiver Metabolit fördert Calcitriol, über die Bindung an den Vitamin-D-Rezeptor (VDR), die Calcium- und Phosphatresorption im Darm, die Calcium-Reabsorption in den Nieren, die Calciumaufnahme in den Knochen und hemmt die PTH-Synthese in den Nebenschilddrüsen (31, 61). Dabei funktioniert der VDR, indem er sich, aktiviert durch das Calcitriol, zusätzlich mit dem Retinoid-X-Rezeptor (RXR) zu einem Heterodimer verbindet und im Komplex die Transkription weiterer Gene veranlasst (141). Obwohl die Hauptaufgabe des Calcitriols die Knochenmineralisierung ist, kann es bei Hypocalciämie eine Calcium- und Phosphatfreisetzung aus dem Knochen bewirken. Durch Bindung an den VDR an Osteoblasten produzieren diese ein Protein aus der Gruppe der Tumornekrosefaktoren, den RANKL (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand), welcher wiederum die Ausreifung der Osteoklasten stimuliert (20, 76).

Der VDR hat normalerweise eine 1000-fach höhere Affinität zu Calcitriol als zu anderen Vitamin-D-Metaboliten (41). Lediglich bei stark erhöhten 25(OH)D Konzentrationen kann es durch Verdrängung des Calcitriols zu einer Hypercalciämie führen. Eine Inaktivierung des Calcitriols erfolgt durch die Vitamin-D-24-Hydroxylase, die durch Calcitriol selbst induziert wird. Da Metabolite des Calcitriols durch die Galle dem enterohepatischen Kreislauf unterliegen, können Erkrankungen des terminalen Ileums zu Vitamin-D-Verlusten führen (41).

Auch wenn das Calcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) die aktive Form des Vitamin D darstellt, wird der Vitamin D-Status eines Patienten meist anhand der Serumkonzentration des 25(OH)D beurteilt. Bei Patienten, bei denen durch Vorerkrankungen, wie z.B. einer Niereninsuffizienz, nicht von einem normal funktionierenden Vitamin D Metabolismus auszugehen ist, wird zusätzlich die Serumkonzentrationsbestimmung von 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> notwendig. Die Gründe für die alleinige Bestimmung des 25(OH)D als Statuswert liegen einerseits in der längeren Halbwertszeit von 25(OH)D (ca. 2 Wochen) im Vergleich zum Calcitriol (ca. 15 Stunden). Andererseits ist die Serumkonzentration des Calcitriols bei

mangelndem 25(OH)D Status häufig normal oder durch die Stimulation des sekundären Hyperparathyreoidismus erhöht, wodurch es für die Bestimmung eines Vitamin D Mangels nicht geeignet ist (14, 65, 67). Daher stellt 25(OH)D die Form des Vitamin D dar, welche am besten sowohl die endogene Synthese als auch die oral aufgenommene Zufuhr widerspiegelt (99). Ein alimentärer Vitamin D Mangel bezeichnet somit erniedrigte 25(OH)D (Calcidiol) Werte.

#### Nicht klassische Wirkungen des Vitamin D

Die Wirkungen des Vitamin D auf den Knochenstoffwechsel werden als „klassische Wirkungen“ bezeichnet. Zusätzlich dazu konnten in den letzten 25 Jahren zunehmend „nicht klassische Wirkungen“ identifiziert werden. Die 25(OH)D-1 $\alpha$ -Hydroxylase findet sich im menschlichen Körper überwiegend im proximalen Tubulus der Niere. Allerdings lässt sich dieses Enzym auch an einigen anderen Orten außerhalb der Niere nachweisen. Es findet sich ebenfalls in der Plazenta, in Monozyten und Makrophagen, so dass dort ebenfalls Calcitriol synthetisiert werden kann (56). In Ergänzung hierzu konnte in fast allen Geweben und Zellen des Körpers der VDR gefunden werden, was auf eine Stimulationsfähigkeit durch Calcitriol hinweist (12, 66). Gebunden an den VDR bewirkt Calcitriol die Transkription von bis zu 2000 Genen, die unterschiedliche antiproliferative und immunmodulierende Fähigkeiten besitzen (1, 98, 102)(1, 99, 103)(1, 98, 102).

Eine geringe 25(OH)D-Serumkonzentration wurde in zahlreichen Studien mit einem höheren Risiko für Autoimmunerkrankungen assoziiert. Dazu gehören Diabetes mellitus Typ I, Multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis, Psoriasis und auch diverse Neoplasien im Erwachsenenalter, beispielsweise Darm-, Prostata- und Brustkrebs sowie kardiovaskulären Erkrankungen, Depression und Schwangerschaftskomplikationen assoziiert (32, 46, 71, 78, 107, 133).

Hyppönen et al. fanden in einer finnischen Studie heraus, dass das Risiko, mit 25 Jahren an Diabetes mellitus Typ I zu erkranken, mit einer täglichen Vitamin D Supplementation von 2000 I.E. um bis zu 80 % verringert werden kann (72). Eine dänische Studie zeigte bei 8- 11 Jahre alten Kindern eine negative Assoziation zwischen dem Vitamin D Status der Kinder und ihrem Blutdruck und Plasmalipiden (106).

Auch pädiatrische Krebspatienten zeigen signifikant niedrigere Vitamin D Werte als gesunde Kinder (55). Des Weiteren lassen sich bei Kindern mit niedrigen Vitamin D Spiegeln häufiger Infektionskrankheiten nachweisen (97, 101, 120).

Umgekehrt wurde im Rahmen der deutschlandweiten KiGGS-Studie bei Kindern und Jugendlichen ein vermehrtes Auftreten von Allergien bei höheren Vitamin D Spiegeln beobachtet (54). Im Unterschied hierzu konnten Borzutzky et al. einen Vitamin D Mangel bei Geburt mit einem höheren Risiko für die Entstehung einer atopischen Dermatitis assoziieren (17).

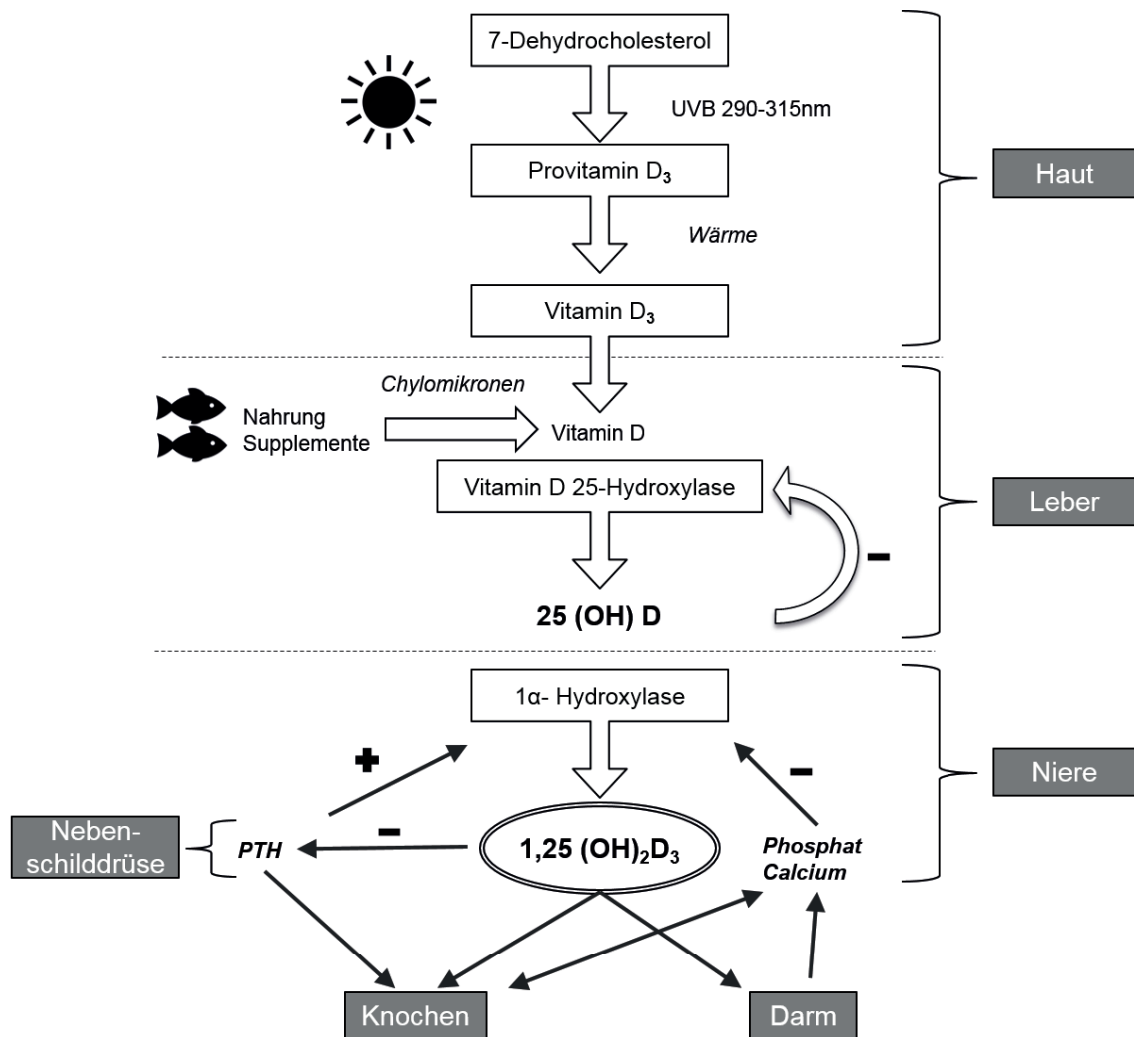


Abb. 1: Darstellung des Vitamin D Metabolismus

Quelle: Eigene Darstellung

Durch UVB-Strahlung wird das 7-Dehydrocholesterol (7-DHC) in der Haut zum Provitamin D<sub>3</sub> isomerisiert, welches schließlich durch Wärme in das Vitamin D<sub>3</sub> überführt wird. Vitamin D<sub>2</sub> und D<sub>3</sub> aus der Nahrung werden über Chylomikronen dem Blutkreislauf zugeführt. Beide Vitamin D Derivate werden in der Leber durch die Vitamin D-25-Hydroxylase zum 25(OH)D hydroxyliert. Eine weitere Hydroxylierung in der Niere führt zum aktiven Metaboliten 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (Calcitriol). Diese Reaktion wird dabei von zahlreichen Faktoren wie Phosphat, Calcium und Parathormon (PTH) beeinflusst. Ein zusätzlicher Metabolismus findet in anderen Geweben des Körpers statt. Calcitriol bewirkt durch Bindung an den Vitamin D Rezeptor (VDR) im Darm eine verbesserte Calcium- und Phosphatabsorption und am Knochen eine verstärkte Mineralisierung.

## 1.4 Knochenstoffwechsel

Die Knochen unterliegen lebenslang einem ständigen, streng regulierten Prozess aus Knochenauf- und abbau durch Osteoblasten und Osteoklasten, womit die Knochen an die jeweils vorhandenen Bedürfnisse angepasst werden. Während bei Kindern und Jugendlichen das Gleichgewicht in Richtung Aufbau verschoben ist, überwiegt schon ab etwa der Mitte des dritten Lebensjahrzehnts der Abbau des Knochens.

Maßgeblich an der Regulation beteiligt sind die Hormone Calcitonin, Calcitriol und Parathormon. Zusätzlich haben allerdings noch zahlreiche weitere Hormone wie Östrogene, Testosteron und Wachstumsfaktoren, aber auch körperliche Aktivität und der Ernährungszustand einen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel (113).

Parathormon (PTH), ein in den Nebenschilddrüsen gebildetes Polypeptidhormon, lässt sich im Serum als intaktes PTH (iPTH) und in Form zahlreicher inaktiver Fragmente nachweisen. Zur Beurteilung des PTH-Spiegels wird heutzutage lediglich das intakte PTH bestimmt. Stimuliert durch einen Calciumabfall, liegt die Hauptfunktion des PTH in der Vermeidung eines zu geringen Calciumspiegels im Blut. Dabei kann die PTH-Sekretion innerhalb kürzester Zeit „auf das Fünffache des Ausgangswertes [ansteigen], sobald die Calciumkonzentration vom Normalbereich auf 1,9 bis 2,0 mmol/l abfällt“ (41). Zur Regulation des Calciumstoffwechsels kann das PTH auf der einen Seite, durch Expression des RANKL durch Osteoblasten, Calcium und Phosphat aus dem Knochen mobilisieren, welcher mehr als 99 Prozent des im Körper vorhandenen Calciums enthält. Auf der anderen Seite kann das PTH in den Nieren die Calcium-Reabsorption und die Synthese des Calcitonins steigern. Gleichzeitig fördert es die Phosphatausscheidung in der Niere, da Calcium sonst, durch sein geringes Löslichkeitsprodukt mit Phosphat, ausfallen würde. Gehemmt wird die PTH-Ausscheidung durch die Bindung von ionisiertem Calcium an die Calciumsensoren der Nebenschilddrüse und zusätzlich durch Calcitriol im Sinne eines negativen Feedbacks (41).

Das Calcitonin ist ein neuroendokrines Polypeptidhormon, welches in den parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse gebildet wird. Funktionell betrachtet stellt es den Gegenspieler des PTH dar, da es dazu dient einen zu hohen Calciumspiegel im Blut zu verhindern. Um dies zu erreichen, hemmt Calcitonin die Calcium- und Phosphatmobilisierung aus dem Knochen und fördert die Ausscheidung über die Nieren.

Zur klinisch-chemischen Diagnostik des Knochenstoffwechsels dienen, neben der Hormonbestimmung und der Bestimmung von Calcium- und Phosphatwerten, unter anderem die Bestimmung von Alkalischer Knochenphosphatase und die Deoxypyridinolinausscheidung im Urin.

Die in hoher Konzentration in den Osteoblasten nachweisbare Alkalische Knochenphosphatase ist bei vermehrtem Knochenaufbau in erhöhter Konzentration nachweisbar. Die Alkalische Knochenphosphatase ist funktionell, zusammen mit der Hepatischen- und der Intestinalen Phosphatase, ein Isoenzym der Alkalischen Phosphatase. Bei Kindern stellt die Knochenphosphatase den höchsten Teil der gesamten im Serum gemessenen Alkalischen Phosphatase dar. Sowohl Deoxypyridinolin als auch Hydroxyprolin sind Bestandteile des Kollagen Typ I, welches 90 % des von den Osteoblasten gebildeten Osteoids ausmacht. Bei Knochenabbau durch Osteoklasten gelangen beide Proline in den Urin und können somit als Marker für vermehrten Knochenabbau verwendet werden. Dabei wird dem Deoxypyridinolin durch seine Knochenspezifität eine größere Bedeutung beigemessen als dem Hydroxyprolin, dessen Bestimmung aufgrund der hohen Zahl von Einflussfaktoren aus der Routinediagnostik kaum noch von klinischer Bedeutung ist (24, 39). Zur Zeit gilt die Bestimmung der Pyridinium-Crosslinks, zu der Deoxypyridinolin als auch Pyridinolin gehören, als bester Marker zur Einschätzung des Knochenabbaus (121).

## **1.5 Vitamin D Mangel**

In der Laboratoriumsmedizin wird der Referenzbereich eines Vitamins festgelegt, indem der Mittelwert in einer bestimmten gesunden Population ermittelt wird und die doppelte Standardabweichung nach oben und unten hinzugenommen wird. Ein Mangel liegt demnach vor, wenn der gemessene Wert unterhalb der zweifachen Standardabweichung liegt. Für Vitamin D wird ein Referenzbereich von 10- 50 ng/ml angesehen. Demnach verfügen allerdings 30- 50 % der europäischen und US-amerikanischen Bevölkerung über keinen ausreichenden Vitamin D Status, so dass diese Definition eines Vitamin D Mangels als inadäquat angesehen wird (64). Ein Mangel an Vitamin D führt zu einer eingeschränkten Calciumresorption aus dem Darm und somit zu niedrigeren Serumcalciumwerten, die die PTH-Synthese stimulieren (22, 61). Bei Vitamin D Mangel werden nur noch 10- 15 % des durch die Nahrung zugeführten Calciums und 50- 60 % des Phosphats absorbiert (62). Dabei wird als geeigneter angesehen, einen Vitamin D

Mangel als die 25(OH)D-Serumkonzentration zu definieren, die zu einem Anstieg des iPTH im Serum führt (28).

Derzeit wird von vielen Autoren ein Vitamin D Mangel für Kinder und Erwachsene ab einer 25(OH)D Serumkonzentration von 20 ng/ml (50 nmol/l) oder weniger definiert. Werte zwischen 21 und 29 ng/ml (52,3- 72,5 nmol/l) werden als Vitamin D Insuffizienz bezeichnet und ein suffizienter Vitamin D Status ab einem 25(OH)D Wert von 30 ng/ml (75 nmol/l) angenommen (15, 16, 65, 67, 108).

Trotz wiederholter Korrekturen der Referenzwerte des Vitamin D Mangels in der Vergangenheit wird auch heute immer noch über die entsprechenden Referenzwerte diskutiert und ein einheitlicher Konsens konnte bislang nicht gefunden werden (73).

Eine Studie in Nordirland ergab eine signifikante Verbesserung der Knochenmineraldichte, niedrigere PTH-Werte und Knochenumbaumarker bei jugendlichen Mädchen ab einem 25(OH)D Wert von 20 ng/ml (50 nmol/l) (27). Die inverse Beziehung zwischen 25(OH)D und PTH und die Verschlechterung des Knochenstatus bei niedrigen Vitamin D Werten konnte bei Jugendlichen durch zahlreiche Studien bestätigt werden (29, 81, 84). Ein Absinken des PTH Wertes mit Erreichen eines Plateaus variiert je nach Studie bei 25(OH)D Werten zwischen 12 und 33,2 ng/ml (30-83 nmol/l) (34). Ein Plateau des PTH-Wertes und somit Schwellenwert des Vitamin D Wertes kann allerdings nicht in jeder Studie gefunden werden (89, 118).

Priemel et al. verglichen Knochenbiopsien mit den 25(OH)D Werten von 675 erwachsenen Patienten und schlussfolgerten, dass ein 25(OH)D Wert von über 30 ng/ml (75 nmol/l) notwendig sei, um Mineralisierungsstörungen im Knochen zu vermeiden (110). Eine Studie an 178 finnischen Mädchen zwischen 14- 16 Jahren zeigte hingegen, dass ein 25(OH)D Wert von 16 ng/ml (40 nmol/l) oder weniger mit einer verminderten Knochendichte des Radius assoziiert ist (104).

Als für die Knochengesundheit optimal werden unter anderem von der „The Endocrine Society“ 25(OH)D Werte von über 30 ng/ml (75 nmol/l) empfohlen (67, 70), während das „Institute of Medicine“ (IOM), die „Pediatric Endocrine Society“ und die „European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition“ (ESPGHAN) Werte über 20 ng/ml (50 nmol/l) für ausreichend halten (21, 95, 116). Nach einer Analyse mehrerer veröffentlichter, randomisiert kontrollierter Studien (RCT) kamen Bouillon et al. 2013 zu dem Ergebnis, dass 25(OH)D Werte von mindestens 20 ng/ml für einen gesunden Knochenstoffwechsel ausreichen (19).

Als Hauptursache des Vitamin D Mangels wird die zunehmende Hautkrebsprävention und die damit verbundene Nutzung von Sonnenschutzmitteln und die Vermeidung von intensiver Sonnenbestrahlung vermutet (70). Zusätzlich zeigt sich eine verminderte Vitamin D<sub>3</sub> Synthese bei verstärkter Hautpigmentierung (33). Ein weiteres Problem besteht darin, dass Vitamin D nur in wenigen Nahrungsmitteln vorhanden ist, zum Beispiel in Leber, Eigelb oder fettigen Fischarten wie Lachs und Makrele (63). Einen ausreichenden Vitamin D Status allein durch die Nahrungsaufnahme zu gewährleisten hängt von den kulturellen Essgewohnheiten ab. Während es in Deutschland kaum möglich ist, können einige Einwohner Grönlands ihren Vitamin D Bedarf durch das traditionelle Essen, das reich an fettigem Fisch ist, decken (4, 23, 37).

Risikogruppen für einen Vitamin D Mangel sind mit Muttermilch ernährte Säuglinge, Neugeborene Vitamin D defizienter Mütter, Kinder und Jugendliche mit starker pigmentierter Haut, übergewichtige Jugendliche und Jugendliche aus Kulturkreisen, die eine Sonnenexposition der Haut vermeiden. Bei Erwachsenen ist vor allem das Alter von über 65 Jahren, bzw. die damit verbundene verminderte endogene Vitamin D<sub>3</sub> Synthese im Alter, ein Risikofaktor (3, 38, 45, 60, 82, 100).

Im Folgenden werden mit Vitamin D Mangel assoziierte Erkrankungen kurz beschrieben.

#### Vitamin D Mangelrachitis

Ein Mangel an Vitamin D führt durch ungenügende Calciumphosphateinlagerungen zu einer gestörten Mineralisation des Knochens und stellt die häufigste Ursache für die Entstehung einer Rachitis dar. Dabei sind trotz geringerer Calciumreabsorption die Serumcalciumwerte von Vitamin-D-Mangel-Patienten nicht immer erniedrigt (65). Allerdings führt die durch erhöhte PTH-Werte bedingte vermehrte Phosphatausscheidung zu einem erniedrigten Calcium-Phosphat-Produkt, welches zu Mineralisationsstörungen führt (65). Dies macht sich vor allem im Bereich der Wachstumsfugen bemerkbar. Durch eine Hypertrophie des Säulenknorpels und dessen mangelhaften Umbau in Knochen in der Metaphyse verbreitert sich hier der Abstand zwischen Epiphysenkern und metaphysärer Verkalkungszone. Symptome der Skelettveränderungen können je nach Ausprägung und Alter Auftreibungen der Knorpel-Knochen-Grenze im Bereich der Rippen (auch als rachitischer Rosenkranz bezeichnet), Glockenthorax, Genu vara, Genu valga, Kraniotabes und eine Sitzkyphose sein. In der Regel findet sich eine Wachstumsretardierung und verminderte Knochenmineraldichte bei den Patienten (67). Die Knochenmanifestationen treten vor allem in Bereichen mit schnellem Knochenwachstum auf und werden deshalb meist bei Kindern unter 18 Monaten

beobachtet (134). Die Rachitis betrifft demnach nur den wachsenden Knochen. Nach Epiphysenfugenschluss oder wenn nur die Diaphyse betroffen ist, wird die Krankheit als Osteomalazie bezeichnet.

Als erste unspezifische Symptome eines Vitamin D Mangels treten Rückenschmerzen, proximale Muskelschwäche, Muskelschmerzen und Knochenschmerzen auf (16).

Erniedrigte Vitamin D Werte im Kindes- und Jugendalter führen zu einem erhöhten Frakturrisiko und einem höheren Risiko später an Osteoporose zu erkranken (124, 138).

Zusätzlich zu den Manifestationen am Skelettsystem kann es durch die Hypocalciämie zu Zahnschäden, Krämpfen, Tetanie, muskulären Hypotonien und höherer Infektanfälligkeit kommen (95).

Die Diagnostik einer Vitamin D Mangelrachitis erfolgt durch eine Bestimmung der Alkalischen Phosphatase, Parathormon, 25(OH)D und Calcitriol im Serum. Klassischerweise findet sich eine Erhöhung der von Osteoblasten gebildeten Alkalischen Phosphatase, was auf einen gesteigerten Knochenumbau hinweist. Auch der Parathormonspiegel ist, um einer Hypocalciämie entgegen zu wirken, meist erhöht. Bei erhöhten PTH-Werten und gleichzeitig normalem 25(OH)D Wert kann zusätzlich Calcitriol zum Ausschluss einer Vitamin D abhängigen Rachitis bestimmt werden (siehe Punkt 1.5.2 Genetische Störungen des Vitamin D-Stoffwechsels).

