



Langfassung der Stellungnahme der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE)

Vitamin D-Versorgung im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter

Wabitsch M (Ulm), Koletzko B (München), Schnabel D (Berlin), Moss A (Ulm)

Korrespondenz:

Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V., Chausseestraße 128/129, 10115 Berlin, info@dgkj.de
Prof. Dr. M. Wabitsch (korrespondierender Autor)

1. Zielsetzung der Stellungnahme

Aktuelle nationale und internationale Publikationen beschreiben eine suboptimale Vitamin D-Aufnahme bzw. einen unzureichenden Vitamin D-Status in allen Altersstufen. Ziel dieser Stellungnahme ist es, die vorhandene Literatur und Evidenz zu den Referenzbereichen von Vitamin D-Aufnahme und zur Vitamin D-Versorgung sowie zum tatsächlichen Verzehr zusammenzustellen und Empfehlungen für das Säuglings-, Kindes- und Jugendalter zu geben.

2. Vitamin D Metabolismus und Wirkmechanismus

Die Vitamin D-Gruppe (fettlöslich) besteht aus mehreren biologischen Wirkstoffen, die man als Calciferole bezeichnet. Bei den zwei Hauptformen unterscheidet man zwischen dem pflanzlichen Ergocalciferol (Vitamin D₂) und dem in tierischen Lebensmitteln vorkommenden Cholecalciferol (Vitamin D₃). Der Mensch ist in der Lage, Vitamin D aus der Vorstufe Dehydrocholesterin in der Haut selbst zu synthetisieren. Hierzu ist UV-Licht der Wellenlänge 290-315 nm (UVB-Licht) erforderlich.

Endogen synthetisiertes oder exogen mit der Nahrung aufgenommenes Cholecalciferol wird als Prä-Pro-Hormon bezeichnet. Zur Bildung des aktiven Hormons 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25-OH₂D = Calcitriol) sind zwei Hydroxylierungsschritte erforderlich: der erste in der Leber, wo das 25-Hydroxyvitamin D (25-OHD) entsteht. Aus dem Pro-Hormon 25-Hydroxycholecalciferol wird dann in der Niere das 1,25-OH₂D gebildet, welches mit dem nukleären Vitamin-D-Rezeptor (VDR) interagiert (Abbildung 1) (DACH, 2008; Schnabel, 2007a; van den Berg, 1997).

Vitamin D-Hormone sind für die Regulation der Calciumhomöostase und des Phosphatstoffwechsels erforderlich. 1,25 OH₂D steigert die intestinale Calcium- und Phosphatabsorption und erhöht die tubuläre Reabsorption von Calcium und Phosphat. Das

in der Leber hydroxylierte 25-OHD ist 10-15fach, Calcitriol ca. 1000-fach potenter als Vitamin D.

Calcium ist zur Mineralisation des Skelettsystems erforderlich und besitzt wichtige Aufgaben in der neuromuskulären Erregungsleitung. Für eine optimale Vitamin D-Wirkung ist eine adäquate Calciumzufuhr notwendig und umgekehrt.

Parathormon, eine Hypocalcämie und eine Hypophosphatämie sind die Hauptstimulatoren für eine gesteigerte renale Synthese von 1,25-OH₂D (Tabelle 1). Während der Schwangerschaft, der Stillperiode und in den Wachstumsphasen fördern Sexualsteroid, Prolaktin, Wachstumshormon und IGF-1-Faktoren die Bildung von 1,25-OH₂D zusätzlich.

Neben dem Darm und den Osteoblasten sind nukleäre VDR in nahezu allen Geweben exprimiert. Calcitriol beeinflusst die Differenzierung von Epithelzellen der Haut und reguliert das Zellwachstum. Des Weiteren moduliert es die Funktion aktivierter T- und B-Lymphozyten und Makrophagen (Deluca & Cantorna, 2001; Hayes, 2003; Holick, 2003; Merke, 1986) und reguliert die Insulinsekretion und hat somit eine mögliche Bedeutung bei der Entstehung des Typ-1-Diabetes mellitus (Hyponen et al, 2001). Zudem ist 1,25-OH₂D bei Mäusen eines der wirksamsten Hormone in der Downregulation des Blutdruckhormons Renin in der Niere und könnte somit eine Rolle in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen spielen (Li et al, 2002).

Definitionsgemäß entspricht 1 IE Vitamin D₃ = 0,025 µg = 65 pmol; 40 IE = 1µg Vitamin D. 25-Hydroxyvitamin D wird wie folgt umgerechnet: ng/ml x Faktor 2,5 = nmol/l.

3. Vitamin D Versorgung

Der Großteil des menschlichen Vitamin D-Bedarfs wird bei ausreichender UVB-Strahlung des Sonnenlichts endogen über die Vitamin D-Synthese in der Haut gedeckt. Die Menge des dabei synthetisierten Vitamins D hängt von der Jahres- und Tageszeit, der geographischen Breite, der Witterung, der unbedeckten Hautfläche, sowie von der Dicke und Pigmentierung der bestrahlten Haut ab (Holick, 2002; Holick, 1994; Loomis, 1967; Need et al, 1993; Tylavsky et al, 2005).

In Deutschland ist die übliche Sonnenbestrahlung von Oktober bis März im Hinblick auf die Vitamin D Bildung in der Haut unzureichend. Auf Basis von Kohortenstudien sowie kontrollierten klinischen Studien (vorrangig bei älteren Personen) wird davon ausgegangen, dass eine Sonnenexpositionsdauer bei ausreichender UVB-Strahlung in den Monaten April bis September von 5 - 30 Minuten 2 Mal pro Woche (zwischen 10 und 15 Uhr) mit unbedecktem Kopf, freien Armen und Beinen zur adäquaten Vitamin D-Produktion bei einem hellen Hauttyp (Hauttyp 2 und 3) ausreichend ist (Holick, 2006b; Jones & Dwyer, 1998; Reid et al, 1986; Sato et al, 2005).

Höhere Vitamin D-Serumkonzentrationen, die während der Sommermonate gebildet wurden, korrelieren signifikant mit höheren Vitamin D-Spiegeln im Winter (Tylavsky et al, 2006).

Für Bewohner der nördlichen Breitengrade (>35. Breitengrad) besteht in den Wintermonaten durch den zu flachen Einfallswinkel der Sonne eine zu geringe Intensität der Sonnenstrahlung und damit ein höheres Risiko einer suboptimalen Vitamin D-Versorgung über die Eigensynthese der Haut (Hollis, 2005). Dies gilt auch für Deutschland, welches sich über die Breitengrade 47°N (Füssen) bis 54°N (Fle nsburg) erstreckt.

4. Vitamin D-Zufuhr mit der Nahrung

Bei ausreichender UVB-Exposition werden nur etwa 10 Prozent des täglichen Vitamin D-Bedarfs über die exogene Vitamin D-Zufuhr beigetragen. Nur wenige Lebensmittel enthalten natürlicherweise Vitamin D in nennenswerter Menge. Hierzu gehören stark fetthaltiger Fisch (Lachs, Makrelen, Hering: ca. 12,5 µg oder 500 IE pro Portion), Leber, Margarine (angereichert) und Eigelb (DACH, 2008).

In den USA sind Hauptnahrungsmittel wie Milch, Orangensaft, einige Brotsorten und Frühstücksflocken mit Vitamin D angereichert und tragen zur Vitamin D-Versorgung bei (Institute of Medicine, 1999)). In Europa ist eine Anreicherung von Milch mit Vitamin D in den meisten Ländern verboten, eine Anreicherung von Margarine und Frühstücksflocken allerdings erlaubt.

Einige Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs (Margarine und Speiseöle) dürfen in Deutschland mit Vitamin D angereichert werden (25 µg/kg).