Die Veränderung verschiedener Laborparameter in Bezug zum Vitamin D Status sind in Tabelle 1 dargestellt.

*Tabelle 1: Laborparameter in Abhängigkeit des 25(OH)D Wertes*

25(OH)D	Serum-Ca <sup>2+</sup>	Serum-HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	AP	PTH	Calcitriol
Mangel < 20 ng/ml; < 50 nmol/l	↓↓	↓	↑↑	↑↑	↑/N/↓
Insuffizienz 21-29 ng/ml; 51-74 nmol/l	N/↓	N/↓	N/↑	N/↑	N/↑
Optimal > 30 ng/ml; > 75 nmol/l	N	N	N	N	N

↓ fallende Werte, ↑ steigende Werte, N: Wert bleibt normal

Ca<sup>2+</sup>: Calcium, HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>: Phosphat, AP: Alkalische Phosphatase, PTH: Parathormon

Quelle: Wabitsch et al. abgeändert (132)

Die Therapie in Deutschland erfolgt nach Leitlinie der AWMF von 2016 bei Säuglingen bis zum 12. Lebensmonat mit 2000 I.E. Vitamin D<sub>3</sub> täglich und einer Calciumsubstitution von 40- 80 mg/kg pro Tag. Zusätzlich wird eine Prophylaxe mit 500 I.E. Vitamin D<sub>3</sub> täglich bis

zum Ende des ersten Lebensjahres empfohlen. Bei Kindern zwischen dem zweiten und 12. Lebensjahr wird mit 3000- 6000 I.E. Vitamin D<sub>3</sub> und 500 mg Calcium pro Tag therapiert und ab dem 13. Lebensjahr mit 6000 I.E. Vitamin D<sub>3</sub> und 500- 1000 mg Calcium täglich. Dabei wird die Therapie in jeder Altersgruppe über einen Zeitraum von 12 Wochen durchgeführt (143).

Bei Kindern über einem Jahr reicht als Prophylaxe eine ausreichende Sonnenexposition und orale Calciumzufuhr über natürliche calciumreiche Lebensmittel aus. Die klinischen Symptome können sich nach 2-3 Monaten normalisieren, evtl. Korrekturbehandlungen des Skelettsystems können je nach Lebensalter erforderlich sein.

#### Genetische Störungen des Vitamin D-Stoffwechsels

Neben der Vitamin D Mangelrachitis gibt es weiterhin die, allerdings seltenen, Vitamin D abhängigen Rachitiden. Sie werden in zwei Subtypen unterteilt und beide autosomal rezessiv vererbt. Während bei der Vitamin D abhängigen Rachitis Typ I ein Defekt der renalen 25(OH)D-1 $\alpha$ -Hydroxylase besteht, liegt beim Typ II eine Endorganresistenz des Darms und Skelettsystems gegenüber dem aktiven Metaboliten Calcitriol durch eine Mutation des Vitamin D Rezeptors vor (Hereditary Vitamin D Resistent Rickets, HVDRR) (92). Ein zusätzliches Symptom der Vitamin D abhängigen Rachitis Typ II kann vor allem bei schwerer Rezeptorresistenz die Alopezie sein (91). Die sonstigen Symptome gleichen denen einer schweren Vitamin D Mangelrachitis. Trotz der immunmodulierenden Funktion des Vitamin D kann aus bisher nicht geklärten Mechanismen bei Vitamin D resistenten Patienten keine höhere Infektanfälligkeit beobachtet werden (127).

Die Therapie ist vor allem beim Typ II schwierig und besteht bei beiden Formen aus einer Substitution mit Calcitriol. Bei Typ II sind evtl. zusätzliche Calciumgaben notwendig. Erstaunlicherweise kann es zu einer Normalisierung der Calcium-, Phosphat- und Alkalischen Phosphatase-Konzentrationen im Blut mit normaler Knochenstruktur bei Typ II Patienten nach der Pubertät kommen (42). Dies wird durch den niedrigeren Calciumbedarf des ausgereiften Skeletts und einen vom VDR unabhängigen Mechanismus der Calciumabsorption erklärt (126).

#### Sekundärer Vitamin D Mangel

Der sekundäre Vitamin D Mangel ist durch vorbestehende Erkrankungen verursacht. Die drei häufigsten Ursachen für diese Form des Vitamin D Mangels stellen dabei

Nierenerkrankungen, Malabsorptionssyndrome sowie eine antikonvulsive Therapie mit Phenytoin oder Phenobarbital dar.

Bei den Nierenerkrankungen kann es beispielsweise durch eine Niereninsuffizienz zu verminderter renaler Phosphatausscheidung, unzureichender Synthese der 25(OH)D-1 $\alpha$ -Hydroxylase und sekundärem Hyperparathyreoidismus kommen (93).

Da Vitamin D ein fettlösliches Vitamin ist, das dem enterohepatischen Kreislauf unterliegt, kommt es durch Malabsorptionssyndrome, Erkrankungen der Gallensäureproduktion und Cholestase ( z.B. kongenitale Leberzirrhose), Gallengangsatresie und Mukoviszidose zu einem Vitamin D Mangel (63).

### Prävention

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) empfahl 2012 bei fehlender endogener Synthese, wie es in Deutschland in den Wintermonaten der Fall ist, eine tägliche Vitamin D Zufuhr von 10  $\mu$ g (400 I.E.) für Säuglinge und 20  $\mu$ g (800 I.E.) für Kinder und Jugendliche (37). Dabei entspricht 1  $\mu$ g 40 Internationalen Einheiten (I.E.).

Abhängig vom Ausgangswert des 25(OH)D führt eine orale Einnahme von 1  $\mu$ g Vitamin D<sub>3</sub> zu einer Steigerung des 25(OH)D Wertes um durchschnittlich 1- 2 nmol/l (0,4- 0,8 ng/ml) (34). Eine Ernährung mit den in Deutschland herkömmlichen Lebensmitteln führt laut DGE zu einer täglichen Vitamin D Zufuhr von 1- 2  $\mu$ g bei Kindern und 2- 4  $\mu$ g bei Jugendlichen. Die EsKiMo-Studie, ein Ernährungsmodul, das im Rahmen der KiGGS-Studie deutschlandweit durchgeführt wurde, bestätigt die geringe diätetische Aufnahme von Vitamin D und gibt eine mediane Aufnahme von 1,4  $\mu$ g bei den 6- 11 jährigen Jungen und 1,3  $\mu$ g bei den Mädchen in dieser Altersklasse an. Mit dem Alter steigt die mediane Vitamin D Aufnahme laut dieser Untersuchung bei den 12- 17 jährigen Jungen auf 2,1  $\mu$ g und bei den 12- 17 jährigen Mädchen auf 1,7  $\mu$ g an (94).

In Deutschland wird zur Prävention eines Vitamin D Mangels von der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) empfohlen, gesunde Säuglingen bis zum zweiten erlebten Frühling mit einer täglichen oralen Vitamin D Dosis von 400- 500 I.E. zu substituieren. Die Muttermilch, die nur über 12- 60 I.E. Vitamin D/l verfügt, reicht demnach nicht aus, um den Vitamin D Bedarf des in diesem Lebensalter stark wachsenden Skeletts zu decken (132, 137). Die empfohlene Dosis stellt bei ausschließlich gestillten Säuglingen einen 25(OH)D Wert von über 20 ng/ml (50 nmol/l) sicher (135). Für Frühgeborene, übergewichtige und chronisch kranke Kinder werden andere Supplementationseinheiten empfohlen (8, 132, 139).

In einigen Ländern wird Vitamin D bereits der Nahrung zugesetzt. So ist es in den USA und Kanada schon üblich, Molkereiprodukte, Orangensaft und sogar einige Brotsorten mit Vitamin D zu supplementieren. Studien bei Erwachsenen zeigen einen durch die Einführung der Supplementation verbesserten Vitamin D Status (103). Infolge einer bei Kindern in Großbritannien in den 1950er Jahren aufgetretenen Vitamin D Intoxikation unterliegt die Supplementation von Nahrung in Europa strengen Regeln (63). In Deutschland findet man bislang lediglich in einigen Margarinen und Speiseölen Vitamin D Zusätze.

Vitamin D<sub>3</sub> wird meist als wirksamere Variante des Vitamin D beschrieben (83, 129). Ob allerdings Vitamin D<sub>2</sub> und Vitamin D<sub>3</sub> äquivalent verwendet werden können, ist immer noch Gegenstand einer lebhaften Diskussion. Während Armas et al. beim pflanzlichen Vitamin D<sub>2</sub> eine Wirksamkeit von weniger als einem Drittel gegenüber der des Vitamin D<sub>3</sub> beobachtet haben (5), konnten Gordon et al. keine signifikanten Unterschiede feststellen (49).

Als effektivste Maßnahme zur Verbesserung des Vitamin D Status empfiehlt die Ernährungskommission der DGKJ eine Sonnenexposition in den Monaten April bis September von 5-30 Minuten zweimal pro Woche zwischen 10 und 15 Uhr mit unbedecktem Kopf, freien Armen und Beinen (132).

Eine Ganzkörperexposition eines Erwachsenen in Badekleidung mit einer Sonnenstrahlung, die eine gerade sichtbare Hautrötung hervorruft, entspricht in etwa einer Vitamin D Synthese von 250-635 µg (63).

#### Vitamin D Intoxikation

Eine Intoxikation mit Vitamin D ist selten und nicht durch übermäßige Sonnenlichtbestrahlung induzierbar (68). Lediglich eine orale Aufnahme von Vitamin D Präparaten kann zu 25(OH)D Werten von über 150 ng/ml (374 nmol/l) führen, die als toxisch angesehen werden (63). Zeichen einer Intoxikation sind vor allem durch die entstehende Hypercalciämie bedingt und äußern sich zum Beispiel in Übelkeit, Muskelschwäche und Obstipation. Sie kann schwerwiegende Folgen für das kardiale, renale und neuronale System haben (105, 131).

Trotz niedriger Prävalenz steigt die Gefahr einer Vitamin D Intoxikation mit zunehmendem Bewusstsein der Bevölkerung für den weitverbreiteten Vitamin D Mangel und die

mittlerweile reichlich vorhandenen Vitamin D Präparate in Supermärkten und sollte nicht unterschätzt werden.

## **1.6 Fragestellung**

Es gilt mittlerweile als wissenschaftlich gesichert, dass „bis zum Alter von 18- 20 Jahren [...] 90 % der maximalen Knochenmasse aufgebaut [wird]“ (132). Es ist daher von größter Bedeutung, in dieser kritischen Phase optimale Bedingungen für den Knochenaufbau zu gewährleisten. Ein großes Problem besteht dabei darin, dass bis heute kein Konsens über die empfohlenen Vitamin D Referenzbereiche bei Kindern und Jugendlichen besteht. Es gibt Studien bei Kindern und Jugendlichen, die eine inverse Beziehung zwischen 25(OH)D und Parathormon deutlich machen, aber nach wie vor besteht keine Einigung darüber, ab welchem Vitamin D Wert tatsächlich ein Mangel besteht. In Deutschland steigt die Anzahl der jährlich vorgenommenen Vitamin D Statusbestimmungen, ohne dass ein Konsens über die therapeutische Konsequenz der durchgeführten Laboruntersuchung besteht.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Prävalenz eines Vitamin D Mangels bei Kindern und Jugendlichen in einer definierten geographischen Region zu dokumentieren. Ein weiteres Ziel besteht darin festzustellen, ab welchem Vitamin D Wert tatsächlich Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel zu erwarten sind. Bei der momentanen Definition eines Vitamin D Mangels und der daraus resultierenden hohen Prävalenz ist bislang die klinische Relevanz eines Vitamin D Mangels nicht eindeutig geklärt. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten daher aktuelle Daten erhoben und damit Kinderärzten und Jugendmedizinern die Entscheidung über entsprechende therapeutische Entscheidungen erleichtert werden.

## 2 Patienten und Methoden

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv die Kalziumstoffwechsel-Datenbank der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Lübeck des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein ausgewertet.

### 2.1 Datenbank

Die Datenbank umfasst nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (s. unten) 8.497 Datensätze von 3.993 Kindern und Jugendlichen, deren Blut- und Urinwerte vom 01.01.1995 bis zum 31.10.2012 im Hormonzentrum der Kinderklinik Lübeck unter der Leitung von Prof. Dr. Olaf Hiort untersucht wurden. Die Datenbank wurde vom Datenbankbeauftragten der Kinderklinik Lübeck, Herrn Sim van Zijverden, als Excel-Tabelle erstellt. Es wird angenommen, dass die in die Studie aufgenommenen Patienten nahezu ausschließlich in Norddeutschland wohnhaft sind, was einem Breitengrad zwischen ca. 52,3° und 54,8° Nord entspricht. Die Mehrheit ist im Raum Lübeck (53,8° Nord) ansässig. Im Rahmen der Untersuchung war nicht in jedem Fall bekannt, aus welchen Gründen die Untersuchung vorgenommen wurde. Durch eine entsprechende Pseudonymisierung kann eine Re-Identifizierung der Patienten allein durch die vorhandenen Daten ausgeschlossen werden.

Die Datensätze enthielten folgende Angaben, wobei nicht jeder Datensatz vollständig war:

- Demografische Daten: Patientenummer, Nummer des Einsenders, Untersuchungsdatum, Geburtsdatum, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI-Perzentile
- Klinische Angaben: Diagnose, Therapie
- Serumkonzentrationen von: 25-Hydroxyvitamin D, 1,25-Dihydroxyvitamin D, Calcium, Phosphat, Kreatinin, Parathormon, Alkalische Phosphatase, Alkalische Knochenphosphatase,
- Urinkonzentrationen von: Kreatinin, Calcium, Hydroxyprolin, Deoxypyridinolin
- Berechnungen von: TRP, TmP/GFR, kreatininbezogene Hydroxyprolin-, Deoxypyridinolin- und Calciumausscheidung

Einschlusskriterien

Zur Bearbeitung der Fragestellung wurden die Patienten ausgewählt, welche zum Zeitpunkt der Untersuchung null bis 18 Jahre alt waren. Zudem gingen nur die Datensätze in die Berechnungen mit ein, die zwischen dem 01.01.1995 und dem 31.10.2012 erhoben wurden, da in diesem Zeitraum das Verfahren zur Bestimmung von 25-Hydroxyvitamin D etabliert war.

Ausschlusskriterien

Patienten mit Diagnosen, bei denen der Vitamin D-Metabolismus oder Kalzium-Phosphat-Metabolismus genetisch bedingt gestört ist, wurden aus der Studie ausgeschlossen, da im Rahmen dieser Studie die Auswirkungen des 25-Hydroxyvitamin D-Spiegels nur im weitestgehend gesunden Vitamin D- und Knochenstoffwechsel untersucht werden sollten.

Ausgeschlossene Diagnosen:

1. Familiäre hypercalcinische Hypercalcämie
2. primärer Hyperparathyreoidismus
3. Pseudohyperparathyreoidismus Typ 1A, 1B, 1C und Typ 2
4. Vitamin D-abhängige Rachitis Typ 1 und 2

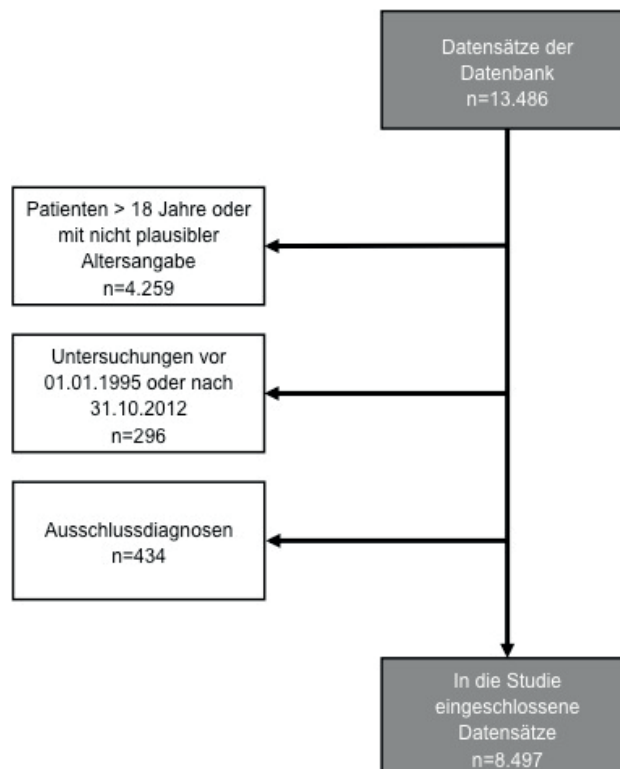


Abb. 2: Flussdiagramm zur Auswahl der Datensätze

## 2.2 Methoden

### 25-Hydroxyvitamin D

Im Zeitraum vom 1.1.2005 bis zum 24.2.2006 erfolgten 937 Bestimmungen von 25-Hydroxyvitamin D mittels des Radioimmunoassays (RIA) der Firma Nichols.

Vom 17.03.2005 bis zum 31.10.2012 wurden bei insgesamt 3.565 Untersuchungen der 25-Hydroxyvitamin D Radioimmunoassay der Firma IDS zur Bestimmung verwendet. Beide Hersteller benutzen das gleiche Testprinzip. Dabei konkurrieren das im Serum enthaltene 25(OH)D und ein mit  $^{125}\text{Jod}$  markierter 25(OH)D Tracer um die in geringerer Anzahl vorhandenen Bindungsstellen an einem hochspezifischen polyklonalen anti-25(OH)D Schafsantikörper. Gemessen wird daraufhin die Radioaktivität der Tracer-Schafsantikörper-Komplexe, welche umgekehrt proportional zur 25(OH)D-Konzentration im Serum ist. Eine Variation des 25(OH)D lässt sich zusätzlich bei Säuglingen bis zu einem Alter von einem Jahr nachweisen. Das als 3-epimer-25(OH)D<sub>3</sub> bezeichnete Molekül kann von verschiedenen 25(OH)D Messmethoden detektiert werden und führt zu einem höheren 25(OH)D Gesamtwert (26). Der in der Studie verwendete IDS-RIA detektiert kein 3-Epimer-25(OH)D<sub>3</sub> (26).

Die Messwertgenauigkeit liegt laut Hersteller bei diesem Test bei 8,1 %, die Sensitivität bei 1,3 ng/ml (3 nmol/l), die Intra-Assay-Varianz bei < 7 % und die Inter-Assay-Varianz bei < 9 %. Der Referenzbereich liegt bei 10- 50 ng/ml.

### Parathormon

Da im Beobachtungszeitraum mehrfach die diagnostischen Verfahren zur Bestimmung von Parathormon wechselten, wurden in der vorliegenden Studie nur die Parathormonwerte ausgewertet, die ab dem 11.02.2007 im Zentrallabor der Klinischen Chemie des Universitätsklinikums Lübeck mit dem „Elecsys PTH Test“ von „Roche Diagnostics“ bestimmt wurden. Dieser Test, bei dem ein Elektrochemilumineszenzimmunoassay (ECLIA) zum Einsatz kommt, verwendet das Sandwich Testprinzip. Dabei reagieren ein biotinylierter und ein mit Ruthenium-Komplex markierter monoklonaler Antikörper mit dem N- bzw. C-terminalen Fragment des Parathormons. Die untere Nachweisgrenze liegt bei 1,20 pg/ml und der Referenzbereich liegt laut Hersteller bei 15- 65 pg/ml.

### Calcium

Die Calciumkonzentration im Blut und die Calciumausscheidung im Urin wurden anhand des ARCHITECT Chemistry Analyzer der Firma Abbott Laboratories® bestimmt. Dabei bildet das Calcium mit Arsenazo-III einen blau-violetten Komplex, dessen Absorption bei 660 nm gemessen wird. Da die Calciumausscheidung im Urin von dessen Konzentration abhängig ist, wird die kreatininbezogene Calciumausscheidung nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Calcium } \mu\text{mol/mmol} = 0,01 \times \frac{100.000 \times \text{Calcium (Urin)mmol/l}}{\text{Kreatinin (Urin)mmol/l}}$$

### Deoxypyridinolin

Die Bestimmung von Deoxypyridinolin (DPD) erfolgte mit dem DPD-EIA Kit der Firma Quidel®. Dabei wird die Ausscheidung von DPD quantitativ mit Hilfe eines kompetitiven Enzym-Immunoassays im Urin gemessen. Das in der Probe enthaltene DPD konkurriert bei diesem Assay mit der Alkalischen DPD-Phosphatase um einen monoklonalen Anti-DPD-Antikörper. Die erfolgte Bindung an den Antikörper wird mit Hilfe von p-Nitrophenylphosphat erfasst und die optische Dichte letztendlich bei 405 nm abgelesen. Die Sensitivität des Testes liegt bei 1,1 nmol/l. Da die Urinkonzentrationen der Proben schwanken, müssen die erhaltenen Ergebnisse des DPD-Wertes an die Kreatininkonzentration angepasst werden. Die kreatininbezogene DPD-Ausscheidung wird wie folgt berechnet:

$$\text{Deoxypyridinolin nmol/mmol} = 0,01 \times \frac{100 \times \text{Deoxypyridinolin nmol/l}}{\text{Kreatinin(Urin) mmol/l}}$$

### Hydroxyprolin

Die Hydroxyprolinausscheidung wird im Urin gemessen und anschließend mit der Kreatininkonzentration verrechnet, um Schwankungen der Urinkonzentration auszugleichen.

$$\text{Hydroxyprolin } \mu\text{mol/l} = 1 \times \frac{\text{Hydroxyprolin mmol/l} \times 1000}{\text{Kreatinin (Urin) mmol/l}}$$

### TRP

Die prozentuale tubuläre Rückresorption von Phosphat (TRP) wird aus der Phosphat-Clearance und der Kreatinin-Clearance berechnet, woraus nach Kürzung folgende Formel entsteht:

$$TRP (\%) = 100 \times \left( 1 - \left( \frac{\text{Phosphat (Urin) mmol/l} \times \text{Kreatinin (Serum) mg/dl}}{\text{Kreatinin (Urin) mg/dl} \times \text{Phosphat (Serum) mmol/l}} \right) \right)$$

### TmP/GFR

Der Quotient aus dem tubulären Maximum der Phosphatrückresorption und der glomerulären Filtrationsrate dient der Berechnung der Nierenschwellenwerte für Phosphat. Er bezeichnet die maximale Phosphatkonzentration im Glomerulumfiltrat, unterhalb derer das gesamte filtrierte Phosphat tubulär resorbiert wird. Die Berechnung erfolgte nach folgenden Formeln:

Für TRP unter 0,8:

$$TmP/GFR \text{ mmol/l} = TRP \times \text{Phosphat (Serum) mmol/l}$$

Für TRP über 0,8:

$$TmP/GFR \text{ mmol/l} = 0,001 \times (1000 \times TRP \times \text{Phosphat (Serum) mmol/l} \times \frac{0,835 + 0,04}{1 - 0,947 \times TRP})$$

Die weiteren Laborparameter wurden nach den Standardmethoden des Pädiatrisch-Endokrinologischen Labors der Kinderklinik Lübeck und ab 1999 im Zentrallabor der Klinischen Chemie des Universitätsklinikums Lübeck bestimmt. Dabei kam der AEROSET Chemistry Analyzer der Firma Abbott Laboratories® zum Einsatz.

### 2.3 Statistische Analyse

Für die Bearbeitung der Fragestellung wurde eine biometrische Beratung im Umfang von sieben Stunden am Institut für Medizinische Biometrie und Statistik in Anspruch genommen.

Für die Berechnungen wurde das Programm „IBM SPSS Statistics 20“ eingesetzt und die Datenbank von einer Excel-Version in SPSS überführt.