Im Säuglingsalter reicht die Vitamin D-Versorgung durch die Muttermilch zur Bedarfsdeckung nicht aus (Weisman et al, 1982). Muttermilch enthält 12 – 60 IE Vitamin D pro Liter. Um die altersgerechte Mineralisation des im ersten Lebensjahr stark wachsenden Skelettsystems zu ermöglichen, ist daher die Deckung des Vitamin D-Bedarfs durch die tägliche zusätzliche Gabe von Vitamin D-Präparaten (400-500 IE/Tag) erforderlich.

Die Dosisangabe von 400 IE/Tag basiert zunächst historisch auf der langjährigen sicheren Anwendung von 400 IE/Tag (10 µg; entsprechende Konzentration in 1 Teelöffel Kabeljauöl) bei Kindern und Jugendlichen. Hierzu gibt es wenige wissenschaftliche Untersuchungen. Einige klinische Studien zeigen, dass eine Zufuhr von 200 IE / Tag (5 µg) nicht ausreicht, um die Serum-25-OHD-Konzentration auf ≥ 50 nmol/l zu halten (Dawson-Hughes et al, 2005; Greer & Marshall, 1989; Hollis & Wagner, 2004a; Hollis & Wagner, 2004b). Auf der anderen Seite wurde gezeigt, dass 400 IE (10 µg) Vitamin-D-Zufuhr pro Tag 25-OHD-Konzentrationen ≥ 50 nmol/l bei ausschließlich gestillten Säuglingen sicherstellt (Wagner et al, 2006).

An dieser Stelle sollte erwähnt werden, dass in Deutschland eine Kostenübernahme einer präventiven Vitamin D-Supplementierung jenseits der ersten 12-18 Lebensmonate durch die GKV derzeit nicht gegeben ist

5. Erreichen der maximalen Knochenmasse in Abhängigkeit von der Vitamin D Versorgung

Neben dem Säuglingsalter ist auch die Pubertät durch ein besonders rasches Knochenwachstum gekennzeichnet. Während der Pubertät nimmt das longitudinale Knochenwachstum im Verhältnis zur Rate der Knochenmassenakkumulation zu, so dass ein erhöhter Vitamin D-Bedarf bestehen könnte; allerdings nimmt in der Pubertät auch die Bildung von 1,25-OH₂D aus 25-OHD zu (Aksnes & Aarskog, 1982; Lehtonen-Veromaa et al, 1999). Die Pubertät ist eine kritische Phase, die sogar mit einer vorübergehend erhöhten Knochenbrüchigkeit assoziiert sein kann (Alfram, 1962; Bailey, 1989).

Bis zum Alter von ca. 18 - 20 Jahren werden 90 % der maximalen Knochenmasse (peak-bone-mass) aufgebaut. In der 3. Lebensdekade wird der Knochenaufbau abgeschlossen und ab dem 4. Lebensjahrzehnt beginnt in aller Regel ein Knochenabbau. Eine Optimierung der Knochenmineralisierung in der Adoleszenz und im jungem Erwachsenenalter kann zur Vorbeugung einer Osteoporose im späteren Leben beitragen (DACH, 2008; Stránský, 2009). Daher kann die Osteoporose des alten Menschen teilweise als Folge von Lebensstilfaktoren im Kindes- und Jugendalter, die u.a. zu einer Mangelversorgung mit Vitamin D führen, betrachtet werden. Das Verhältnis zwischen der maximalen Knochenmasse, die in den ersten 2 Lebensdekaden erreicht wird und dem nachfolgenden Verlust an Knochenmasse bestimmt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Osteopenie beim alten Menschen (Goulding, 1998; Hochberg et al, 2002).

Ein Zusammenhang zwischen dem 25-OHD-Spiegel und der Veränderung der Knochendichte konnte in einer Studie an pubertierenden Mädchen über eine Beobachtungsdauer von 3 Jahren gezeigt werden. Bei 171 finnischen Mädchen (Alter: 9-15 Jahre) wurden zu Beginn der Studie und nach 3 Jahren die Knochenmineralstoffdichte (bone mineral density, BMD) der Lendenwirbelsäule (L1-L4) und des Oberschenkelhalses (DEXA) sowie die 25-OHD-Serumkonzentrationen gemessen. Alle Teilnehmerinnen erhielten