Die 25(OH)D-Werte wurden in die Kategorien „Vitamin D-Defizienz < 20 ng/ml“, „Vitamin D-Insuffizienz 21- 29 ng/ml“ und „Vitamin D-Suffizienz 30- 149 ng/ml“ unterteilt. Zusätzlich wurden die 25(OH) D Werte in acht Klassen unterteilt, um den quantitativen Zusammenhang besser untersuchen zu können. Eine graphische Darstellung der 25(OH)D Klassen mit anderen Laborparametern erfolgte mittels Boxplotdiagrammen. Zur Überprüfung einer Korrelation zwischen 25(OH)D und PTH wurde zusätzlich ein Streu-/ Punktdiagramm mit inverser Kurvenanpassung verwendet. Weiterhin kamen Liniendiagramme mit eingefügten Fehlerbalken zur Anwendung, welche das 95 % Konfidenzintervall darstellen.

Eine Normalverteilung der Daten konnte angenommen werden. Zur deskriptiven Beschreibung der Daten wurde der Mittelwert mit Standardabweichung und der Median mit Interquartilsabstand verwendet. Zum Mittelwertvergleich zwischen unabhängigen Stichproben wurde der T-Test nach Student herangezogen.

Zum Vergleich der Gruppenmittelwerte wurde eine Varianzanalyse mittels einfaktorieller ANOVA durchgeführt. Für den anschließenden post-hoc-Mehrfachvergleich wurde, aufgrund der ungleichen Stichprobenumfänge der einzelnen Gruppen, der Scheffé-Test ausgewählt. Um den Alterseffekt herauszunehmen, wurden die Berechnungen zusätzlich in den beispielhaften Altersgruppen 0- 2 Jahre, 4- 6 Jahre und 8- 10 Jahre durchgeführt.

Es wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  festgelegt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Gesamtpatientenkollektiv

Das in die Studie aufgenommene Patientenkollektiv umfasste 3.993 Kinder und Jugendliche zwischen null und 18 Jahren. Insgesamt wurden 8.497 Datensätze eingeschlossen. Das Geschlechterverhältnis lag bei 54,6 % männlichen und 45,4 % weiblichen Patienten. Abbildung 3 zeigt die Anzahl der Patienten differenziert nach Alter in Jahren und getrennt nach Geschlecht. Der Altersmedian lag insgesamt bei 8,61 Jahren (Quartilsabstand 11,1) - bei den Jungen bei 8,0 Jahren (IQR: 11,32) und bei den Mädchen bei 9,2 Jahren (IQR: 10,7). Die größte Gruppe stellten mit 1.390 Fällen die unter einjährigen Kinder dar. Die kleinste Gruppe war mit 172 Fällen die Gruppe der 18-Jährigen.

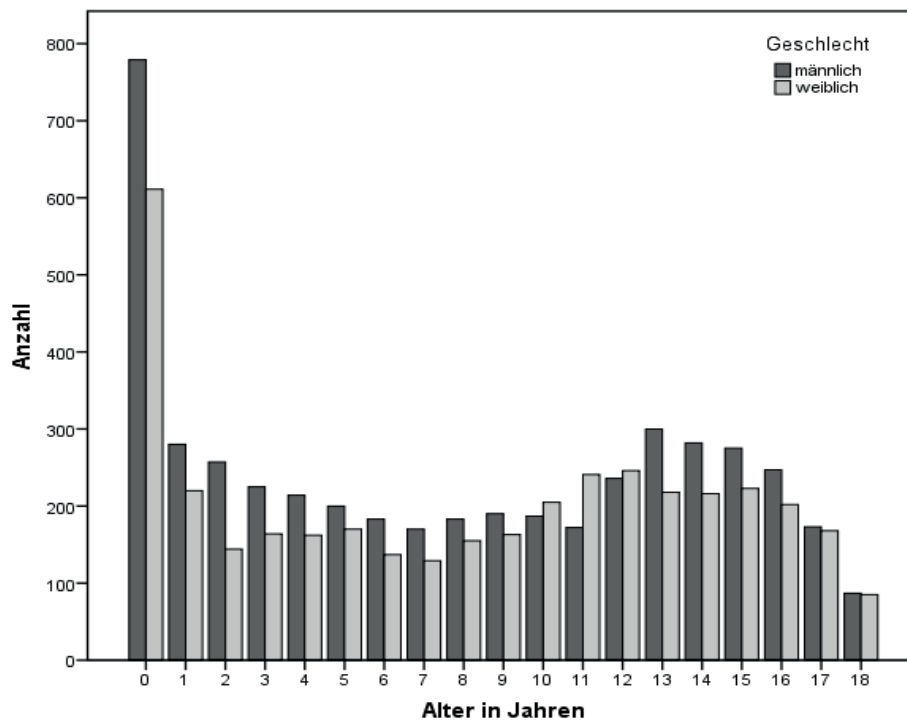
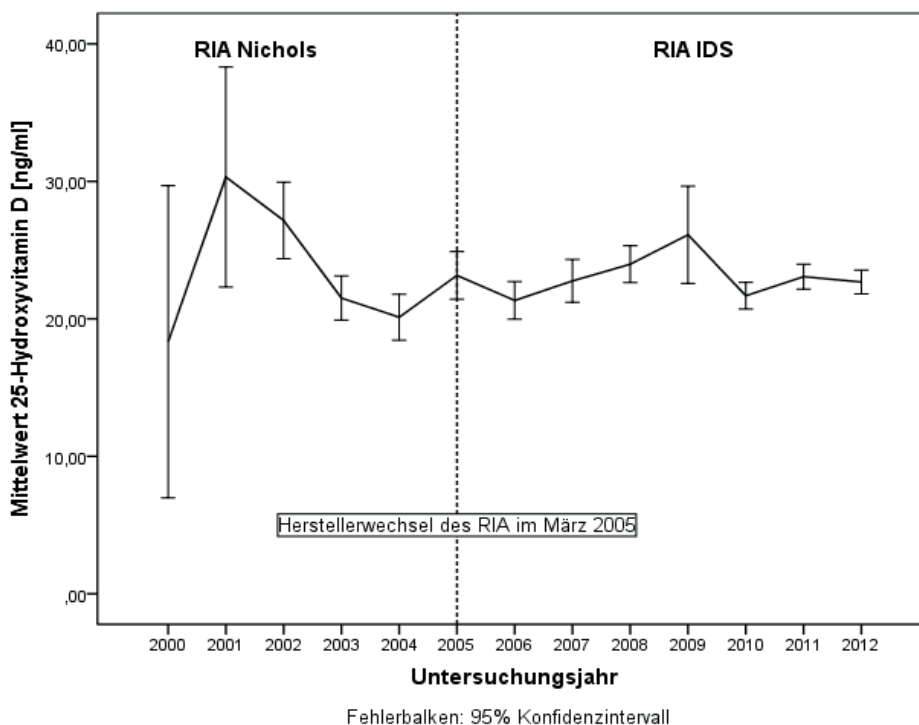


Abb. 3: Anzahl der Patienten nach Alter und Geschlecht

### 3.2 25-Hydroxyvitamin D

Die Mittelwert-Verteilung über die Untersuchungsjahre hinweg wird in Abbildung 4 dargestellt. Die mittlere Differenz der gemessenen Werte lag bei 0,79 ng/ml. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den 25(OH)D-Mittelwerten beider Hersteller bzw. zwischen den Jahren 1995 bis 2005 und 2005 bis 2012 ( $p=0,366$ ).



**Abb. 4: 25(OH)D Mittelwertverteilung in Relation zu den Untersuchungsjahren**  
 Liniendiagramm mit angezeigtem 95% Konfidenzintervall. Die gestrichelte Linie stellt den Wechsel von der Firma Nichols zur Firma IDS bei der Herstellung des Radioimmunoassays (RIA) dar.  
 Mittelwert 25(OH)D Nichols: 23,86 ng/ml (SD 25,64)  
 Mittelwert 25(OH)D IDS: 23,06 ng/ml (SD 16,33)

#### Patientenkollektiv

Von den 4.502 25-Hydroxyvitamin-D-Werten stammen 55,02 % von männlichen und 44,98 % von weiblichen Patienten. Der Serummittelwert lag bei 23,2 ng/ml (SD: 18,6 ng/ml). Weder zwischen den Geschlechtern ( $p=0,927$ ), noch bezüglich der Herkunft des Assays (Nichols  $p=0,278$ , IDS  $p=0,336$ ) bestand ein signifikanter Unterschied des 25(OH)D-Mittelwertes.

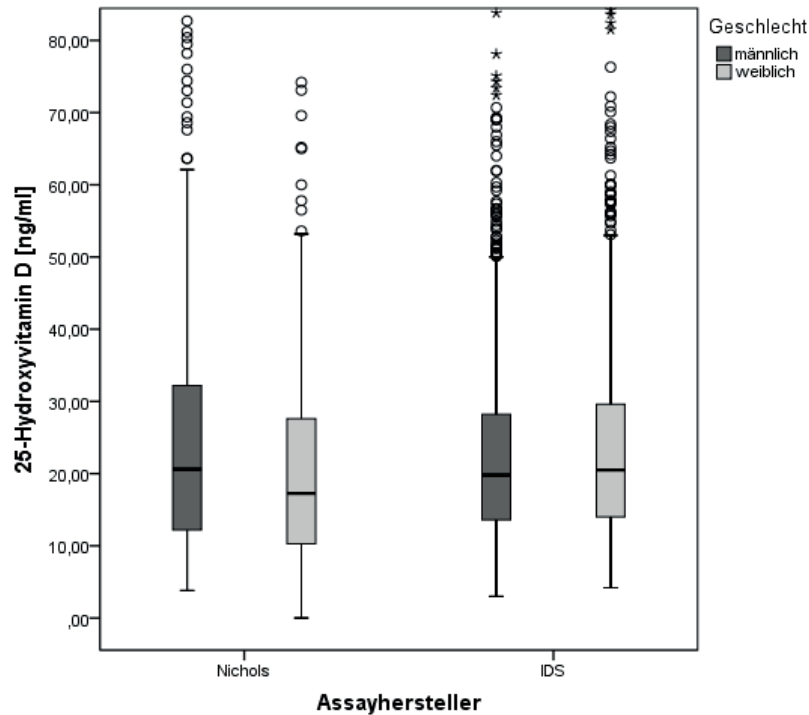


Abb. 5: 25(OH)D im Vergleich zum Geschlecht und Assayhersteller

Einen signifikanten Unterschied gab es in der 25(OH)D- Mittelwertverteilung in Bezug auf das Alter der Patienten ( $p \leq 0,01$ ) (Abb. 6). Während in der Patientengruppe im Lebensalter von einem Jahr mit einem 25(OH)D-Mittelwert von 38,46 ng/ml der höchste Wert nachgewiesen wurde, wies die Gruppe der 14-Jährigen mit 18,3 ng/ml den niedrigsten 25(OH)D-Mittelwert auf. Innerhalb der Altersgruppen unterschied sich nur die Gruppe der unter Einjährigen mit einem signifikant höherem 25(OH)D-Mittelwert von allen anderen Altersgruppen ( $p \leq 0,01$ ).

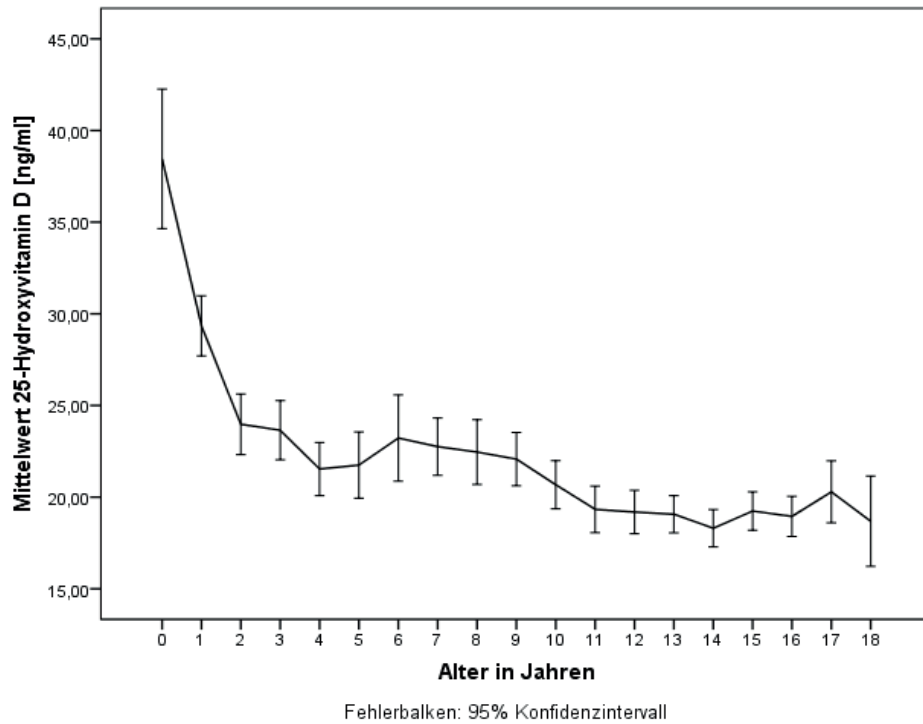


Abb. 6: 25(OH)D Mittelwerte in Bezug zum Alter der Patienten

#### Saisonaler Verlauf

Die 25(OH)D Bestimmungen erfolgten im Verlauf des gesamten Jahres, wobei leichte Unterschiede im jahreszeitlichen Verlauf zu beobachten waren. Die wenigsten Untersuchungen fanden im Dezember und Februar statt, die meisten im Juli und August (Abb. 7).

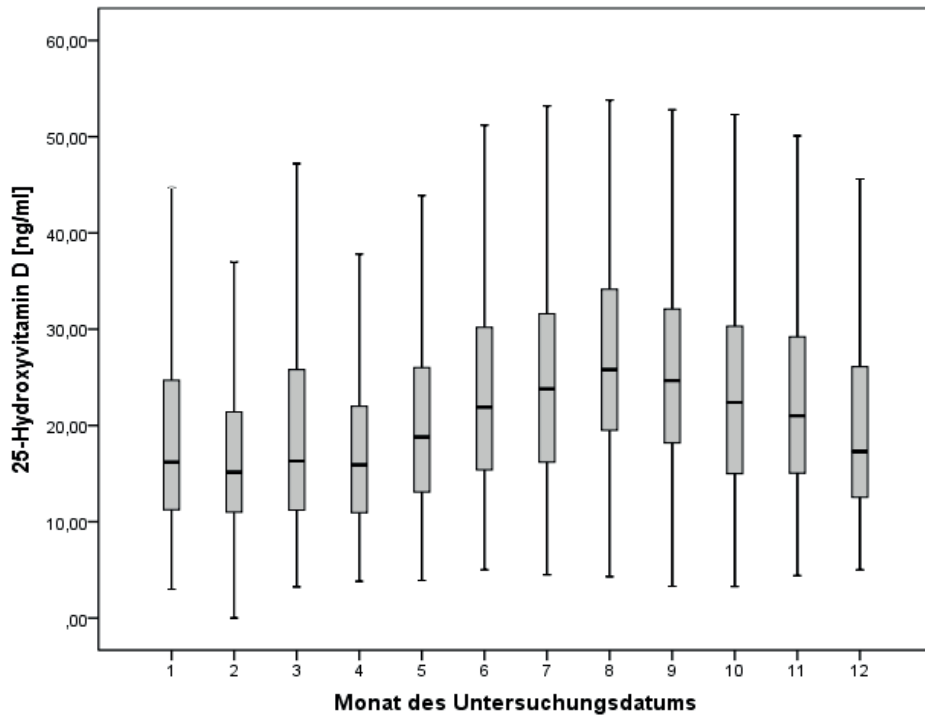


Abb. 7: 25(OH)D Werte im Jahresverlauf

Boxplotdiagramm. Zur besseren Veranschaulichung sind Ausreißer und Extremwerte nicht dargestellt.

Deutlich unterscheidet sich der 25(OH)D Spiegel im Jahresverlauf (Abb.8). Im Februar zeigte der 25(OH)D Mittelwert mit 19,02 ng/ml den niedrigsten Wert im Jahr, während er im August mit 27,29 ng/ml den Höhepunkt erzielte.

Signifikant ( $p \leq 0,01$ ) niedriger waren die gemessenen 25(OH)D Werte im Winter und Frühling im Vergleich zu denen im Sommer und Herbst.

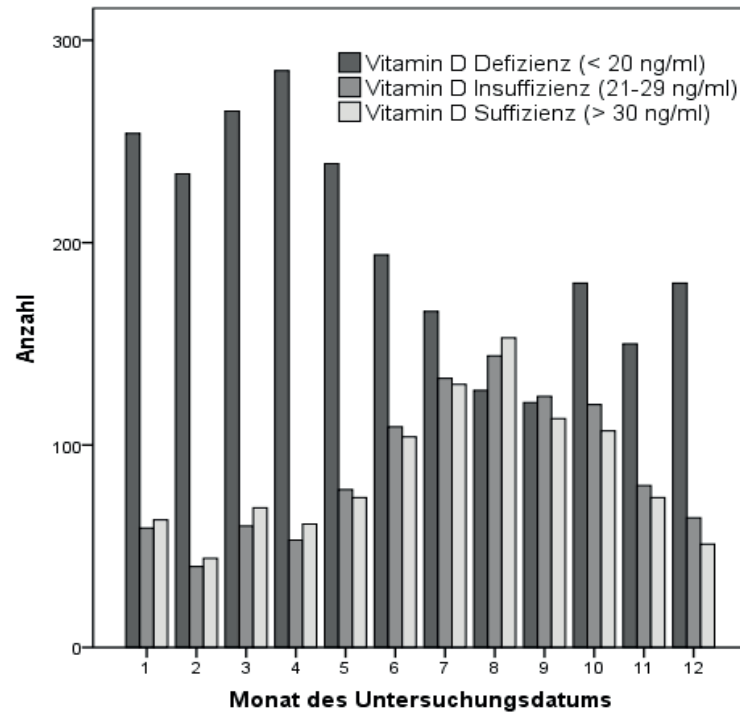


Abb. 8: Vitamin D Status im Jahresverlauf

Bezüglich der Vitamin D Statuskategorien konnten im gesamten Jahresverlauf Vitamin D defiziente Patienten beobachtet werden. Die höchste Anzahl fand sich mit 285 im April, die niedrigste mit 121 im September (Abb.8). Die Gruppe der Vitamin D suffizienten Patienten zeigte einen Anstieg in der ersten Jahreshälfte mit einem Wendepunkt im Sommer.

Die Häufigkeiten der Vitamin D-Kategorien insgesamt sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Häufigkeiten der Vitamin D Versorgungskategorien

	Häufigkeit	Prozent
Vitamin D Defizienz (< 20 ng/ml)	2395	53,2
Vitamin D Insuffizienz (21-29 ng/ml)	1064	23,6
Vitamin D Suffizienz (> 30 ng/ml)	1043	23,2
Gesamt	4502	100

### 3.3 25-Hydroxyvitamin D – Zusammenhang mit anderen Parametern

#### 3.3.1 Parathormon

Bei 2818 Datensätzen lagen gleichzeitig PTH- und 25(OH)D Werte vor. In 223 Fällen (7,9 %) lag der PTH-Wert unterhalb des Referenzbereiches von 15- 65 pg/ml, in 2062 Fällen (73,2 %) innerhalb dieses Bereiches und in 533 Fällen (18,9 %) darüber. Der Median lag bei 37,0 pg/ml (IQR:30,6). Es zeigte sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied ( $p= 0,227$ ).

Das Streudiagramm (Abb.9) zeigt den Zusammenhang zwischen PTH und 25(OH)D, mit eingefügter inverser Gleichung, mit einem R-Quadrat von 0,054.

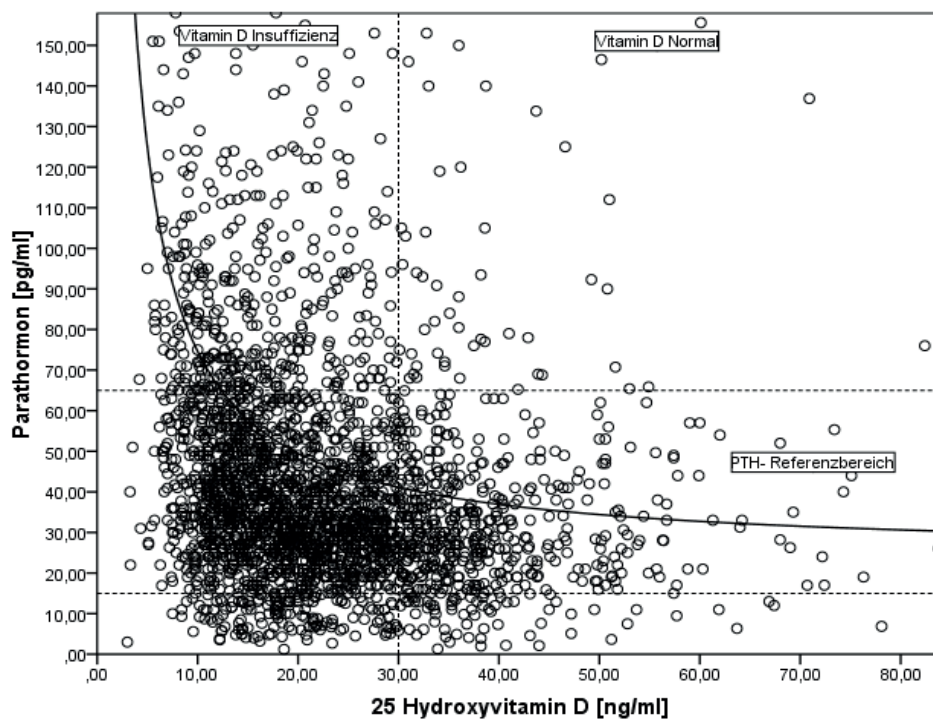


Abb. 9 Intaktes Parathormon in Abhängigkeit von 25(OH)D

Streu-/Punkt-Diagramm von intaktem Parathormon gegen 25(OH)D mit inverser Anpassungskurve  $y = 24,354 + \frac{502,474}{x}$ . Die gestrichelten Bezugslinien zur x- bzw. zur y-Achse geben die Einteilung in Vitamin D Mangel und suffizienten Vitamin D Status sowie den PTH Referenzbereich an.

76 von 643 Fällen, die oberhalb eines 25(OH)D Wertes von 30 ng/ml lagen, zeigten einen PTH-Wert oberhalb des Referenzbereiches. In 2175 Fällen lagen die Werte unter einem 25(OH)D Wert von 30 ng/ml. Dabei wiesen 1015 Fälle einen PTH Wert unterhalb von 15 pg/ml auf (Abb.10).

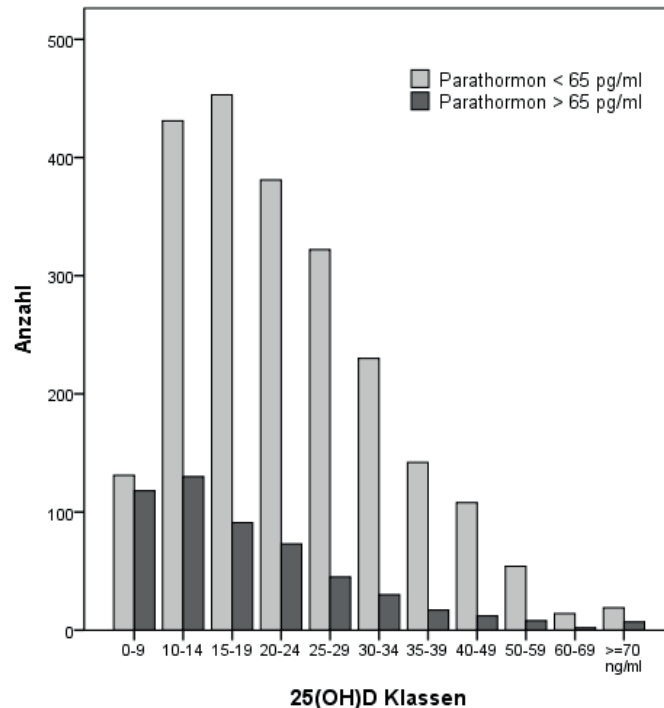


Abb. 10: Anzahl der PTH-Fälle über und unter 65 pg/ml in Abhängigkeit der 25(OH)D Klassen

Zur besseren Darstellung des Zusammenhanges zwischen Parathormon und 25(OH)D wurden die 25(OH)D Werte in Klassen eingeteilt und mit dem Parathormon in einem Boxplotdiagramm graphisch dargestellt (Abb.11). Es zeigte sich der höchste PTH Mittelwert in der Klasse 0- 9 ng/ml 25(OH)D mit 103,2 pg/ml (SD: 121,9 pg/ml). Den niedrigsten PTH Wert mit 42,0 pg/ml (SD: 34,1 pg/ml) wies die Klasse 50- 59 ng/ml 25(OH)D auf. Die Varianzanalyse ergab einen signifikanten Unterschied des PTH Mittelwerts zwischen den 25(OH)D Klassen ( $p \leq 0,01$ ). Innerhalb der Klassen grenzte sich allerdings nur die Klasse 0- 9 ng/ml 25(OH)D mit einem signifikant höheren PTH Wert von den anderen Klassen ab ( $p \leq 0,01$ ) (Abb. 11).

Bei differenzierter Auswertung der verschiedenen Altersgruppen bestätigt sich der Unterschied der PTH-Werte in den verschiedenen 25(OH)D Klassen in den Altersgruppen 0- 2 Jahre ( $p \leq 0,01$ ) und 8- 10 Jahren ( $p \leq 0,01$ ) mit einem höheren PTH-Wert bei

niedrigeren 25(OH)D Werten. In der Gruppe der 4- 6-Jährigen fand sich allerdings kein signifikanter Unterschied ( $p=0,08$ ) (Anhang Tabelle 7.1).

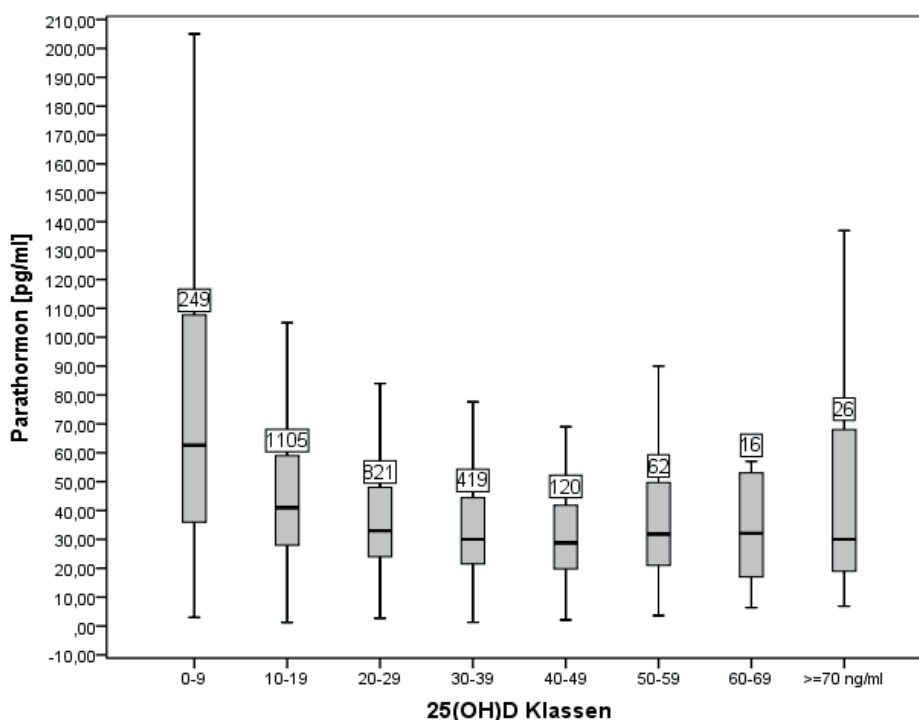


Abb. 11: PTH in Abhängigkeit der 25(OH)D Klassen

Boxplotdiagramm. Zur besseren Veranschaulichung sind Ausreißer und Extremwerte nicht dargestellt. Eingefügte Fallzahlen der jeweiligen Klasse oberhalb der Box.

### 3.3.2 1,25-Dihydroxyvitamin D

In 1918 Datensätzen erfolgte eine Bestimmung des 25(OH)D Wertes und des 1,25-Dihydroxyvitamin D Wertes. 113 Fälle (5,9 %) zeigten einen 1,25(OH)D Wert unterhalb des Referenzbereiches von 20- 60 pg/ml. Bei 1060 Fällen (55,3 %) lagen die Werte innerhalb dieses Bereiches und in 16,5 Fällen (38,8 %) darüber. Der Mittelwert lag bei 59,0 pg/ml (SD: 35,2 pg/ml). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern ( $p=0,065$ ).

Die Varianzanalyse zeigte einen signifikanten Unterschied des 1,25(OH)D Wertes in Abhängigkeit der 25(OH)D Klassen ( $p \leq 0,01$ ). Das Minimum lag bei 46,08 pg/ml (SD: 31,9 pg/ml) in der Klasse 0- 9 ng/ml 25(OH)D und das Maximum bei 103,27 pg/ml (SD: 57,9 pg/ml) in der 25(OH)D Klasse über 70 ng/ml. Innerhalb der 25(OH)D Klassen gab es einen Unterschied zwischen den Klassen 0- 9 bis 40- 49 mit einem tendenziell niedrigeren 1,25(OH)D-Wert bei niedrigen 25(OH)D-Werten und den Klassen 0- 9 bis 40-49 ng/ml gegenüber der Klasse von über 70 ng/ml, welche einen signifikant höheren 1,25(OH)D-

Wert aufwies. Betrachtet man die Altersklassen 0- 2 Jahre und 8- 10 Jahre zeigt sich, wie zuvor, ein signifikanter Unterschied in den 1,24 Dihydroxyvitamin D-Werten bezogen auf die 25(OH)D Klassen ( $p \leq 0,01$ ). Nicht bestätigt wird dies in der Klasse 4- 6 Jahre ( $p = 0,09$ ).

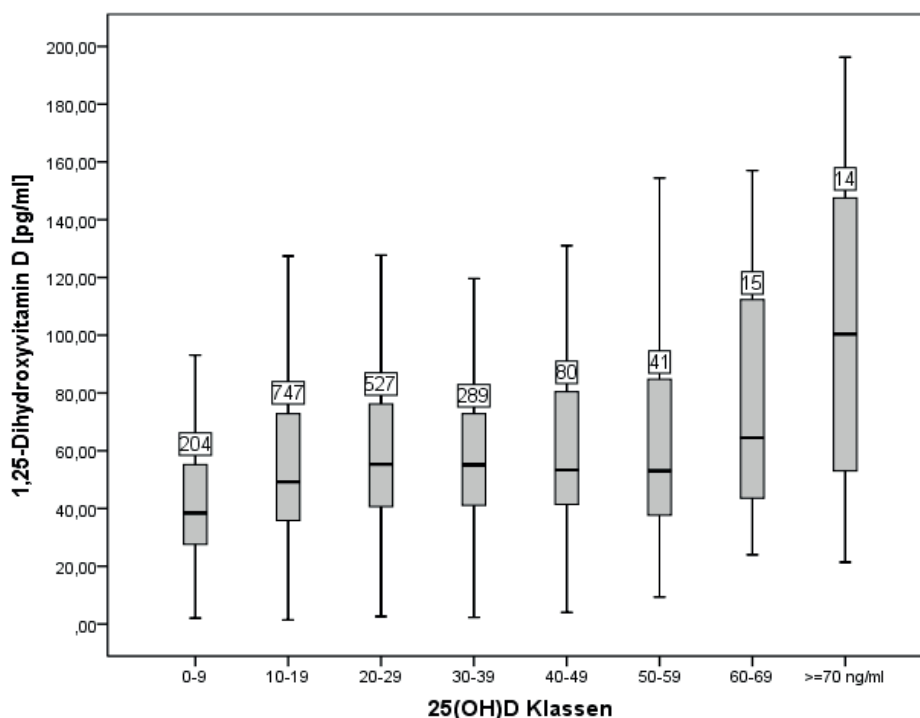


Abb. 12: 1,25(OH)D in Abhängigkeit zu den 25(OH)D Klassen

Boxplotdiagramm. Zur besseren Veranschaulichung sind Ausreißer und Extremwerte nicht dargestellt. Eingefügte Fallzahlen der jeweiligen Klasse oberhalb der Box.

### 3.3.3 Calcium

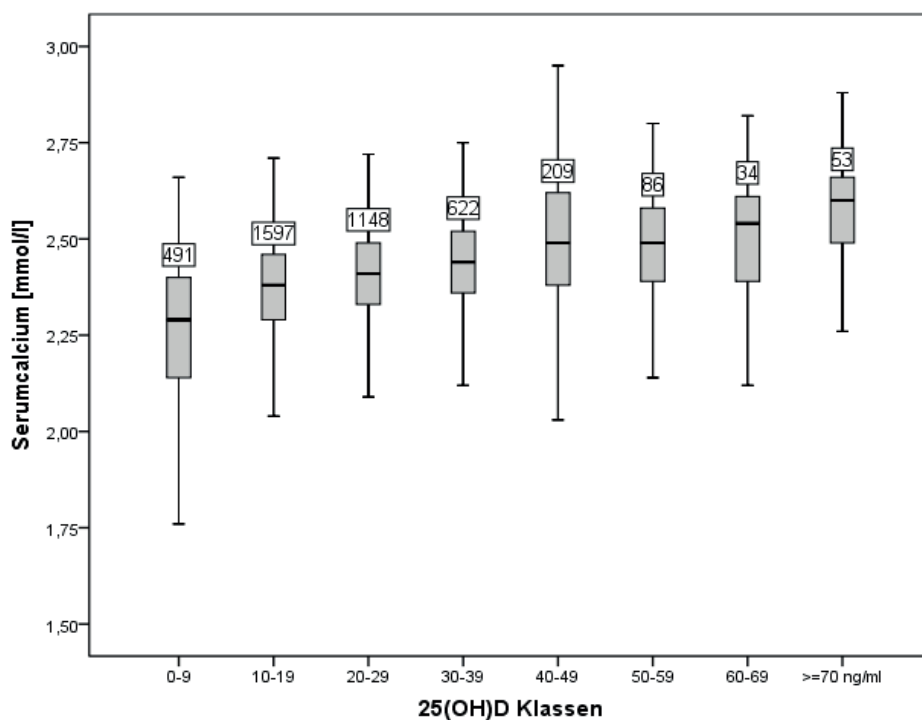
Es lagen 4240 Datensätze vor, in denen gleichzeitig eine Bestimmung von 25(OH)D Werten als auch der Calciumkonzentration im Serum erfolgte. Die geltenden Referenzbereiche und die Anzahl der Fälle, die inner- und außerhalb dieser Bereiche lagen, sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Referenzbereiche der Serumcalciumkonzentrationen

Alter	Referenzbereich	Hypocalciämie	Normal	Hypercalciämie
0-3 Monate	1,90-2,70 mmol/l	15 (14,3 %)	77 (73,3 %)	13 (12,4 %)
3 Monate- 1 Jahr	2,00-2,65 mmol/l	13 (3,7 %)	282 (79,9 %)	58 (16,4 %)
1-18 Jahre	2,10-2,60 mmol/l	209 (5,5 %)	3387 (89,6 %)	186 (4,9 %)

Der Mittelwert lag bei 2,4 mmol/l (SD: 0,31 mmol/l). Es fanden sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede ( $p=0,559$ ).

Die Varianzanalyse ergab einen signifikanten Unterschied der Serum Calciumkonzentration in Abhängigkeit von den 25(OH)D Klassen ( $p \leq 0,01$ ). Der niedrigste Calciumwert mit 2,23 mmol/l (SD: 0,28 mmol/l) wurde in der Klasse 0- 9 ng/ml erreicht, der höchste mit 2,59 mmol/l in der Klasse über 70 ng/ml 25(OH)D. Die Vitamin D Klasse 0- 9 ng/ml wies einen signifikant niedrigeren Serumcalciumwert im Vergleich zu den darauffolgenden Klassen auf ( $p \leq 0,01$ ). Der Zusammenhang dieser beiden Parameter ist in Abb. 13 dargestellt.



**Abb. 13: Serumcalcium in Abhängigkeit der 25(OH)D Klassen**

Boxplotdiagramm. Zur besseren Veranschaulichung sind Ausreißer und Extremwerte nicht dargestellt. Eingefügte Fallzahlen der jeweiligen Klasse oberhalb der Box.

Berechnungen in den Altersgruppen 0- 2 Jahre, 4- 6 Jahre und 8- 10 Jahre bestätigten die signifikanten Unterschiede der Calciumserumwerte bezogen auf die verschiedenen 25(OH)D Klassen ( $p \leq 0,01$ ).

Zusätzlich wurde in 3508 Fällen die kreatininbezogene Calciumausscheidung im Urin bestimmt. Tabelle 4 führt die geltenden Referenzbereiche und die jeweilige Anzahl der Fälle auf.

Tabelle 4: Referenzbereiche der kreatininbezogenen Calciumausscheidung

Alter	Referenzbereich	Unterhalb	Normal	Oberhalb
0-1 Jahr	85-2290 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$	39 (9,3 %)	315 (75,4 %)	64 (15,3 %)
1-2 Jahre	85-1585 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$	53 (22,2 %)	170 (71,1 %)	16 (6,7 %)
2-3 Jahre	57-1415 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$	33 (17,7 %)	136 (73,1 %)	17 (9,1 %)
3-5 Jahre	113-1160 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$	97 (29,9 %)	197 (60,8 %)	30 (9,3 %)
5-7 Jahre	28-848 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$	17 (6,0 %)	230 (81,9 %)	34 (12,1 %)
7-17 Jahre	14-492 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$	96 (4,8 %)	1553 (77,5 %)	354 (17,7 %)
$\geq 18$ Jahre	59-574 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$	7 (12,3 %)	40 (70,2 %)	10 (17,5 %)

Der Median lag bei 218  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$  (IQR: 416,92  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ ). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Geschlechtern ( $p=0,337$ ).

Die Varianzanalyse zeigte einen signifikanten Unterschied der kreatininbezogenen Calciumausscheidung zwischen den 25(OH)D Klassen ( $p \leq 0,01$ ). Innerhalb der Klassen grenzte sich die Klasse  $\geq 70$  ng/ml 25(OH)D von den Klassen 0- 9 ng/ml bis 40- 49 ng/ml mit einer höheren kreatininbezogenen Calciumausscheidung ab ( $p \leq 0,01$  bis 0,028). Die Betrachtung in den exemplarischen Altersgruppen 0- 2 Jahre ( $p=0,68$ ), 4- 6 Jahre ( $p=0,934$ ) und 8- 10 Jahre ( $p=0,29$ ) zeigt jedoch keinen signifikanten Unterschied der kreatininbezogenen Calciumausscheidung bezogen auf die 25(OH)D Klassen.

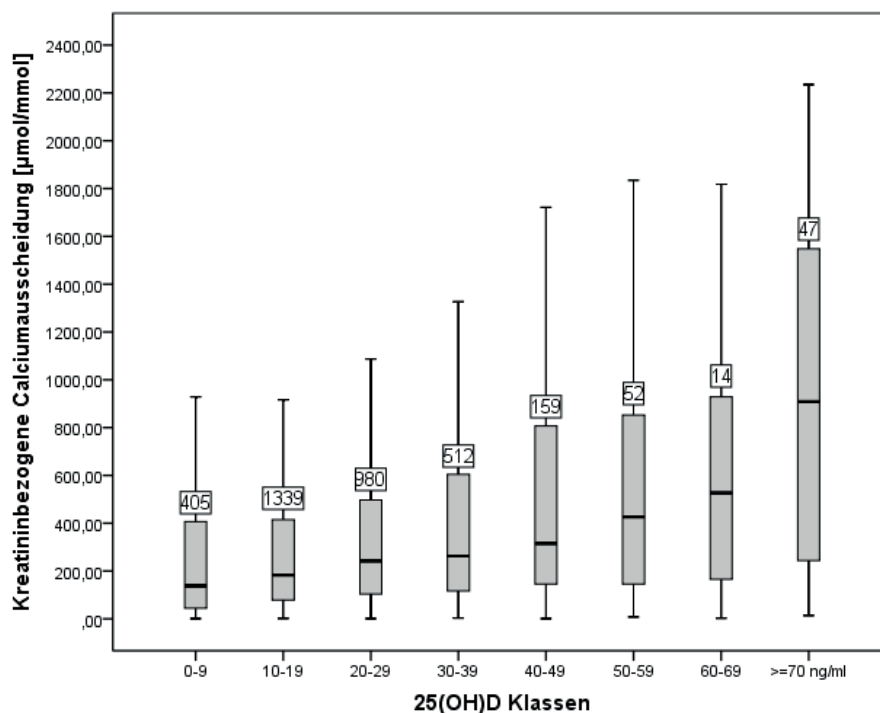


Abb. 14: Kreatininbezogene Calciumausscheidung in Abhängigkeit zu den 25(OH)D Klassen

Boxplotdiagramm. Zur besseren Veranschaulichung sind Ausreißer und Extremwerte nicht dargestellt. Eingefügte Fallzahlen der jeweiligen Klasse oberhalb der Box.

### 3.3.4 Phosphat

In 4242 Fällen wurde die Serumphosphatkonzentration bestimmt. (Tab.5)

Tabelle 5: Referenzbereiche der Serumphosphatkonzentration

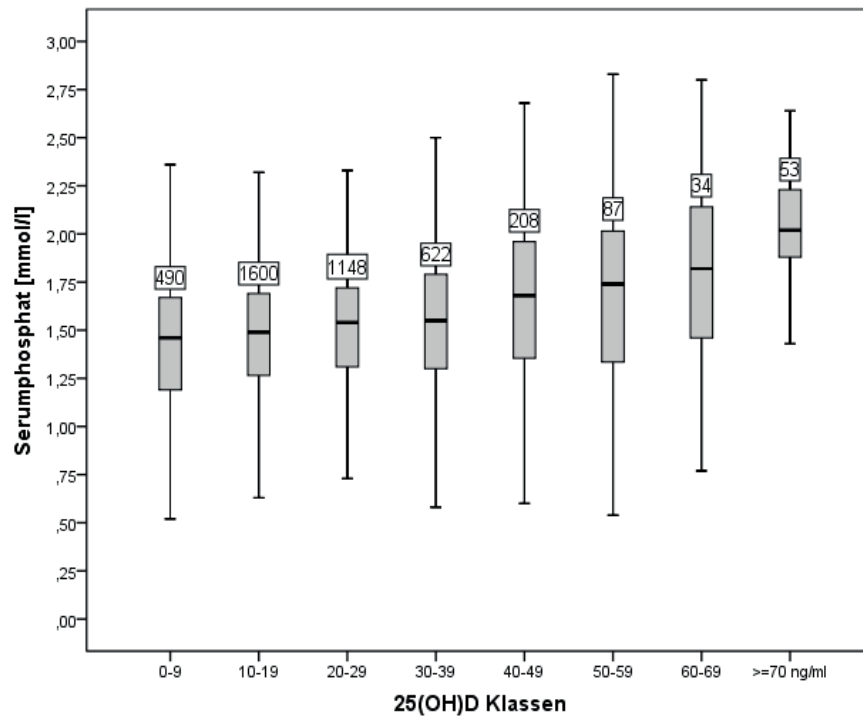
Alter	Referenzbereich	Unterhalb	Normal	Oberhalb
0-1 Jahr	1,20-2,35 mmol/l	25 (5,5 %)	367 (80,3 %)	65 (14,2 %)
1-5 Jahre	1,05-2,00 mmol/l	120 (13,6 %)	666 (75,4 %)	97 (11,0 %)
5-15 Jahre	0,90-1,75 mmol/l	108 (5,2 %)	1643 (78,6 %)	340 (16,3 %)
15-18 Jahre	0,85-1,45 mmol/l	43 (5,3 %)	526 (64,9 %)	242 (29,8 %)

Der Mittelwert lag bei 1,54 mmol/l (SD: 0,5 mmol/l). Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern ( $p \leq 0,01$ ). Im Mittel verfügten die männlichen Patienten über einen um 0,092 mmol/l höheren Serumphosphatwert.

Die Varianzanalyse zeigte einen signifikanten Unterschied des Serumphosphatwertes zwischen den 25(OH)D Klassen ( $p \leq 0,01$ ) mit einem Minimum in der Klasse 0- 9 ng/ml

und einem Maximum in der Klasse  $\geq 70$  ng/ml. Die oberste 25(OH)D-Klasse hob sich signifikant mit einem höheren Serumphosphatwert von den Klassen  $\leq 59$  ng/ml ab.

Die Berechnungen in der Altersgruppe 0- 2 Jahre zeigt ebenfalls signifikante Unterschiede mit höheren Serumphosphatwerten in den höheren 25(OH)D Klassen ( $p= 0,01$ ). Die Altersgruppen 4- 6 Jahre ( $p= 0,73$ ) und 8- 10 Jahre ( $p= 0,22$ ) zeigen jedoch keinen signifikanten Unterschied der Serumphosphatwerte bezogen auf die 25(OH)D Klassen.



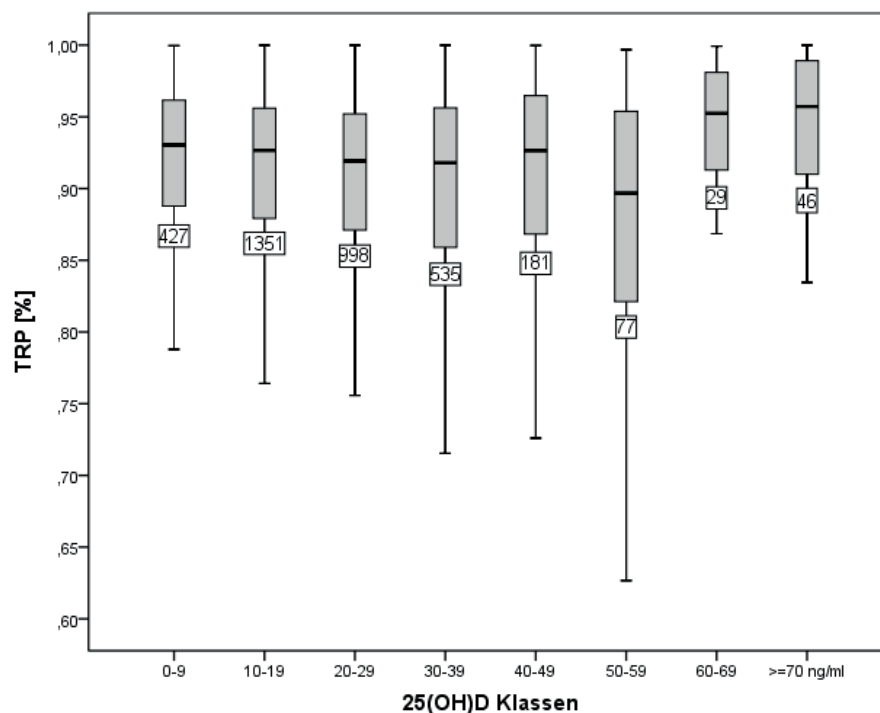
**Abb. 15: Serumphosphatkonzentration in Abhängigkeit der 25(OH)D Klassen**  
Boxplotdiagramm. Zur besseren Veranschaulichung sind Ausreißer und Extremwerte nicht dargestellt. Eingefügte Fallzahlen der jeweiligen Klasse oberhalb der Box.

TRP

Die prozentuale tubuläre Rückresorption von Phosphat wurde in 3644 Fällen bestimmt. 66,24 % der Fälle lagen innerhalb des Referenzbereiches, 20,64 % darunter und 13,11 % oberhalb des Referenzbereiches, welcher je nach Alter und Geschlecht zwischen 79,6 und 99,3 % liegt. Der Median lag bei 92,45 % (IQR: 8,26 %). Es bestand kein Unterschied zwischen den Geschlechtern ( $p=0,391$ ).

Die Varianzanalyse zeigte signifikante Unterschiede der Phosphatrückresorption zwischen den 25(OH)D Klassen auf ( $p=0,002$ ). Innerhalb der Klassen ließ sich kein Grenzwert festlegen.

In den exemplarischen Altersgruppen 0- 2 Jahre ( $p=0,15$ ), 4- 6 Jahre ( $p=0,33$ ) und 8- 10 Jahre ( $p=0,18$ ) konnte der signifikante Unterschied der Phosphatrückresorption bezogen auf die 25(OH)D Klassen nicht gezeigt werden.



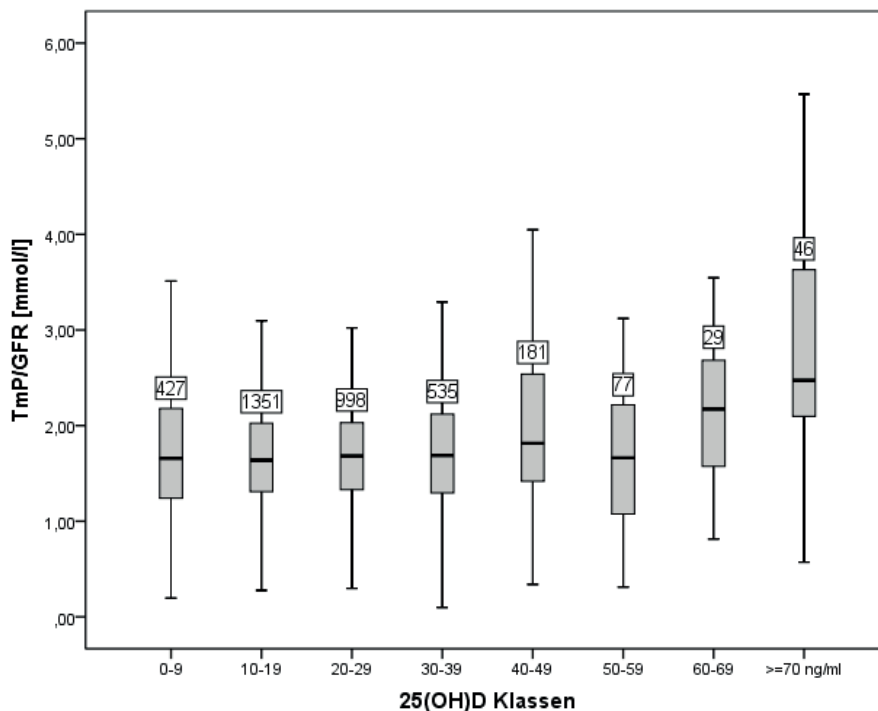
**Abb. 16: TRP in Abhängigkeit der 25(OH)D Klassen**

Boxplotdiagramm. Zur besseren Veranschaulichung sind Ausreißer und Extremwerte nicht dargestellt. Eingelegte Fallzahlen der jeweiligen Klasse oberhalb der Box.

TmP/GFR

Der Quotient aus dem tubulären Maximum der Phosphatrückresorption und der glomerulären Filtrationsrate wurde in 3644 Fällen berechnet. 61,26 % der Fälle lagen innerhalb des Referenzbereiches, 14,81 % darüber und 23,93 % der Fälle unterhalb des Referenzbereiches, welcher je nach Alter und Geschlecht zwischen 0,83 und 2,65 mmol/l liegt. Der Median lag bei 1,68 mmol/l (IQR: 0,8 mmol/l). Es bestand kein Unterschied zwischen den Geschlechtern ( $p=0,07$ ).

Die Varianzanalyse zeigte signifikante Unterschiede des TmP/GFR zwischen den 25(OH)D Klassen ( $p \leq 0,01$ ). Lediglich die Klasse  $\geq 70$  ng/ml 25(OH)D hob sich signifikant mit einem höheren TmP/GFR-Quotienten von den Klassen 0- 9 ng/ml bis 50- 59 ng/ml ab.



*Abb. 16: TmP/GFR in Abhängigkeit der 25(OH)D Klassen*

Boxplotdiagramm. Zur besseren Veranschaulichung sind Ausreißer und Extremwerte nicht dargestellt. Eingefügte Fallzahlen der jeweiligen Klasse oberhalb der Box.

Bei differenzierter Auswertung der Altersgruppen 0- 2 Jahre ( $p=0,02$ ) und 8- 10 Jahre ( $p=0,01$ ) kann der signifikante Unterschied des TmP/GFR-Quotienten in den 25(OH)D Klassen bestätigt werden, nicht jedoch in der Gruppe der 4- 6 Jährigen ( $p=0,33$ ).

### 3.3.5 Alkalische Phosphatase und Alkalische Knochenphosphatase

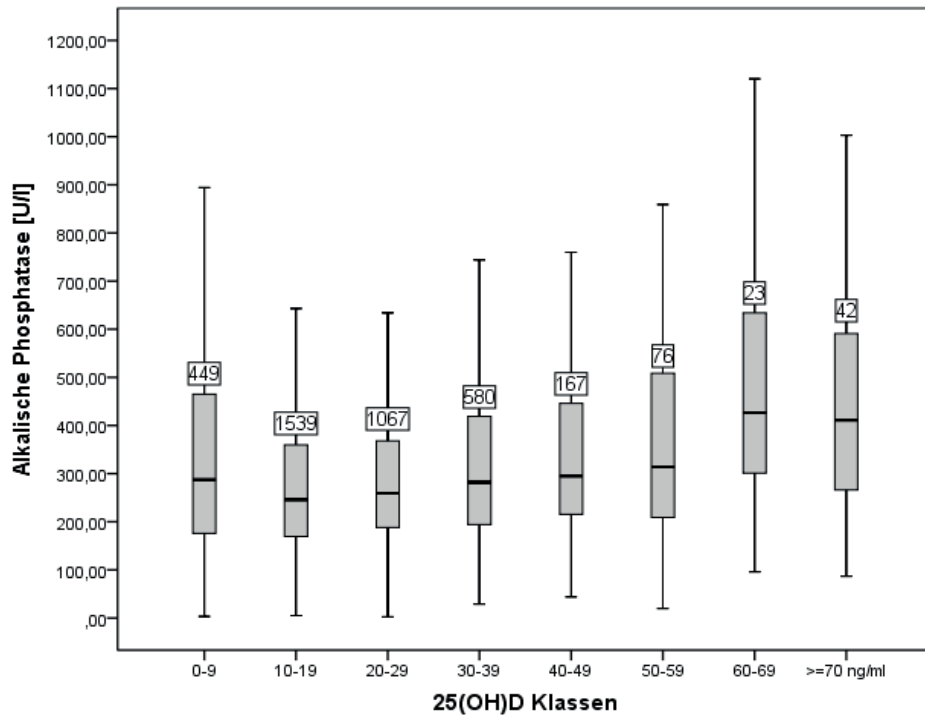
Die Alkalische Gesamtphosphatase wurde in 3.943 Fällen bestimmt. Referenzbereiche für die jeweiligen Altersgruppen und die dazugehörige Anzahl der Fälle zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: Referenzbereiche der Alkalischen Phosphatase

Alter	Referenzbereich	Unterhalb	Normal	Oberhalb
0-1. Woche	80-360 U/l	-	3 (75,0 %)	1 (25,0 %)
1. Woche - 3 Monate	90-520 U/l	-	62 (66,7 %)	31 (33,3 %)
3 Monate - 1 Jahr	100-600 U/l	4 (1,1 %)	206 (57,1 %)	151 (41,8 %)
1-2 Jahre	90-530 U/l	1 (0,3 %)	217 (72,3 %)	82 (27,3 %)
2-9 Jahre	80-450 U/l	16 (1,3 %)	996 (81,4 %)	212 (17,3 %)
10-15 Jahre, m	50-480 U/l	4 (0,5 %)	641 (85,4 %)	106 (14,1 %)
10-15 Jahre, w	40-370 U/l	-	548 (78,5 %)	150 (21,5 %)
16-18 Jahre, m	44-155 U/l	1 (0,4 %)	127 (45,0 %)	154 (54,6 %)
16-18 Jahre, w	38-145 U/l	3 (1,3 %)	170 (73,9 %)	57 (24,8 %)

Der Median lag bei 264 U/l (IQR: 209 U/l), wobei ein deutlicher Unterschied des Serumwertes zwischen den Geschlechtern ( $p \leq 0,01$ ), mit einer mittleren Differenz von 71,15 U/l zugunsten des männlichen Geschlechts, bestand

Die Varianzanalyse ergab einen signifikanten Unterschied des Alkalischen Phosphatasewertes zwischen den 25(OH)D Klassen ( $p=0,008$ ). Innerhalb der Klassen ließ sich kein signifikanter Grenzwert nachweisen.



**Abb. 17: Alkalischen Phosphatase in Abhängigkeit der 25(OH)D Klassen**

Boxplotdiagramm. Zur besseren Veranschaulichung sind Ausreißer und Extremwerte nicht dargestellt. Eingefügte Fallzahlen der jeweiligen Klasse oberhalb der Box.

In den exemplarischen Altersgruppen 0- 2 Jahre ( $p= 0,59$ ) und 8- 10 Jahre ( $p= 0,61$ ) konnte der signifikante Unterschied der Alkalischen Phosphatase bezogen auf die 25(OH)D Klassen nicht bestätigt werden. Die Gruppe der 0- 2- Jährigen wies jedoch tendenziell höhere Werte der Alkalischen Phosphatase bei niedrigeren Vitamin D Werten auf. In der Klasse der 4- 6 Jahre alten Kinder zeigte sich wiederum ein signifikanter Unterschied der Alkalischen Phosphatase-Konzentration bezogen auf die 25(OH)D Klassen ( $p= 0,007$ ).

Die Alkalische Knochenphosphatase wurde in 223 Fällen ermittelt (Tab. 7).

*Tabelle 7: Referenzbereich Alkalischen Knochenphosphatase*

Alter	Referenzbereich	Unterhalb	Normal	Oberhalb
0-1. Woche	64-288 U/l	-	-	-
1. Woche-3 Monate	72-416 U/l	-	1 (20 %)	4 (80 %)
3 Monate-1 Jahr	80-480 U/l	-	6 (17,6 %)	28 (82,4 %)
1-2 Jahre	72-424 U/l	-	7 (25,9 %)	20 (74,1 %)
2-9 Jahre	64-360 U/l	2 (2,6 %)	38 (49,4 %)	37 (48,1 %)
10-15 Jahre, m	40-384 U/l	2 (5,6 %)	22 (61,1 %)	12 (33,3 %)
10-15 Jahre, w	32-296 U/l	-	11 (42,4 %)	15 (57,7 %)
16-18 Jahre, m	35-124 U/l	1 (7,7 %)	3 (23,1 %)	9 (69,2 %)
16-18 Jahre, w	30-116 U/l	1 (20 %)	3 (60 %)	1 (20 %)

Der Median betrug 375 U/l (IQR: 491 U/l). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Geschlechtern ( $p=0,472$ ).

Die Varianzanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied des Serumwertes der Alkalischen Knochenphosphatase zwischen den 25(OH)D Klassen ( $p=0,079$ ).

Dies konnte auch in den Altersgruppen 0- 2 Jahre ( $p= 0,92$ ) und 8- 10 Jahre ( $p= 0,51$ ) bestätigt werden. Lediglich in der Altersgruppe 4- 6 Jahre konnten signifikante Unterschiede der Alkalischen Knochenphosphatase bezogen auf die 25(OH)D Klassen ( $p= 0,03$ ) nachgewiesen werden.

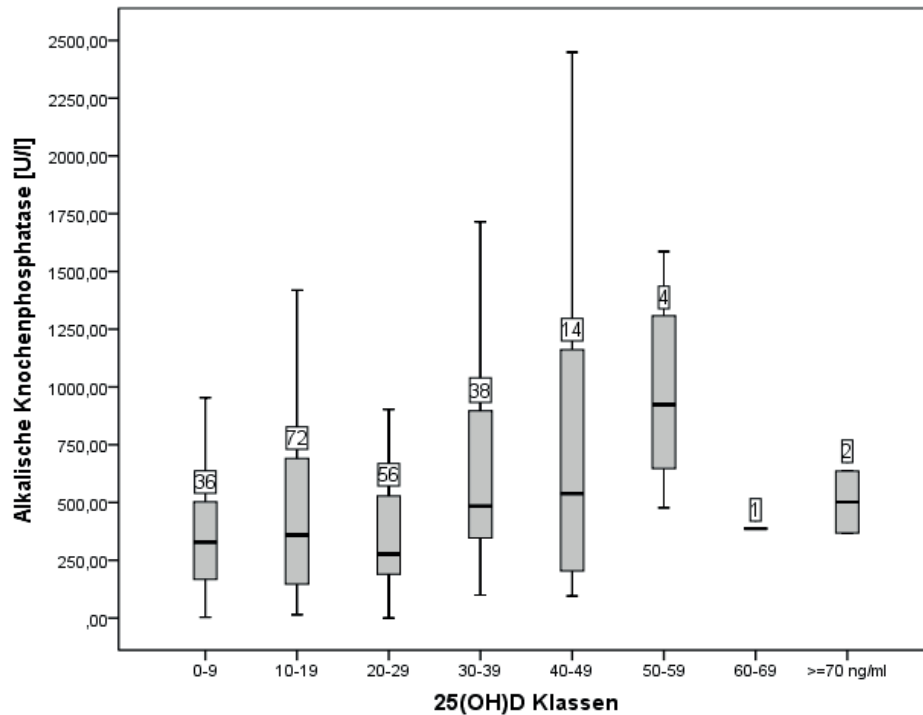


Abb. 18: Alkalische Knochenphosphatase in Abhängigkeit der 25(OH)D Klassen  
Boxplotdiagramm. Zur besseren Veranschaulichung sind Ausreißer und Extremwerte nicht dargestellt. Eingefügte Fallzahlen der jeweiligen Klasse oberhalb der Box

### 3.3.6 Deoxyipyridinolin

In 1809 Fällen wurde die kreatininbezogene Deoxyipyridinolinausscheidung bestimmt.

Tabelle 8: Referenzbereich kreatininbezogene Deoxyipyridinolinausscheidung

Alter	Referenzbereich	Niedrig	Normal	Hoch
0-6 Monate	17-95 nmol/mmol	-	89 (73,0 %)	33 (27,0 %)
6-12 Monate	14-49 nmol/mmol	1 (2,0 %)	23 (46,9 %)	25 (51,0 %)
1-6 Jahre	6-53 nmol/mmol	3 (0,6 %)	316 (61,6 %)	194 (37,8 %)
7-12 Jahre	12-51 nmol/mmol	27 (5,0 %)	438 (81,7 %)	71 (13,2 %)
13-18 Jahre	5-41 nmol/mmol	11 (1,9 %)	527 (89,5 %)	51 (8,7 %)

Der Median lag bei 28,8 nmol/mmol (IQR: 29,6 nmol/mmol). Es bestand ein signifikanter Unterschied in der kreatininbezogenen Deoxyipyridinolinausscheidung zwischen den Geschlechtern ( $p=0,042$ ). Beim männlichen Geschlecht fand sich ein im Mittel 3,47 nmol/mmol höherer Wert.

Es bestand dabei ebenfalls ein signifikanter Unterschied des kreatininbezogenen Deoxypyridinolinwertes zwischen den 25(OH)D Klassen ( $p \leq 0,01$ ). Innerhalb der Klassen bildete sich eine homogene Untergruppe zwischen den Klassen 0- 9 ng/ml bis 40- 49 ng/ml heraus, die sich durch einen deutlich niedrigeren Wert von den Klassen 50- 59 und 60- 69 ng/ml unterschied.

Berücksichtigt man den Alterseffekt, findet sich ein signifikanter Unterschied nur in der Gruppe der 8- 10 Jährigen ( $p = 0,02$ ), während die Altersgruppen 2- 4 Jahre ( $p = 0,21$ ) und 4- 6 Jahre ( $0,54$ ) keine signifikanten Unterschiede der kreatininbezogenen Deoxypyridinolinausscheidung bezogen auf die 25(OH)D Klassen zeigten.

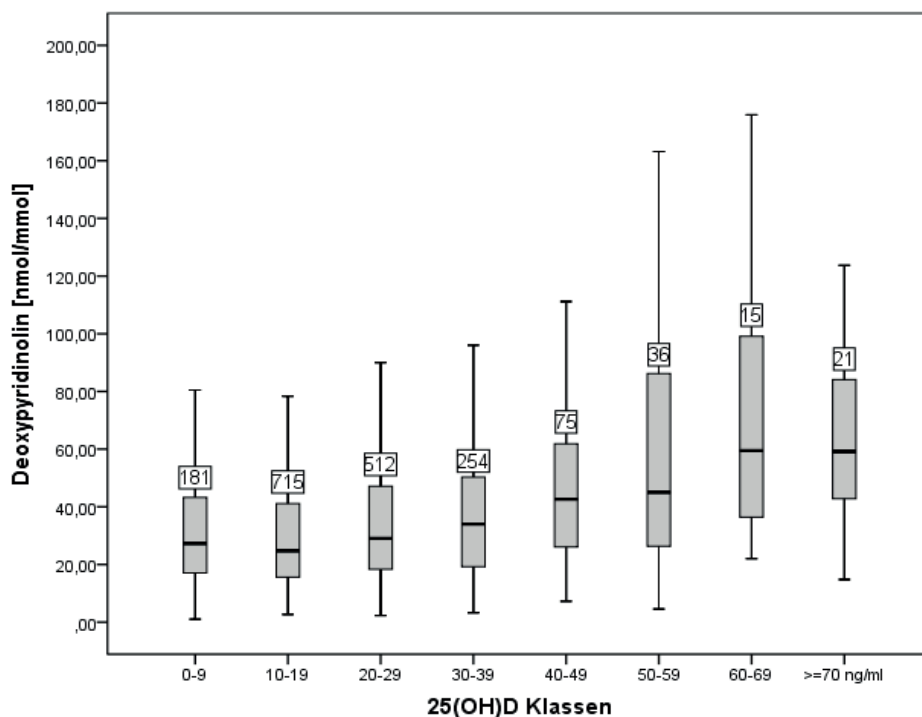


Abb. 19: Kreatininbezogene Deoxypyridinolinausscheidung in Abhängigkeit der 25(OH)D Klassen

Boxplotdiagramm. Zur besseren Veranschaulichung sind Ausreißer und Extremwerte nicht dargestellt. Eingefügte Fallzahlen der jeweiligen Klasse oberhalb der Box.

### 3.3.7 Hydroxyprolin

Die kreatininbezogene Hydroxyprolinausscheidung im Urin wurde in 447 Fällen erfasst (Tab.9).

*Tabelle 9: Referenzbereiche kreatininbezogene Hydroxyprolinausscheidung*

Alter	Referenzbereich	Unterhalb	Normal	Oberhalb
0-1 Woche	93-351 µmol/mmol	-	-	-
1. Woche-3 Monate	271-302 µmol/mmol	1 (4,0 %)	-	24 (96,0 %)
3-6 Monate	138-643 µmol/mmol	-	20 (50,0 %)	20 (50,0 %)
6 Monate-2 Jahre	85-288 µmol/mmol	2 (2,3 %)	49 (55,7 %)	37 (42,0 %)
3-6 Jahre	71-187 µmol/mmol	7 (6,0 %)	69 (59,5 %)	40 (34,5 %)
7-14 Jahre	52-138 µmol/mmol	11 (7,5 %)	80 (54,8 %)	55 (37,7 %)
15-16 Jahre, m	39-142 µmol/mmol	-	5 (71,4 %)	2 (28,6 %)
15-16 Jahre, w	22-56 µmol/mmol	-	3 (60,0 %)	2 (40,0 %)
17-18 Jahre, m	10-55 µmol/mmol	-	3 (42,9 %)	4 (57,1 %)
17-18 Jahre, w	13-34 µmol/mmol	-	4 (30,8 %)	9 (69,2 %)

Der Median lag bei 151 µmol/mmol (IQR: 201 µmol/mmol). Es gab keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern ( $p=0,474$ ). Zwischen den 25(OH)D Klassen zeigte die Varianzanalyse signifikante Unterschiede in den kreatininbezogenen Hydroxyprolinwerten ( $p=0,001$ ), allerdings ohne homogene Untergruppenbildung.

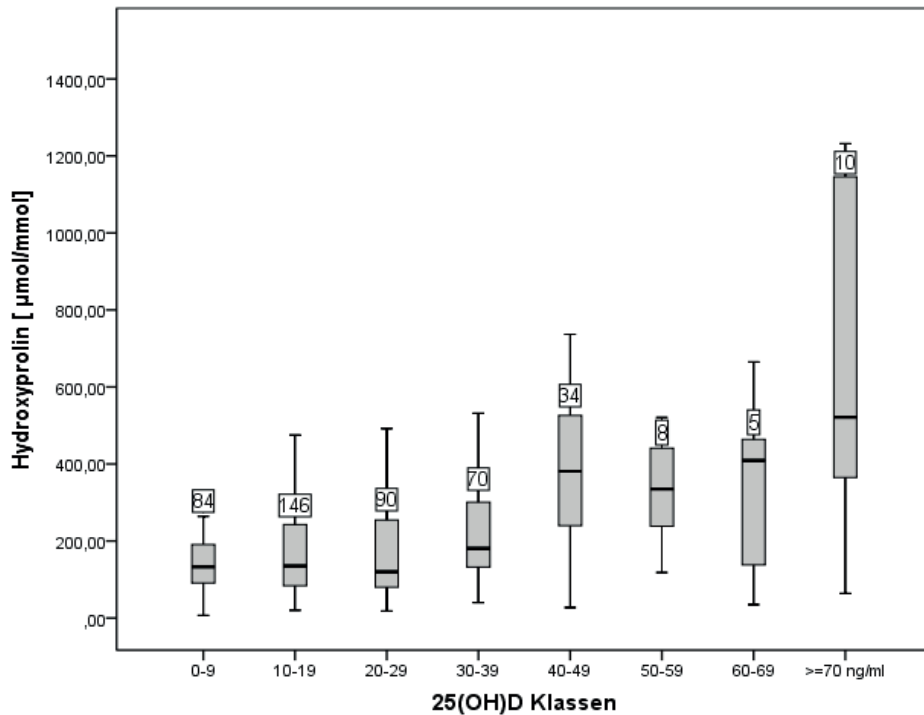


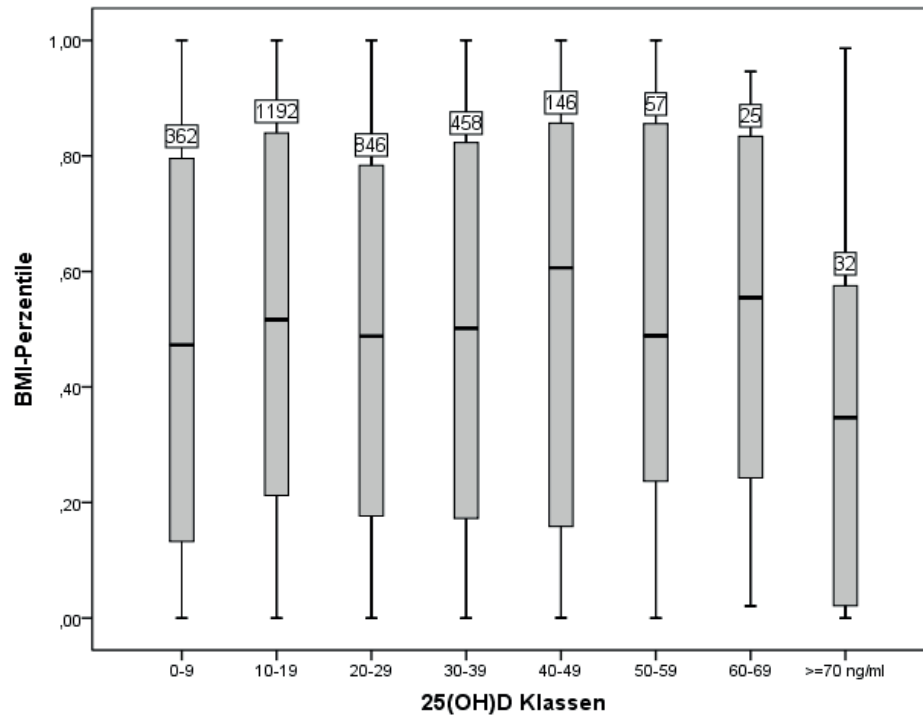
Abb. 20: Kreatininbezogene Hydroxyprolinausscheidung in Abhängigkeit der 25(OH)D Klassen. Boxplotdiagramm. Zur besseren Veranschaulichung sind Ausreißer und Extremwerte nicht dargestellt. Eingefügte Fallzahlen der jeweiligen Klasse oberhalb der Box.

Berechnungen in der Altersgruppe 0- 2 Jahre bestätigten den signifikanten Unterschied der kreatininbezogenen Hydroxyprolinausscheidung bezogen auf die 25(OH)D Klassen ( $p= 0,01$ ), während die Gruppen 4- 6 Jahre ( $p= 0,24$ ) und 8- 10 Jahre ( $p= 0,92$ ) keinen signifikanten Unterschied aufwiesen.

### 3.3.8 Body Mass Index

Aufgrund der Ungenauigkeit des BMI bei Kindern und Jugendlichen dienten die BMI-Perzentilen nach Kromeyer Hausschild der Erfassung von Über- und Untergewicht (80). Bei 3118 Fällen konnten die BMI-Perzentile berechnet werden. 2612 (83,8 %) dieser Fälle lagen zwischen der 2,5. und der 97,5. Perzentile. 277 (8,9 %) der Fälle lagen unterhalb dieses Bereiches und 229 (7,3 %) oberhalb der 97,5. Perzentile. Der Mittelwert lag auf der 49,8. Perzentile (SD: 33,5).

Die Varianzanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied der BMI-Perzentile zwischen den 25 (OH)D Klassen ( $p= 0,151$ ).



**Abb. 21: BMI-Perzentile in Abhängigkeit der 25(OH)D Klassen**

Boxplotdiagramm. Zur besseren Veranschaulichung sind Ausreißer und Extremwerte nicht dargestellt. Eingefügte Fallzahlen der jeweiligen Klasse oberhalb der Box.

## 4 Diskussion

Obwohl der Vitamin D Mangel heutzutage als eines der führenden Ernährungsdefizite bei Kindern und Jugendlichen in der westlichen Welt angesehen wird, herrscht bezüglich der genauen Definition des Mangels immer noch eine kontroverse Diskussion. Abhängig von der jeweiligen Definition ergibt sich eine große Spannbreite der Prävalenz. In Anbetracht der vielfältigen Auswirkungen eines Vitamin D Mangels, nicht nur auf die Knochengesundheit, sondern unter anderem auch auf das Immunsystem und die Entstehung von Neoplasien, wird die Bedeutung einer schnellen Konsensfindung deutlich. Eines der wesentlichen Ziele der vorliegenden Studie war die Erhebung des Vitamin D Status bei Kindern und Jugendlichen aus Norddeutschland. Auf der Grundlage der von vielen Autoren publizierten Definition eines suffizienten Vitamin D Status bei einem 25(OH)D Serumwert von  $\geq 30$  ng/ml, einer Insuffizienz bei 20- 29 ng/ml und einem Vitamin D Mangel bei  $< 20$  ng/ml (15, 16, 65), wiesen lediglich 23,2 % der Kinder und Jugendlichen der vorliegenden Studie einen ausreichenden Vitamin D Spiegel auf. Es konnte gezeigt werden, dass 23,6 % eine Vitamin D Insuffizienz und 53,2 % einen Vitamin D Mangel aufwiesen. Damit verfügt das von uns untersuchte Patientenkollektiv zwar über einen besseren Vitamin D Status als die in der KiGGS- Studie repräsentativ für Deutschland erfassten Personen, es konnte jedoch trotzdem die hohe Prävalenz des Vitamin D Mangels in Deutschland bestätigt werden. Die KiGGS-Studie stellte bei 63 % der Kinder zwischen 0 und 17 Jahren einen Vitamin D Mangel fest. Auch die mediane 25(OH)D Serumkonzentration in der vorliegenden Studie von 20,0 ng/ml (50 nmol/l) lag über dem erfassten Median der KiGGS-Studie von 16,7 ng/ml (41,8 nmol/l).

Tendenziell konnte von uns das zunehmende Alter als Risikofaktor für die Entstehung eines Vitamin D Mangels bestätigt werden. Der höchste Medianwert lag bei beiden Geschlechtern bei den unter Einjährigen. Der niedrigste Wert lag bei den 14-jährigen Jugendlichen, was in etwa den Ergebnissen der KiGGS-Studie (Mädchen 11-13 Jahren, Jungen 14-17 Jahren) entspricht und auf die reduzierten Aktivitäten im Freien im jugendlichen Alter zurückzuführen sein könnte. Hinzu kommt die hohe Wachstumsrate in der Pubertät, welche Auswirkungen auf den Vitamin D Spiegel haben könnte. Dabei sind keine Unterschiede der 25(OH)D Konzentrationen zwischen den Geschlechtern feststellbar. Dies deckt sich mit einer chinesischen Studie an 5.571 chinesischen Kindern im Alter von einem bis drei Jahren und der KiGGS-Studie, welche ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern aufzeigen konnte (125, 142). Auf

der anderen Seite fanden beispielsweise Tolppanen et al. und Karagüzel et al. heraus, dass das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für einen Vitamin D Mangel angesehen werden kann (44, 75), so dass hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Unterschiede keine einheitliche Aussage zu treffen ist.

Die im Vergleich zur KiGGS- Studie höheren Vitamin D Werte in der vorliegenden Studie lassen sich unter anderem durch die Zusammensetzung des Kollektivs erklären. Bei unserem Kollektiv handelte es sich um Patienten und Patientinnen, die aus unterschiedlichen Gründen in der Poliklinik der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Lübeck des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins untersucht wurden. Dementsprechend beinhaltete die Studie mehr chronisch kranke Kinder und Jugendliche, als in einer durchschnittlichen Stichprobe von deutschen Kindern und Jugendlichen zu erwarten wäre. Chronisch kranke Kinder haben meist eine bessere Anbindung an ihren Kinderarzt und unterlaufen häufiger eine Routineuntersuchung, so dass ggf. früher eine Vitamin D Therapie eingeleitet wird, als es bei gesunden Kindern der Fall ist. Darüber hinaus wurden in der Studie überdurchschnittlich viele Kinder im Alter von bis zu einem Jahr erfasst, was ebenfalls den durchschnittlichen Vitamin D Wert erhöht. Die allgemeine Empfehlung der Vitamin D Supplementation bei Kindern diesen Alters sorgt für suffiziente Vitamin D Werte, die diese Altersgruppe auch in anderen Studien zu der mit Vitamin D bestversorgtesten Altersgruppe macht.

Norddeutschland befindet sich mit einem Breitengrad zwischen ca. 52,3° und 54,8° Nord, in einer Region, in der durch die mangelnde Sonnenbestrahlung keine ganzjährige endogene Vitamin D Synthese ermöglicht wird (136). Auch wenn in der vorliegenden Studie die meisten 25(OH)D Bestimmungen im Juli und August erfolgten, ist eine deutliche saisonale Kurve der 25(OH)D Serumwerte im Jahresverlauf zu sehen. Das Maximum der 25(OH)D Serummittelwerte wird im August erreicht und das Minimum im Februar, wobei insgesamt im April die Anzahl der Vitamin D-defizienten Patienten am höchsten ist. Die Ergebnisse bestätigen die saisonalen Schwankungen des Vitamin D und zeigen auf, dass über das ganze Jahr hinweg ein Vitamin D Mangel vorhanden ist. Trotz vermeintlich ausreichender UVB-Strahlung von April bis September, konnte in diesen Monaten bei 73,6 % der Kinder und Jugendlichen ein unzureichender Vitamin D Wert festgestellt werden. Auch in der Studie von Kramer et al. zeigten bis zu 20 % der Probanden in Norddeutschland in den Sommermonaten Vitamin D Spiegel von unter 11 ng/ml (27,6 nmol/l) (79).

Gründe dafür könnten unter anderem die weit verbreitete Angst vor Hautkrebs und die diskrepanten Empfehlungen der Dermatologen und Kinder- und Jugendmediziner sein. Für die endogene Synthese von Vitamin D wird eine Sonnenexposition zwischen 10 und 15 Uhr empfohlen, die zu einer minimalen Hautrötung führt. Demgegenüber steht das „erhöhte Melanomrisiko, [welches] im Besonderen [mit] der Sonnenexposition in der Kindheit und Jugend verbunden“ ist, wie die AWMF in ihrer Leitlinie „Prävention von Hautkrebs“ schreibt (144). Dementsprechend empfehlen Dermatologen das konsequente Tragen eines Lichtschutzes bzw. die Vermeidung direkter UV-Strahlung zwischen 10 und 16 Uhr, um das Auftreten von malignen Melanomen zu verhindern. Der in Norddeutschland vermehrt auftretende Hauttyp II nach Fitzpatrick hat dabei ein höheres Risiko an Hautkrebs zu erkranken als die Typen III und IV. Die Eigenschutzzeit vom Hauttyp II beträgt nur 10- 20 Minuten, weshalb das Auftragen eines Lichtschutzfaktors bei längerer Exposition notwendig wird. Allerdings reicht bereits ein Lichtschutzfaktor von 15 aus, um die notwendige UVB- Bestrahlung um bis zu 99 % zu reduzieren (112). Im Hinblick auf die hohe Prävalenz des Vitamin D Mangels und die hohe endogene Synthese durch Sonnenexposition, empfiehlt Holick je nach Hauttyp und Jahreszeit eine Sonnenexposition von 5- 15 Minuten und darauffolgend das Auftragen von Sonnenschutzmitteln mit einem SPF von mindestens 15, um auf der einen Seite eine endogene Vitamin D Synthese zu ermöglichen und auf der anderen Seite die Haut vor weiterer UV-Bestrahlung zu schützen (112).

#### **4.1 Vitamin D und Knochenstoffwechselfparameter**

Vitamin D ist maßgeblich am Erhalt der Knochengesundheit beteiligt. So vertreten Barvencik und Amling die These, dass ein Vitamin D Mangel zu Knochenmineralisationsstörungen und erhöhtem Frakturrisiko führt. Dementsprechend empfehlen sie für eine optimale Knochengesundheit Vitamin D Serumwerte von über 30 ng/ml (10). Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Priemel et al., die postmortem entnommene Knochenbiopsien mit 25(OH)D Serumwerten verglichen (110). An dieser Studie wird jedoch kritisiert, dass die Untersuchung von Proben postmortem zu ungenau und die verwendeten Referenzbereiche für das Osteoidvolumen zu niedrig gewählt seien (19). Allerdings untersuchte auch Bischoff-Ferrari die Auswirkungen der Vitamin D Werte bei Erwachsenen, unter anderem auf Knochen, Muskeln und Zähne und kam zu dem ähnlichen Entschluss, dass für alle Endpunkte ein minimaler Vitamin D Wert von 25- 30 ng/ml und idealerweise von 30- 44 ng/ml empfohlen werden sollte (112). Nur eine

Minderheit der Studien hingegen beziehen die Auswirkungen des Vitamin D Mangels auf Kinder und Jugendliche mit ein.

### Parathormon

Ein Mangel an Vitamin D führt zu einem Anstieg des Parathormons und kann somit Ursache eines sekundären Hyperparathyreoidismus sein. Das Ziel zahlreicher Studien ist es, den Schwellenwert des Vitamin D zu identifizieren, an dem das PTH auf einem niedrig normalen Niveau supprimiert wird. Der Effekt von Vitamin D auf PTH wurde in zahlreichen Studien untersucht. Chapuy et al. wiesen bei Erwachsenen nach, dass das PTH auf einem Level von 36 pg/ml stabil bleibt, solange der Serumvitamin- D- Wert 31 ng/ml (78 nmol/l) oder mehr beträgt (28). In der US-amerikanischen Studie NHANES schlussfolgerten Ginde et al. nach der Untersuchung von 14.681 Patienten über 6 Jahre, dass eine maximale PTH Suppression erst bei Vitamin D Werten von über 40 ng/ml auftritt (47). Hill T.R. et al. zeigten in einer Studie an 1.015 nordirischen Jugendlichen, dass bei Mädchen ein Plateau bei einem 25(OH)D Wert von 24 ng/ml (60 nmol/l) erreicht wird, bei Jungen trat dieses Plateau nicht auf. Trotzdem zogen die Autoren die Schlussfolgerung, dass ein Vitamin D Wert von 24 ng/ml (60 nmol/l) geschlechtsneutral für die Knochengesundheit notwendig sei (58). Demgegenüber postulieren Hill K.M. et al., dass ein Wendepunkt von 25(OH)D zur maximalen PTH Suppression bei Kindern und Jugendlichen nicht geeignet sei, um eine Definition des Vitamin D Mangels zu generieren (57). Als Grund werden unter anderem die physiologischen Schwankungen des PTH während der Wachstumsphase genannt. In der vorliegenden Untersuchung konnte keine lineare Korrelation zwischen Parathormon und Vitamin D nachgewiesen werden, auch die inverse Gleichung zeigt keine klinische Relevanz. Nichtsdestotrotz zeigten die erhobenen Werte einen signifikanten mittleren Anstieg des Parathormons bei Vitamin D Werten von unter 10 ng/ml. Exemplarisch konnte dies in den Altersgruppen der 0- 2- und 8- 10- Jährigen bestätigt werden. In der Gruppe der 4- 6- jährigen Kinder kommt es ebenfalls zu einem Anstieg des PTH bei Vitamin D Werten unter 10 ng/ml, welcher jedoch nicht signifikant ist. Ein sekundärer Hyperparathyreoidismus mit einem PTH Wert von über 65 pg/ml lässt sich in jeder Vitamin D Kategorie nachweisen, allerdings mit deutlicher Zunahme bei niedrigeren Vitamin D Werten. Insgesamt wiesen 18,9 % der Parathormonbestimmungen einen sekundären Hyperparathyreoidismus auf. Von diesen sekundären Hyperparathyreoidismuspatienten haben 85,7 % einen Vitamin D Spiegel von unter 30 ng/ml. Ein Unterschied der Parathormonwerte zwischen den Geschlechtern konnte nicht nachgewiesen werden.

Ein hoher Vitamin D Wert garantiert demnach keine PTH Suppression, jedoch gilt auch umgekehrt, dass niedrige Vitamin D Werte nicht automatisch eine Erhöhung des PTH Wertes zur Folge haben. Dies lässt sich am ehesten durch den Einfluss der Calciumaufnahme erklären. Eine zu niedrige Calciumaufnahme führt auch bei ausreichenden Vitamin D Werten zu einer Erhöhung des PTH und kann umgekehrt bei einem niedrigen Vitamin D Status das PTH weiterhin supprimieren. Zu dieser Schlussfolgerung kamen auch Atapattu et al. bei ihrer Studie an 214 Kindern zwischen 0 und 19 Jahren, wonach für die Betrachtung eines optimalen Vitamin D Wertes das Hinzuziehen der Calciumwerte zusätzlich zum PTH notwendig sei (6). Bei dem Versuch den 25(OH)D Wert zu identifizieren, an dem der Umbau des Knochenstoffwechsels im Blut sichtbar wird, konnte gezeigt werden, dass bei 25(OH)D Werten von ca. 13,6 ng/ml (34 nmol/l) der Umschlagspunkt der Regressionsgerade liegt, an dem die PTH Werte signifikant ansteigen (6). Demzufolge bestätigen sie die Definition der „Pediatric Endocrine Society“, wonach ein Vitamin D Mangel bei einem Serumwert von unter 15 ng/ml (37,5 nmol/l) vorliegt und eine Insuffizienz bei einem Wert von unter 20 ng/ml (50 nmol/l). Noch niedriger fallen die Ergebnisse von Wu et al. aus. Diese Autoren zeigten bei 222 chinesischen Jugendlichen zwischen 12 und 15 Jahren, dass bei Mädchen 25(OH)D Serumwerte von 8- 14,8 ng/ml (20- 37 nmol/l) und bei Jungen von 13,2- 15,6 ng/ml (33- 39 nmol/l) notwendig seien, um positive Effekte auf BMD, PTH und TRAP5b (tartratresistente saure Phosphatase 5b) zu erzielen (140).

Demgegenüber steht die randomisierte Studie von Lewis et al., die bei 9- 13- jährigen Kindern zeigte, dass nach 12 Wochen Vitamin D Gabe bis hin zu 4000 IU/d weder ein hemmender Effekt des 25(OH)D auf iPTH noch eine Verbesserung der Calcium Absorption nachzuweisen war (85).

### Calcium

Ca. 5,6 % der in der vorliegenden Studie untersuchten Kinder und Jugendlichen zeigten insgesamt eine Hypocalciämie. Sowohl die Serumcalciumwerte als auch die kreatininbezogene Calciumausscheidung im Urin zeigten wie erwartet niedrigere Werte bei niedrigeren Vitamin D Spiegel. Bei der Serumcalciumkonzentration kann dies aufgrund der Untersuchung an exemplarischen Altersgruppen über alle Altersgruppen hinweg angenommen werden. Die Calciumausscheidung hingegen zeigte keinen signifikanten altersabhängigen Unterschied in Bezug auf Vitamin D. Insgesamt waren die Serumcalciumwerte unter einem 25(OH)D Wert von 10 ng/ml signifikant niedriger als bei höheren Vitamin D Spiegel. Calcitriol steigert die Calciumabsorption im Darm, weshalb

ein Mangel an Vitamin D zwangsläufig zu niedrigeren Resorptionsraten und dadurch zu Hypocalcämien führt. Letztere wiederum werden durch die gesteigerte PTH-Ausschüttung versucht auszugleichen, welche die tubuläre Reabsorption von Calcium steigert und somit die Ausscheidung verringert.

In der Literatur findet sich die Studie von Roizen et al., nach der viele Kinder mit einem 25(OH)D Wert zwischen 20- 30 ng/ml eine milde Hypocalciämie zeigen, so dass in dieser Studie von einem ausreichenden Vitamin D Status ab einem Wert von 30 ng/ml ausgegangen wird (115). Allerdings führen DeLucia et al. auf, dass auch Kinder mit 25(OH)D Werten über 20 ng/ml Anzeichen einer Rachitis zeigen, welche die Autoren auf einen unzureichenden Calcium-Status zurückführen (36). Wichtig erscheint diesen Studien zufolge eine ausreichenden Calciumaufnahme durch eine angepasste Ernährung.

### Phosphat

Ein Mangel an Vitamin D führt weiter zu einer verminderten Phosphatresorption im Darm. Das konsekutiv gesteigerte Parathormon bewirkt in der Niere eine Förderung der Phosphatausscheidung, um das Gleichgewicht zwischen Calcium und Phosphat aufrecht zu erhalten. Beide Auswirkungen sind an dem von uns untersuchten Patientenkollektiv zu erkennen. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Serumphosphatwerte zwischen den einzelnen Vitamin D Kategorien signifikant unterscheiden, wobei insgesamt 7 % der Fälle eine Hypophosphatämie aufwiesen. Die tubuläre Rückresorption von Phosphat war in 20,6 % der Fälle reduziert und auch die Nierenschwelle für Phosphat war bei 23,93 % der Kinder und Jugendlichen insgesamt erniedrigt, was auf eine adäquate Reaktion auf die verminderten Vitamin D Werte hinweist. Bezüglich der Altersverteilung konnten diese Ergebnisse in der Gruppe der 0- 2- Jährigen bestätigt werden, während die beiden anderen Gruppen keine signifikante Tendenz aufwiesen. Dies ist vermutlich durch die kleinere Fallzahl, der in diesen Altersgruppen erfassten Kinder, zu erklären. Allerdings wird auch bei der Betrachtung der Phosphatspiegel deutlich, dass niedrigere Vitamin D Werte nicht unmittelbar zu laborchemisch sichtbaren Auswirkungen im Phosphatsystem führen.

### Alkalische Phosphatase, Deoxypyridinolin, Hydroxyprolin

Bezüglich der Ergebnisse der Alkalischen Phosphatase, des Deoxypyridinolins und des Hydroxyprolins wäre theoretisch ein Anstieg der Parameter mit Abnahme der Vitamin D Werte zu erwarten gewesen. Die genannten Laborparameter geben Rückschlüsse auf

gesteigerte Umbauvorgänge im Knochen, die bei einem mangelnden Vitamin D Status meist auftreten (74, 138). Der Grund für die unerwarteten, im Rahmen dieser Studie erhobenen, Ergebnisse könnte die breite Altersspanne des zu untersuchenden Kollektivs sein, welche unterschiedliche Referenzwerte aufweisen. In den Untersuchungen an den beispielhaften Altersgruppen konnte dies bestätigt werden. Wird nur die Gruppe der 0-2-jährigen Kindern betrachtet, ist ein tendenziell höherer Wert der Alkalischen Phosphatase und Hydroxyprolin bei niedrigen Vitamin D Werten zu erkennen, während dies in den beiden anderen Altersgruppen nicht der Fall war. Kritisch zu betrachten sind dabei allerdings auch die unterschiedlichen Fallzahlen, welche in den Gruppen der 2-4- und 8-10-Jährigen deutlich niedriger ausfallen als in der Gruppe der 0-2-jährigen Kinder.

Eine Studie an 301 gesunden jugendlichen Mädchen aus China zeigte einen signifikant niedrigeren Wert der Alkalischen Phosphatase und der kreatininbezogenen Deoxypyridinolinausscheidung bei Mädchen mit adäquatem Vitamin D Spiegel ( $> 20$  ng/ml) als in der Gruppe der Vitamin D Mangel Patienten (43). Allerdings bestätigten auch andere Studien keinen Anstieg der Alkalischen Phosphatase bei Vitamin D Mangel (123).

Die Ergebnisse zeigen, wie es auch bereits Heald et al. in der Literatur beschrieben (53), dass insgesamt bei niedrigen Vitamin D Serumwerten, die Werte für PTH, Calcium, Phosphat, AP und DPD im normalen Referenzbereich liegen können und demzufolge eine Messung dieser Knochenstoffwechselfparameter alleine keinen Rückschluss auf den Vitamin D Status des Patienten zulässt.

#### 1,25 Dihydroxyvitamin D

Die Ergebnisse der Calcitriolbestimmungen zeigten eine Abnahme der Serumkonzentrationen bei fallenden 25(OH)D Werten. Zum einen könnte dies durch die niedrigere Menge der zur Hydroxylierung zur Verfügung stehenden Calcidiols erklärbar sein, zum anderen ist die Calcitriolsynthese zu einem Teil auch unabhängig von den 25(OH)D Serumwerten. Die Calcitriolwerte können bei Vitamin D Mangel somit auch normal oder erhöht ausfallen, da das steigende PTH die Hydroxylierung zu Calcitriol stimuliert, um die Serumcalciumwerte aufrecht zu erhalten. Insgesamt lagen bei 5,9 % der untersuchten Fälle die Calcitriolwerte unterhalb des Referenzbereiches und bei 38,8 % darüber. In den beispielhaften Altersgruppen betrachtet, konnte keine eindeutige Abnahme der Calcitriolwerte bei fallenden Vitamin D Werten beobachtet werden, was an der niedrigeren Fallzahl der Stichproben liegen könnte.

### Body mass Index

In der Literatur lassen sich kontroverse Meinungen bezüglich einer Korrelation zwischen Vitamin D und dem BMI finden, wobei Übergewicht tendenziell als Risikofaktor für einen Vitamin D Mangel angesehen wird. Während einige Studien bei pädiatrischen Patienten ein höheres Risiko für Vitamin D Mangel mit zunehmendem Übergewicht, möglicherweise durch Einlagerung ins Fettgewebe, assoziieren (52, 114, 128), konnten zum Beispiel Aypak et al. diese Assoziation nicht direkt nachweisen (7). Auch in der vorliegenden Untersuchung konnte keine Korrelation des Vitamin D Wertes mit einem Über- oder Untergewicht der Patienten gefunden werden.

### Kritische Diskussion

Die zunehmende Diskussion um den Vitamin D Status in den vergangenen Jahren hat dazu geführt, dass derzeit zahlreiche Methoden der 25(OH)D Messung auf dem Markt erhältlich sind. Dabei bestehen große Unterschiede in den gemessenen Werten zwischen den Laboren und den verwendeten Assays. Roth et al. verglichen sieben 25(OH)D Messmethoden und konnten zeigen, dass die von IDS-RIA gemessenen Werte, verglichen mit der Referenzmethode (liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)) im Durchschnitt niedriger ausfallen (117). Deutlich wird die Notwendigkeit eines internationalen Standards herausgestellt, um die gemessenen Vitamin D Werte vergleichen zu können, denn die steigende Anzahl von automatisierten, weniger genauen Verfahren, führt zu einer Überbewertung des Vitamin D Mangels (19).

Bei der KiGGS-Studie erfolgte die 25(OH)D Messung durch einen quantitativen manuellen Enzymimmunoassay und hauptsächlich durch einen automatisierten Lumineszenz-Immunoassay von DiaSorin (Liaison) (125). Ein Vergleich zwischen IDS-RIA und DiaSorin Liaison von Barake et al. ergab einen im Durchschnitt um 5 ng/ml niedrigeren 25(OH)D Wert von Messungen durch DiaSorin im Gegensatz zur Messung von IDS (9). Demzufolge ist ein exakter Vergleich zwischen den erhobenen Ergebnissen und zum Beispiel der KiGGS-Studie nicht möglich.

Darüber hinaus muss auch die Messwertgenauigkeit in die Beurteilung des Laborparameters mit einbezogen werden. Bei der verwendeten Messmethode von IDS wird eine Messwertgenauigkeit von 8,1 % angegeben. Dementsprechend ergibt sich für den gemessenen Median von 20,0 ng/ml ein tatsächlicher Wert zwischen 18,38 ng/ml und 21,62 ng/ml. Es ist daher generell in Frage zu stellen, ob der Beginn einer Therapie von nur einem bestimmten Laborwert abhängig gemacht werden sollte.

Einen Vergleich zwischen einzelnen Studien vorzunehmen ist nicht nur hinsichtlich der verwendeten Messmethode schwierig, sondern auch durch die Varietät im Alter und die Ethnizität der Patienten erschwert. Eine allgemeingültige klinische Schlussfolgerung zu treffen wird somit erschwert.

Ein wesentlicher Kritikpunkt der vorgelegten Arbeit ist das retrospektive Design dieser Studie. Ein weiteres Problem lag darin, dass viele Datensätze nicht vollständig waren, ebenso fehlte die einheitliche Bestimmung der Laborparameter, um Fehlermöglichkeiten zu minimieren.

Im Rahmen dieser Studie lagen keine Informationen über die Calcium- und Vitamin D Aufnahme der Patienten sowie deren Ethnizität vor, welche den Vitamin D Status beeinflussen können. Da es sich um Patienten der Unikinderklinik handelt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass Kinder mit Krankheiten in die Studie mit aufgenommen wurden, welche den Vitamin D-Calcium-Stoffwechsel beeinflussen und die in der Datenbank nicht als solche gekennzeichnet worden sind. Aufgrund der großen Fallzahl kann allerdings vermutet werden, dass das Kollektiv der hier untersuchten Patienten auch dem typischen Kollektiv an deutschen Kinderkliniken entspricht.

Um dieses Thema in Zukunft sinnvoll zu analysieren, sind weitere randomisiert kontrollierte Studien notwendig, die das gleiche Messsystem für Vitamin D benutzen. Weiterhin sollte die Knochenmineralisierungsdichte als Parameter der Knochengesundheit untersucht werden, da diese für die Beurteilung des Knochens besser geeignet scheint als PTH (112). Eine prospektive Studie mit Supplementation von Vitamin D defizienten Kindern und Jugendlichen könnte genauere Erkenntnisse darüber geben, welcher Vitamin D Wert aus labormedizinischer Betrachtung der Knochenstoffwechselfparameter als optimal angesehen werden kann.

#### **4.2 Schlussfolgerung**

Ziel dieser Studie war nicht nur die epidemiologische Erfassung des Vitamin D Status bei Kindern und Jugendlichen in Norddeutschland, sondern vor allem auch die Dokumentation der klinischen Relevanz eines Vitamin D Mangels.

Sicher ist, dass Vitamin D für die Knochengesundheit wichtig ist und dass niedrige Vitamin D Werte mit Knochenerkrankungen einhergehen. Immer noch ungeklärt ist aber die Grenze ab der ein Vitamin D Wert behandlungsbedürftig ist. Ein Vitamin D Mangel geht meist ohne jegliche akute Symptomatik einher, weshalb die alleinige Behandlung

eines Laborwertes aus klinischer Sicht zunächst unnötig erscheint. Allerdings kann ein optimaler Vitamin D Wert Kinder dabei unterstützen, ihre optimale Körpergröße und Knochenmineralisierungsdichte zu erreichen. Hinzu kommen die zahlreichen extraskelettalen Effekte, die Grundlage weiterer Diskussionen sind (62).

Trotz der vergleichsweise großen Zahl der in dieser Studie aufgenommenen Patienten kann die entscheidende Frage, ab wann ein Vitamin D Mangel als relevant einzustufen ist, nicht eindeutig beantwortet werden. Es konnte kein konkreter Vitamin D Wert ermittelt werden, ab dem ein Anstieg des PTH beobachtet werden kann. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen signifikante Auswirkungen auf PTH und Calcium bei Vitamin D Werten von unter 10 ng/ml, so dass ab diesem Wert von einem schweren Vitamin D Mangel auszugehen ist. Diesbezüglich deckt sich die Schlussfolgerung mit den Empfehlungen der Ernährungskommission der ESPGHAN, in denen auch ein 25(OH)D Wert von 10 ng/ml als schwerer Vitamin D Mangel bezeichnet wird (21). Allerdings zeigen zahlreiche andere Studien bereits negative Auswirkungen auf die Knochengesundheit bei Vitamin D Werten von 20 ng/ml, so dass darüber diskutiert werden muss, ob bei Vitamin D Werten in diesem Bereich bereits mit einer Therapie begonnen werden sollte.

Das wesentliche Ergebnis der vorliegenden Studie ist jedoch die ungenügende Vitamin D Versorgung bei Kindern und Jugendlichen in Norddeutschland und die Bestätigung der Notwendigkeit eines einheitlichen Konsens.

Ob grundsätzlich eine Bestimmung der Vitamin D Spiegel erforderlich ist oder ob eine generelle Vitamin D-Supplementierung sinnvoll ist, wird in der Literatur widersprüchlich diskutiert (50, 87).

Grundsätzlich sollte die Bedeutung einer ausgewogenen Ernährung, mit guter Vitamin D- und ausreichender Calciumversorgung, hervorgehoben werden. Eine Expertengruppe, die sich 2013 zusammenfand, empfiehlt eine grundsätzliche Vitamin D Substitution beginnend in den ersten Lebenstagen bis zum 18. Lebensjahr (25). Eine generelle Vitamin D Substitution zumindest in den Wintermonaten, vor allem bei Jugendlichen, oder eine Erweiterung der Supplementierung von Vitamin D in Lebensmitteln sollte zumindest in Erwägung gezogen werden.

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden die epidemiologischen Daten des Vitamin D Status und die Auswirkungen der 25(OH)D Serumwerte auf Parameter des Knochenstoffwechsels bei 3.993 Kindern und Jugendlichen zwischen 0 und 18 Jahren aus Norddeutschland untersucht. Ein wesentliches Problem dabei ist, dass bislang ein Vitamin D Mangel in der Literatur vor allem bei Kindern und Jugendlichen nicht exakt definiert ist. Das Ziel der vorgelegten Arbeit war die Erfassung eines Vitamin D Mangels und dessen klinische Bedeutung. Hierzu wurde retrospektiv die Kalziumstoffwechselfdatenbank für Kinder und Jugendliche aus den Jahren 1995 bis 10/2012 der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Lübeck des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein ausgewertet. Unter der Annahme der bereits veröffentlichten Definitionen eines Vitamin D Mangels von  $< 20$  ng/ml, einer Insuffizienz von 20- 29 ng/ml und eines suffizienten Vitamin D Status ab 30 ng/ml, zeigten im vorliegenden Patientenkollektiv 53,2 % einen Mangel, 23,6 % eine Insuffizienz und 23,2 % einen ausreichenden Vitamin D Serumwert. Dabei konnte ein Vitamin D Mangel im gesamten Jahresverlauf, aber vorzugsweise im April, beobachtet werden. Besonders betroffen waren die 14-jährigen Jugendlichen, während die höchsten Vitamin D Werte bei den unter Einjährigen zu finden waren. Des Weiteren wurde deutlich, dass mit Abnahme der Vitamin D Serumwerte die Serumwerte für Calcium, Phosphat, 1,25 Dihydroxyvitamin D und Kreatinin fallen, während das PTH ansteigt. Allerdings können die Knochenstoffwechselfparameter auch normal ausfallen, so dass sie alleine keinen Rückschluss auf den Vitamin D Status des Patienten geben. Es konnte kein hinreichend exakter Vitamin D Wert definiert werden, bei dem Auswirkungen auf die untersuchten Knochenstoffwechselfparameter zu erwarten sind. Deutlich ist jedoch eine signifikante Erhöhung des PTH und Erniedrigung des Calciums bei 25(OH)D von 10 ng/ml und niedriger, so dass dieser Wert als schwerer Vitamin D Mangel angesehen werden kann. Diesbezüglich werden weitere prospektive Studien nötig sein, die zusätzlich die BMD als genaueren Wert der Knochengesundheit mit einbeziehen.

Insgesamt bestätigen diese Ergebnisse die bisherigen Erkenntnisse über die hohe Prävalenz des Vitamin D Mangels, weshalb eine allgemeine Supplementierung mit Vitamin D vor allem in den Wintermonaten diskutiert werden sollte.

## 6 Literaturverzeichnis

1. **Adams JS, Hewison M.** Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 471–478, 2010.
2. **Akkermans MD, van der Horst-Graat JM, Eussen SRBM, van Goudoever JB, Brus F.** Iron and Vitamin D Deficiency in Healthy Young Children in Western-Europe Despite Current Nutritional Recommendations. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* ( October 19, 2015). doi: 10.1097/MPG.0000000000001015.
3. **Amini Z, Bryant S, Smith C, Singh R, Kumar S.** Is the serum vitamin d-parathyroid hormone relationship influenced by obesity in children? *Horm Res Pædiatrics* 80: 252–256, 2013.
4. **Andersen S, Jakobsen A, Rex HL, Lynggaard F, Kleist I-L, Kern P, Laurberg P.** Vitamin D status in Greenland – dermal and dietary donations. *Int J Circumpolar Health* 72, 2013.
5. **Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP.** Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 5387–5391, 2004.
6. **Atapattu N, Shaw N, Högler W.** Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in the search for a biochemical definition of vitamin D deficiency in children. *Pediatr Res* 74: 552–556, 2013.
7. **Aypak C, Türedi O, Yüce A.** The association of vitamin D status with cardiometabolic risk factors, obesity and puberty in children. *Eur. J. Pediatr.* ( October 17, 2013). doi: 10.1007/s00431-013-2177-2.
8. **Balasubramanian S, Dhanalakshmi K, Amperayani S.** Vitamin d deficiency in childhood-a review of current guidelines on diagnosis and management. *Indian Pediatr* 50: 669–675, 2013.
9. **Barake M, Daher RT, Salti I, Cortas NK, Al-Shaar L, Habib RH, Fuleihan GE-H.** 25-Hydroxyvitamin D Assay Variations and Impact on Clinical Decision Making. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 835–843, 2012.
10. **Barvencik F, Amling M.** [Vitamin D metabolism of the bone]. *Orthop* 44: 686–694, 2015.
11. **Berestovskaia VS, Laricheva ES, Khekhlina IV.** [The off-season vitamin D3 deficiency of in children and adolescents of Moscow]. *Klin Lab Diagn* : 5–7, 2012.
12. **Bikle DD.** Extraskeletal actions of vitamin D: Extraskeletal actions of vitamin D. *Ann N Y Acad Sci* 1376: 29–52, 2016.
13. **Bikle DD, Gee E, Halloran B, Kowalski MA, Ryzen E, Haddad JG.** Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab* 63: 954–959, 1986.

14. **Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B.** Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 84: 18–28, 2006.
15. **Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC.** Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 21: 1121–1132, 2010.
16. **Bordelon P, Ghetu MV, Langan RC.** Recognition and management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician* 80: 841–846, 2009.
17. **Borzutzky A, Camargo CA Jr.** Role of vitamin D in the pathogenesis and treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol* 9: 751–760, 2013.
18. **Böttcher AK.** Die Geschichte der Rachitis und ihrer Therapie. Med. Diss. Köln: 2003.
19. **Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, Boonen S, Mathieu C, Vanderschueren D, Lips P.** Optimal vitamin d status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab* 98: E1283-1304, 2013.
20. **Boyce BF, Xing L.** Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys* 473: 139–146, 2008.
21. **Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, Hojsak I, Mihatsch W, Molgaard C, Shamir R, Turck D, van Goudoever J, ESPGHAN Committee on Nutrition.** Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 56: 692–701, 2013.
22. **Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton J, Hebert SC.** Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 366: 575–580, 1993.
23. **Brown J, Ignatius A, Amling M, Barvencik F.** New perspectives on vitamin D sources in Germany based on a novel mathematical bottom-up model of 25(OH)D serum concentrations. *Eur J Nutr* 52: 1733–1742, 2013.
24. **Bruhn HD, Junker R, Schäfer H, Schreiber S.** *LaborMedizin-Indikationen, Methodik und Laborwerte-Pathophysiologie und Klinik*. 3. Kiel: Schattauer S.204-206, 2011.
25. **Camargo CA, Fanos M, Shaw NJ, Vierucci F, Boot AM, Weber G, Czech-Kowalska J, Holick MF, Saggese G, Mallet E.** Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. [Online]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25833762>.
26. **Carter GD.** Accuracy of 25-hydroxyvitamin D assays: confronting the issues. *Curr Drug Targets* 12: 19–28, 2011.
27. **Cashman KD, Hill TR, Cotter AA, Boreham CA, Dubitzky W, Murray L, Strain J, Flynn A, Robson PJ, Wallace JM, Kiely M.** Low vitamin D status adversely affects bone health parameters in adolescents. *Am J Clin Nutr* 87: 1039–1044, 2008.
28. **Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ.** Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int J*

- Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 7: 439–443, 1997.
29. **Cheng S, Tylavsky F, Kröger H, Kärkkäinen M, Lyytikäinen A, Koistinen A, Mahonen A, Alen M, Halleen J, Väänänen K, Lamberg-Allardt C.** Association of low 25-hydroxyvitamin D concentrations with elevated parathyroid hormone concentrations and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls. *Am J Clin Nutr* 78: 485–492, 2003.
  30. **Chesney RW.** Theobald palm and his remarkable observation: how the sunshine vitamin came to be recognized. *Nutrients* 4: 42–51, 2012.
  31. **Christakos S, Dhawan P, Benn B, Porta A, Hediger M, Oh GT, Jeung E-B, Zhong Y, Ajibade D, Dhawan K, Joshi S.** Vitamin D: molecular mechanism of action. *Ann N Y Acad Sci* 1116: 340–348, 2007.
  32. **Christesen HT, Falkenberg T, Lamont RF, Jørgensen JS.** The impact of vitamin D on pregnancy: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 91: 1357–1367, 2012.
  33. **Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF.** Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet* 1: 74–76, 1982.
  34. **Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, Atkinson S, Ward L, Moher D, Hanley D, Fang M, Yazdi F, Garritty C, Sampson M, Barrowman N, Tsertsvadze A, Mamaladze V.** Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Reporttechnology Assess* : 1–235, 2007.
  35. **DeLuca HF.** Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 80: 1689S–96S, 2004.
  36. **DeLucia MC, Mitnick ME, Carpenter TO.** Nutritional rickets with normal circulating 25-hydroxyvitamin D: a call for reexamining the role of dietary calcium intake in North American infants. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3539–3545, 2003.
  37. **Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE).** *Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr Vitamin D.* 1., 4. korrigierter Nachdruck. Bonn: Neuer Umschau Buchverlag, 2012.
  38. **Dong Y, Pollock N, Stallmann-Jorgensen IS, Gutin B, Lan L, Chen TC, Keeton D, Petty K, Holick MF, Zhu H.** Low 25-Hydroxyvitamin D Levels in Adolescents: Race, Season, Adiposity, Physical Activity, and Fitness. *Pediatrics* 125: 1104–1111, 2010.
  39. **Dörner K, Deufel T, Dörner R, Haschke-Becher E, Heppner HJ, Kiehntopf M, Klingmüller D, Löffler H, Lütjohann D, Madlener K, Pötzsch B, Sommer R.** *Klinische Chemie und Hämatologie.* 7th ed. Kiel: Thieme S. 460-476, 2009.
  40. **Dyson A, Pizzutto SJ, Maclennan C, Stone M, Chang AB.** The prevalence of vitamin D deficiency in children in the Northern Territory. *J. Paediatr. Child Health* (October 22, 2013). doi: 10.1111/jpc.12413.

41. **Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo, Dietel M, Suttrop N, Zeitz M.** *Harrisons Innere Medizin*. 17th ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag, 2009.
42. **Feldman D, J Malloy P.** Mutations in the vitamin D receptor and hereditary vitamin D-resistant rickets. *BoneKEy Rep* 3, 2014.
43. **Foo LH, Zhang Q, Zhu K, Ma G, Hu X, Greenfield H, Fraser DR.** Low Vitamin D Status Has an Adverse Influence on Bone Mass, Bone Turnover, and Muscle Strength in Chinese Adolescent Girls. *J Nutr* 139: 1002–1007, 2009.
44. **Fraser WD, Fraser A, Lawlor DA, Tolppanen A-M.** Risk factors for variation in 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and D<sub>2</sub> concentrations and vitamin D deficiency in children. [Online]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22278429>.
45. **Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Goral J, Krupa B, Syrenicz J, Walczak M, Syrenicz A.** Serum 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) in obese adolescents. *Endokrynol Pol* 62: 506–11, 2011.
46. **Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC.** Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann Epidemiol* 19: 468–483, 2009.
47. **Ginde AA, Wolfe P, Camargo CA Jr, Schwartz RS.** Defining vitamin D status by secondary hyperparathyroidism in the U.S. population. *J Endocrinol Invest* 35: 42–48, 2012.
48. **González-Gross M, Valtueña J, Breidenassel C, Moreno LA, Ferrari M, Kersting M, De Henauw S, Gottrand F, Azzini E, Widhalm K, Kafatos A, Manios Y, Stehle P, HELENA Study Group.** Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. *Br J Nutr* 107: 755–764, 2012.
49. **Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, May J, Sinclair L, Vasquez A, Cox JE.** Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2716–2721, 2008.
50. **Granado-Lorencio F, Blanco-Navarro I, Pérez-Sacristán B.** Criteria of adequacy for vitamin D testing and prevalence of deficiency in clinical practice. 54: 791–798, [date unknown].
51. **Green RJ, Samy G, Miqdady MS, El-Hodhod M, Akinyinka OO, Saleh G, Haddad J, Alsaedi SA, Mersal AY, Edris A, Salah M.** Vitamin D deficiency and insufficiency in Africa and the Middle East, despite year-round sunny days. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskde* 105: 603–605, 2015.
52. **Gutiérrez-Medina S, Gavela-Pérez T, Domínguez-Garrido MN, Blanco-Rodríguez M, Garcés C, Rovira A, Soriano-Guillén L.** [High prevalence of vitamin D deficiency among spanish obese children and adolescents.]. *An. Pediatr. Barc. Spain* 2003 (October 24, 2013). doi: 10.1016/j.anpedi.2013.06.032.
53. **Heald AH, Anderson SG, Scargill JJ, Short AD, Holland D, Livingston M, Fryer AA, Donn RP.** Measuring vitamin D levels: surrogates are insufficient. *Int J Clin Pract* 69: 131–135, 2015.

54. **Heimbeck I, Wjst M, Apfelbacher CJ.** Low vitamin D serum level is inversely associated with eczema in children and adolescents in Germany. *Allergy* 68: 906–910, 2013.
55. **Helou M, Ning Y, Yang S, Irvine P, Bachmann LM, Godder K, Massey G.** Vitamin D Deficiency in Children With Cancer. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* ( July 3, 2013). doi: 10.1097/MPH.0b013e31829f3754.
56. **Hewison M, Burke F, Evans KN, Lammas DA, Sansom DM, Liu P, Modlin RL, Adams JS.** Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 103: 316–321, 2007.
57. **Hill KM, McCabe GP, McCabe LD, Gordon CM, Abrams SA, Weaver CM.** An inflection point of serum 25-hydroxyvitamin D for maximal suppression of parathyroid hormone is not evident from multi-site pooled data in children and adolescents. *J Nutr* 140: 1983–1988, 2010.
58. **Hill TR, Cotter AA, Mitchell S, Boreham CA, Dubitzky W, Murray L, Strain JJ, Flynn A, Robson PJ, Wallace JMW, Kiely M, Cashman KD.** Vitamin D status and parathyroid hormone relationship in adolescents and its association with bone health parameters: analysis of the Northern Ireland Young Heart's Project. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 21: 695–700, 2010.
59. **Hintzpeter B, Mensink GBM, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave C.** Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr* 62: 1079–1089, 2008.
60. **Hintzpeter B, Scheidt-Nave C, Müller MJ, Schenk L, Mensink GBM.** Higher Prevalence of Vitamin D Deficiency Is Associated with Immigrant Background among Children and Adolescents in Germany. *J Nutr* 138: 1482–1490, 2008.
61. **Holick MF.** Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 79: 362–371, 2004.
62. **Holick MF.** Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 116: 2062–2072, 2006.
63. **Holick MF.** Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357: 266–281, 2007.
64. **Holick MF.** Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. *Ann Epidemiol* 19: 73–78, 2009.
65. **Holick MF.** The D-lightful vitamin D for child health. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 36: 9S–19S, 2012.
66. **Holick MF.** Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum Dis Clin North Am* 38: 141–160, 2012.
67. **Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM, Endocrine Society.** Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 1911–1930, 2011.

68. **Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E.** Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 22 Suppl 2: V28-33, 2007.
69. **Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, Holick SA, Potts JT Jr, Anderson RR, Blank IH, Parrish JA, Elias P.** Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science* 210: 203–205, 1980.
70. **Hosseini-Nezhad A, Holick MF.** Vitamin d for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc Mayo Clin* 88: 720–755, 2013.
71. **Hyppönen E.** Vitamin D and increasing incidence of type 1 diabetes-evidence for an association? *Diabetes Obes Metab* 12: 737–743, 2010.
72. **Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin M-R, Virtanen SM.** Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *The Lancet* 358: 1500–1503, 2001.
73. **Janner M, Ballinari P, Mullis PE, Flück CE.** High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *Swiss Med Wkly* 140: w13091, 2010.
74. **Jones G, Dwyer T, Hynes KL, Parameswaran V, Greenaway TM.** Vitamin D insufficiency in adolescent males in Southern Tasmania: prevalence, determinants, and relationship to bone turnover markers. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 16: 636–641, 2005.
75. **Karagüzel G, Dilber B, Çan G, Ökten A, Değer O, Holick MF.** Seasonal vitamin D status of healthy schoolchildren and predictors of low vitamin D status. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 58: 654–660, 2014.
76. **Khosla S.** Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 142: 5050–5055, 2001.
77. **Korchia G, Amitai Y, Moshe G, Korchia L, Tenenbaum A, Rosenblum J, Schechter A.** Vitamin D deficiency in children in Jerusalem: the need for updating the recommendation for supplementation. *Isr Med Assoc J IMAJ* 15: 333–338, 2013.
78. **Koven NS, Cadden MH, Murali S, Ross MK.** Vitamin d and long-term memory in multiple sclerosis. *Cogn Behav Neurol Off J Soc Behav Cogn Neurol* 26: 155–160, 2013.
79. **Kramer J, Diehl A, Lehnert H.** [Epidemiological study on the dimension of vitamin D deficiency in North Germany]. *Dtsch Med Wochenschr* 139: 470–475, 2014.
80. **Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, Hippel A von, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen H-U, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J.** Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd* 149: 807–818, 2001.
81. **Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML.** Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics* 124: e362-370, 2009.

82. **Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF.** Vitamin D Deficiency in a Healthy Group of Mothers and Newborn Infants. *Clin Pediatr (Phila)* 46: 42–44, 2007.
83. **Lehmann U, Hirche F, Stangl GI, Hinz K, Westphal S, Dierkes J.** Bioavailability of vitamin D(2) and D(3) in healthy volunteers, a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 4339–4345, 2013.
84. **Lehtonen-Veromaa MKM, Möttönen TT, Nuotio IO, Irjala KMA, Leino AE, Viikari JSA.** Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. *Am J Clin Nutr* 76: 1446–1453, 2002.
85. **Lewis RD, Laing EM, Hill Gallant KM, Hall DB, McCabe GP, Hausman DB, Martin BR, Warden SJ, Peacock M, Weaver CM.** A randomized trial of vitamin D<sub>3</sub> supplementation in children: dose-response effects on vitamin D metabolites and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 4816–4825, 2013.
86. **Liao E.** FGF23 associated bone diseases. *Front Med* 7: 65–80, 2013.
87. **Lichtenstein A, Lichtenstein A.** Vitamin D: enough already? *Rev Assoc Médica Bras* 61: 291–292, 2015.
88. **Linseisen J, Bechthold A, Bischoff-Ferrari HA, Hintzpeter B, Leschik-Bonnet E, Reichrath J, Stehle P, Volkert D, Wolfram G, Zittermann A.** Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.: 2011.
89. **Lu H-K, Zhang Z, Ke Y-H, He J-W, Fu W-Z, Zhang C-Q, Zhang Z-L.** High prevalence of vitamin D insufficiency in China: relationship with the levels of parathyroid hormone and markers of bone turnover. *PLoS One* 7: e47264, 2012.
90. **MacLaughlin JA, Anderson RR, Holick MF.** Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D<sub>3</sub> and its photoisomers in human skin. *Science* 216: 1001–1003, 1982.
91. **Malloy PJ.** The Vitamin D Receptor and the Syndrome of Hereditary 1,25-Dihydroxyvitamin D-Resistant Rickets. *Endocr Rev* 20: 156–188, 1999.
92. **Malloy PJ, Zhou Y, Wang J, Hiort O, Feldman D.** Hereditary vitamin D-resistant rickets (HVDRR) owing to a heterozygous mutation in the vitamin D receptor. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 26: 2710–2718, 2011.
93. **Melamed ML, Thadhani RI.** Vitamin D therapy in chronic kidney disease and end stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 7: 358–365, 2012.
94. **Mensink GBM, Heseke H, Richter A, Stahl A, Vohmann C, Fischer J, Kohler S, Six J.** Ernährungsstudie als KIGGS-Modul (EsKiMo). Bundesministerium für ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz, Robert Koch Institut, Universität Paderborn: 2007.
95. **Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M, Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society.** Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 122: 398–417, 2008.

96. **Muhairi SJ, Mehairi AE, Khouri AA, Naqbi MM, Maskari FA, Al Kaabi J, Al Dhaheri AS, Nagelkerke N, Shah SM.** Vitamin D deficiency among healthy adolescents in Al Ain, United Arab Emirates. *BMC Public Health* 13: 33, 2013.
97. **Muhe L, Lulseged S, Mason KE, Simoes EA.** Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet* 349: 1801–1804, 1997.
98. **Nagpal S.** Noncalcemic Actions of Vitamin D Receptor Ligands. *Endocr Rev* 26: 662–687, 2005.
99. **Nair R, Maseeh A.** Vitamin D: The “sunshine” vitamin. *J Pharmacol Pharmacother* 3: 118–126, 2012.
100. **Need AG, Morris HA, Horowitz M, Nordin C.** Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr* 58: 882–885, 1993.
101. **Nnoaham KE, Clarke A.** Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 37: 113–119, 2008.
102. **Nowak R, Szota J, Mazurek U.** Vitamin D receptor gene (VDR) transcripts in bone, cartilage, muscles and blood and microarray analysis of vitamin D responsive genes expression in paravertebral muscles of juvenile and adolescent idiopathic scoliosis patients. *BMC Musculoskelet Disord* 13: 259, 2012.
103. **O'Donnell S, Cranney A, Horsley T, Weiler HA, Atkinson SA, Hanley DA, Ooi DS, Ward L, Barrowman N, Fang M, Sampson M, Tsertsvadze A, Yazdi F.** Efficacy of food fortification on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations: systematic review. *Am J Clin Nutr* 88: 1528–1534, 2008.
104. **Outila TA, Kärkkäinen MU, Lamberg-Allardt CJ.** Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. *Am J Clin Nutr* 74: 206–210, 2001.
105. **Ozkan B, Hatun S, Bereket A.** Vitamin D intoxication. *Turk J Pediatr* 54: 93–98, 2012.
106. **Petersen RA, Dalskov S-M, Sørensen LB, Hjorth MF, Andersen R, Tetens I, Krarup H, Ritz C, Astrup A, Michaelsen KF, Mølgaard C, Damsgaard CT.** Vitamin D status is associated with cardiometabolic markers in 8-11-year-old children, independently of body fat and physical activity. *Br. J. Nutr.* ( September 18, 2015). doi: 10.1017/S0007114515003372.
107. **Pilz S, Gaksch M, O'Hartaigh B, Tomaschitz A, März W.** The role of vitamin D deficiency in cardiovascular disease: where do we stand in 2013? *Arch. Toxicol.* ( October 31, 2013). doi: 10.1007/s00204-013-1152-z.
108. **Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, Dębski R, Decsi T, Dobrzańska A, Franek E, Głuszko P, Grant WB, Holick MF, Yankovskaya L, Konstantynowicz J, Książyk JB, Książczowska-Orłowska K, Lewiński A, Litwin M, Lohner S, Lorenc RS, Łukaszewicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Milewicz A, Misiorowski W, Nowicki M, Povoroznyuk V, Rozentryt P, Rudenka E, Shoenfeld Y, Socha P,**

- Solnica B, Szalecki M, Tałała M, Varbiro S, Żmijewski MA.** Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 64: 319–327, 2013.
109. **Powe CE, Evans MK, Wenger J, Zonderman AB, Berg AH, Nalls M, Tamez H, Zhang D, Bhan I, Karumanchi SA, Powe NR, Thadhani R.** Vitamin D–Binding Protein and Vitamin D Status of Black Americans and White Americans. *N Engl J Med* 369: 1991–2000, 2013.
110. **Priemel M, von Domarus C, Klatter TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, Proksch N, Pastor F, Netter C, Streichert T, Püschel K, Amling M.** Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 25: 305–312, 2010.
111. **Rajakumar K.** Vitamin D, Cod-Liver Oil, Sunlight, and Rickets: A Historical Perspective. *Pediatrics* 112: e132–e135, 2003.
112. **Reichrath J.** *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer*. 2. New York (u.a.): Springer, 2014.
113. **Renz-Polster H, Krautzig S, Brüning A, Preuss R, Wellhoener P.** *Basislehrbuch Innere Medizin*. 4th ed. Vogt: Urban & Fischer, 2008.
114. **Robinson C, Chiang M, Thompson SN, Sondike SB.** Occurrence of vitamin D deficiency in pediatric patients at high risk in West Virginia. *South Med J* 105: 504–507, 2012.
115. **Roizen JD, Shah V, Levine MA, Carlow DC.** Determination of reference intervals for serum total calcium in the vitamin D-replete pediatric population. *J Clin Endocrinol Metab* 98: E1946–1950, 2013.
116. **Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA.** The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 53–58, 2011.
117. **Roth HJ, Schmidt-Gayk H, Weber H, Niederau C.** Accuracy and clinical implications of seven 25-hydroxyvitamin D methods compared with liquid chromatography-tandem mass spectrometry as a reference. *Ann Clin Biochem* 45: 153–159, 2008.
118. **Sai AJ, Walters RW, Fang X, Gallagher JC.** Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health. *J Clin Endocrinol Metab* 96: E436–446, 2011.
119. **Schober-Halstenberg H-J.** Vitamin D-Status [25(OH)D<sub>3</sub>] und Mortalität von Hämodialysepatienten. Med. Diss. Berlin: 2010.
120. **Science M, Maguire JL, Russell ML, Smieja M, Walter SD, Loeb M.** Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 57: 392–397, 2013.

121. **Seibel MJ.** Biochemical Markers of Bone Turnover Part I: Biochemistry and Variability. *Clin Biochem Rev Aust Assoc Clin Biochem* 26: 97–122, 2005.
122. **Shah D, Gupta P.** Vitamin D Deficiency: Is The Pandemic for Real? *Indian J Community Med Off Publ Indian Assoc Prev Soc Med* 40: 215–217, 2015.
123. **Shaheen S, Barakzai Q, Noor SS.** Serum alkaline phosphatase screening for vitamin D deficiency states. [Online]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22747860>.
124. **Stránský M, Rysavá L.** Nutrition as prevention and treatment of osteoporosis. *Physiol Res Acad Sci Bohemoslov* 58 Suppl 1: S7–S11, 2009.
125. **Thierfelder W, Dortschy R, Hintzpeter B, Kahl H, Scheidt-Nave C, Robert Koch-Institut.** *Biochemische Messparameter im Kinder- und Jugengesundheitssurvey (KiGGS)*. Berlin: Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz, Springer Verlag, 2007.
126. **Tiosano D, Hadad S, Chen Z, Nemirovsky A, Gepstein V, Militianu D, Weisman Y, Abrams SA.** Calcium absorption, kinetics, bone density, and bone structure in patients with hereditary vitamin D-resistant rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 3701–3709, 2011.
127. **Tiosano D, Wildbaum G, Gepstein V, Verbitsky O, Weisman Y, Karin N, Eztioni A.** The Role of Vitamin D Receptor in Innate and Adaptive Immunity: A Study in Hereditary Vitamin D–Resistant Rickets Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 1685–1693, 2013.
128. **Torun E, Gönüllü E, Ozgen IT, Cindemir E, Oktem F.** Vitamin d deficiency and insufficiency in obese children and adolescents and its relationship with insulin resistance. *Int J Endocrinol* 2013: 631845, 2013.
129. **Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R.** Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 68: 854–858, 1998.
130. **Vatanparast H, Nisbet C, Gushulak B.** Vitamin D insufficiency and bone mineral status in a population of newcomer children in Canada. *Nutrients* 5: 1561–1572, 2013.
131. **Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD, Drugs, and Therapeutics Committee of The Pediatric Endocrine Society.** Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 1132–1141, 2014.
132. **Wabitsch PDM, Koletzko B, Moß A.** Vitamin-D-Versorgung im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 159: 766–774, 2011.
133. **Wacker M, Holick MF.** Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 5: 111–148, 2013.
134. **Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition.**

- Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 122: 1142–1152, 2008.
135. **Wagner CL, Hulseley TC, Fanning D, Ebeling M, Hollis BW.** High-dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: a 6-month follow-up pilot study. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med* 1: 59–70, 2006.
  136. **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* 67: 373–378, 1988.
  137. **Weisman Y, Bawnik JC, Eisenberg Z, Spierer Z.** Vitamin D metabolites in human milk. *J Pediatr* 100: 745–748, 1982.
  138. **Winzenberg T, Jones G.** Vitamin D and bone health in childhood and adolescence. *Calcif Tissue Int* 92: 140–150, 2013.
  139. **Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF.** Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 72: 690–693, 2000.
  140. **Wu F, Laslett LL, Zhang Q.** Threshold effects of vitamin D status on bone health in Chinese adolescents with low calcium intake. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (October 14, 2015). doi: 10.1210/jc.2015-2849.
  141. **Zhang J, Chalmers MJ, Stayrook KR, Burris LL, Wang Y, Busby SA, Pascal BD, Garcia-Ordonez RD, Bruning JB, Istrate MA, Kojetin DJ, Dodge JA, Burris TP, Griffin PR.** DNA binding alters coactivator interaction surfaces of the intact VDR–RXR complex. *Nat Struct Mol Biol* 18: 556–563, 2011.
  142. **Zhao X, Xiao J, Liao X, Cai L, Xu F, Chen D, Xiang J, Fang R.** Vitamin D Status among Young Children Aged 1-3 Years: A Cross-Sectional Study in Wuxi, China. *PLoS One* 10: e0141595, 2015.
  143. AWMF: S1-Leitlinie "Vitamin-D-Mangel-Rachitis", 03/2016  
[[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/174-007l\\_S1\\_Vitamin-D-Mangel\\_Rachitis\\_2016-04.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-007l_S1_Vitamin-D-Mangel_Rachitis_2016-04.pdf)]. [02.01.2017].
  144. AWMF: S3-Leitlinie "Prävention von Hautkrebs", 04/2014  
[[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-052OLk\\_Pr%C3%A4vention\\_von\\_Hautkrebs\\_2014-04.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-052OLk_Pr%C3%A4vention_von_Hautkrebs_2014-04.pdf)]. [02.01.2017].

## 7 Anhang

### 7.1 Parathormon

25(OH) D Klassen in ng/ml	Parathormon in pg/ml		Parathormon in pg/ml		Parathormon in pg/ml	
	0-2 Jahre		4-6 Jahre		8-10 Jahre	
	N	Mittelwert	N	Mittelwert	N	Mittelwert
0-9	20	164,58	15	49,62	26	90,03
10-19	71	106,53	101	46,28	75	49,21
20-29	99	49,29	71	46,37	100	40,69
30-39	78	37,32	34	52,73	38	37,27
40-49	36	27,86	13	66,30	14	37,20
50-59	27	38,86	6	65,75	2	36,15
60-69	11	26,98	2	178,25	0	-
>= 70	23	40,07	1	136,90	0	-
Gesamt	365	60,05	243	50,43	255	47,49

### 7.2 Dihydroxyvitamin D

25(OH) D Klassen in ng/ml	1,25 Dihydroxyvitamin D in pg/ml		1,25 Dihydroxyvitamin D in pg/ml		1,25 Dihydroxyvitamin D in pg/ml	
	0-2 Jahre		4-6 Jahre		8-10 Jahre	
	N	Mittelwert	N	Mittelwert	N	Mittelwert
0-9	20	71,24	12	42,41	20	37,69
10-19	51	105,05	71	54,14	49	43,76
20-29	65	78,31	34	46,44	70	59,30
30-39	63	72,60	30	50,56	24	54,23
40-49	25	82,71	9	49,28	5	60,54
50-59	17	86,94	5	46,96	0	-
60-69	11	79,14	0	-	1	41,00
>= 70	11	120,92	1	32,70	0	-
Gesamt	263	84,39	162	50,37	169	51,45

### 7.3 Serumcalcium

25(OH) D Klassen in ng/ml	Serumcalcium in mmol/l		Serumcalcium in mmol/l		Serumcalcium in mmol/l	
	0-2 Jahre		4-6 Jahre		8-10 Jahre	
	N	Mittelwert	N	Mittelwert	N	Mittelwert
0-9	41	2,19	35	2,29	43	2,28
10-19	160	2,34	138	2,37	114	2,36
20-29	174	2,46	99	2,41	127	2,37
30-39	173	2,51	53	2,42	50	2,41
40-49	96	2,55	13	2,42	16	2,48
50-59	46	2,52	6	2,46	2	2,38
60-69	23	2,54	2	2,45	1	2,27
>= 70	46	2,63	1	2,28	1	2,16
Gesamt	759	2,47	347	2,38	354	2,37

### 7.4 Kreatininbezogene Calciumausscheidung

25(OH) D Klassen in ng/ml	Kreatininbezogene Calcium- ausscheidung in $\mu\text{mol}/\text{mmol}$		Kreatininbezogene Calcium- ausscheidung in $\mu\text{mol}/\text{mmol}$		Kreatininbezogene Calcium- ausscheidung in $\mu\text{mol}/\text{mmol}$	
	0-2 Jahre		4-6 Jahre		8-10 Jahre	
	N	Mittelwert	N	Mittelwert	N	Mittelwert
0-9	33	585,87	35	439,67	40	664,07
10-19	142	1088,74	121	436,77	101	380,75
20-29	150	2614,91	93	385,46	116	420,65
30-39	151	1705,05	47	384,54	37	397,23
40-49	81	1013,98	10	371,10	13	295,18
50-59	40	2215,95	7	296,03	2	187,17
60-69	18	874,65	2	20,50	1	447,12
>= 70	42	1830,99	1	31,53	1	74,59
Gesamt	657	1057,73	316	405,11	311	428,44

## 7.5 Serumphosphat

25(OH) D Klassen in ng/ml	Serumphosphat in mmol/l		Serumphosphat in mmol/l		Serumphosphat in mmol/l	
	0-2 Jahre		4-6 Jahre		8-10 Jahre	
	N	Mittelwert	N	Mittelwert	N	Mittelwert
0-9	41	1,59	35	1,52	43	1,40
10-19	160	1,84	138	1,53	114	1,51
20-29	174	1,86	99	1,52	127	1,56
30-39	173	1,84	53	1,50	50	1,52
40-49	95	1,97	13	1,39	16	1,26
50-59	46	1,91	7	1,69	2	1,13
60-69	23	1,98	2	1,23	1	1,13
>= 70	46	1,87	1	1,46	1	1,29
Gesamt	758	1,87	348	1,52	354	1,50

## 7.6 TRP

25(OH) D Klassen in ng/ml	TRP in %		TRP in %		TRP in %	
	0-2 Jahre		4-6 Jahre		8-10 Jahre	
	N	Mittelwert	N	Mittelwert	N	Mittelwert
0-9	33	89,57	34	85,54	40	91,36
10-19	132	89,57	122	87,51	100	88,93
20-29	143	90,29	93	85,32	116	88,55
30-39	151	91,86	47	83,46	37	85,85
40-49	79	93,13	9	81,24	13	85,94
50-59	40	90,11	7	76,99	2	78,20
60-69	18	92,96	2	97,25	1	74,97
>= 70	41	89,09	1	98,77	1	96,74
Gesamt	637	91,00	315	85,73	310	88,52

## 7.7 Tmp/GFR

25(OH) D Klassen in ng/ml	Tmp/GFR in mmol/l		Tmp/GFR in mmol/l		Tmp/GFR in mmol/l	
	0-2 Jahre		4-6 Jahre		8-10 Jahre	
	N	Mittelwert	N	Mittelwert	N	Mittelwert
0-9	33	2,60	34	2,411	40	1,83
10-19	132	2,59	122	2,03	100	1,78
20-29	143	2,70	93	2,03	116	1,75
30-39	151	2,76	47	1,88	37	1,43
40-49	79	3,51	9	1,36	13	1,25
50-59	40	2,53	7	1,37	2	0,97
60-69	18	3,61	2	1,65	1	0,85
>= 70	41	3,40	1	2,09	1	5,08
Gesamt	637	2,85	315	2,01	310	1,71

### 7.8 Alkalische Phosphatase

25(OH) D Klassen in ng/ml	Alkalische Phosphatase in U/l		Alkalische Phosphatase in U/l		Alkalische Phosphatase in U/l	
	0-2 Jahre		4-6 Jahre		8-10 Jahre	
	N	Mittelwert	N	Mittelwert	N	Mittelwert
0-9	42	822,10	35	289,89	43	319,26
10-19	160	709,03	138	287,64	114	308,23
20-29	174	838,59	99	283,22	127	270,34
30-39	173	664,79	53	343,45	49	317,25
40-49	94	633,17	14	306,65	16	346,44
50-59	46	530,93	7	228,29	2	331,50
60-69	23	460,87	2	798,00	1	246,00
>= 70	46	485,78	1	378,00	1	203,00
Gesamt	758	693,64	349	297,84	353	298,58

### 7.9 Knochenphosphatase

25(OH) D Klassen in ng/ml	Knochenphosphatas e in U/l		Knochenphosphatas e in U/l		Knochenphosphatas e in U/l	
	0-2 Jahre		4-6 Jahre		8-10 Jahre	
	N	Mittelwert	N	Mittelwert	N	Mittelwert
0-9	1	954,10	0	-	5	642,52
10-19	11	1078,91	3	126,30	4	565,35
20-29	15	930,35	4	191,10	2	314,80
30-39	26	962,16	6	365,00	3	307,83
40-49	9	1291,14	0	-	0	-
50-59	2	1031,60	0	-	0	-
60-69	0	-	0	-	0	-
>= 70	2	502,00	0	-	0	-
Gesamt	66	1007,29	13	256,41	14	501,94

### 7.10 Deoxypyridinolin

25(OH) D Klassen in ng/ml	Deoxypyridinolin in nmol/mmol		Deoxypyridinolin in nmol/mmol		Deoxypyridinolin in nmol/mmol	
	0-2 Jahre		4-6 Jahre		8-10 Jahre	
	N	Mittelwert	N	Mittelwert	N	Mittelwert
0-9	14	70,71	18	40,13	18	34,80
10-19	68	78,14	67	36,78	59	26,02
20-29	73	73,37	48	44,43	65	30,75
30-39	62	72,44	33	47,02	21	32,59
40-49	34	57,88	7	44,99	10	48,93
50-59	18	104,31	4	30,26	1	56,56
60-69	9	77,63	0	-	1	48,31
>= 70	20	68,27	0	-	0	-
Gesamt	298	74,03	177	41,28	175	31,08

### 7.11 Hydroxyprolin

25(OH) D Klassen in ng/ml	Hydroxyprolin in $\mu$ mol/mmol		Hydroxyprolin in $\mu$ mol/mmol		Hydroxyprolin in $\mu$ mol/mmol	
	0-2 Jahre		4-6 Jahre		8-10 Jahre	
	N	Mittelwert	N	Mittelwert	N	Mittelwert
0-9	10	754,00	9	306,78	4	171,75
10-19	32	641,28	9	152,11	18	138,50
20-29	25	626,36	15	118,20	5	191,20
30-39	42	320,33	10	215,70	3	105,67
40-49	27	527,30	0	-	0	-
50-59	5	334,80	0	-	0	-
60-69	3	338,00	0	-	1	138,00
>= 70	9	699,11	0	-	1	64,00
Gesamt	153	526,411	43	187,44	32	145,47

## **8 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Hiort für die Überlassung dieses Themas. Seine herzliche Betreuung und wertvollen Anregungen haben mir bei der Anfertigung dieser Arbeit sehr geholfen. Des Weiteren danke ich Herrn Dr. Arne Schillert, ehemaliger Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Biometrie und Statistik, für seine geduldige Beratung. Herrn Sim van Zijverden danke ich für die initiale Erstellung der Datenbank. Abschließend danke ich meiner Familie für ihre stete Unterstützung und Motivation bis zur Fertigstellung dieser Arbeit. Insbesondere meiner Großmutter Frau Gisela Mallmann danke ich für die vielen Kerzen in den letzten Jahren.