während der Wintermonate der Studie Vitamin D₂ (erste zwei Studienjahre 10 µg/Tag, drittes Jahr 20 µg/Tag) und hatten eine Calciumzufuhr von mindestens 1000 mg/Tag. Die zu Beginn gemessene 25-OHD-Konzentration im Serum korrelierte bei allen Teilnehmerinnen signifikant mit der Änderung der BMD der Lendenwirbelsäule und des Oberschenkelhalses nach 3 Jahren. Der Unterschied in der BMD-Akkumulation in der Lendenwirbelsäule nach 3 Jahren betrug 4 % zwischen den Teilnehmerinnen mit 25-OHD-Serumkonzentrationen < 20 nmol/l und denen mit normalem Vitamin D-Status (> 37,5 nmol/l) zu Studienbeginn. Die Änderung der BMD der Lendenwirbelsäule war um 27 % größer in der Gruppe mit der höchsten Vitamin D-Aufnahme am Anfang der Studie verglichen mit der Gruppe mit der niedrigsten Vitamin D-Aufnahme. Ein Vitamin D-Mangel in der Pubertätsphase könnte das Risiko erhöhen, die maximal mögliche Knochenmasse, die normalerweise im Alter von 20 Jahren erreicht wird, nicht zu erreichen (Lehtonen-Veromaa et al, 2002). Es gibt allerdings wenige Daten über die 25-OH-Vitamin-D-Konzentration im Serum, die für eine ausreichende maximale Knochenmasse bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen erforderlich ist.

Im Rahmen der Young Hearts 2000 Studie wurde bei 1015 Jugendlichen im Alter von 12 und 15 Jahren der Zusammenhang zwischen Vitamin D-Status, BMD und Knochenumsatz untersucht. Mädchen mit einer 25-OHD-Serumkonzentration $\geq 74,1$ nmol/l ($\geq 29,6$ ng/ml) hatten eine signifikant höhere Unterarm-Knochendichte, geringere Serum-PTH-Konzentrationen sowie niedrigere Knochenumsatz-Marker im Vergleich zu denen mit niedrigeren 25-OHD-Konzentrationen. Es wurden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Vitamin D-Status und der BMD bei Jungen beobachtet. Die Autoren folgern, dass die Aufrechterhaltung einer 25-OHD-Serumkonzentration von ≥ 50 nmol/l (≥ 20 ng/ml) während des ganzen Jahres Voraussetzung für eine optimale Knochengesundheit ist (Cashman et al, 2008), denn ab dieser 25-OHD-Serumkonzentration sind Plasma-PTH und Knochenumsatz normal.

Von 193 finnischen Mädchen im Alter von 10-12 Jahren (62° N Breitengrad) waren 32 % Vitamin D-defizient (25OHD <25 nmol/l bzw. <10 ng/ml) (Cheng et al, 2003). Weitere 46 % der Mädchen hatten erniedrigte 25-OHD-Spiegel (26-40 nmol/l bzw. 10-16 ng/ml). Die Mädchen mit Vitamin D-Mangel hatten deutlich erniedrigte Werte für die Knochendichte und den Knochenmineralgehalt sowie hohe PTH-Konzentrationen. Die Autoren folgern, dass eine erniedrigte Vitamin D-Konzentration im Serum (25-OHD) den Zuwachs an Knochenmasse bei jungen Mädchen limitieren kann (Cheng et al, 2003).

6. Wann liegt ein Vitamin D-Mangel vor, und welche Vitamin-D-Zufuhr ist angemessen?

Die Definition eines Vitamin D-Mangels orientiert sich an der 25-OHD-Konzentration, unterhalb der es zu einem reaktiven sekundären Hyperparathyreoidismus und zu einem Anstieg der alkalischen Phosphatase kommt. Als Vitamin D-Mangel wird entsprechend eine 25-OHD-Serumkonzentration unter 20 ng/ml bzw. 50 nmol/l definiert. Die US-amerikanische und die neuseeländisch-australische Gesellschaften für Pädiatrische Endokrinologie, die Sektion Breastfeeding und die Ernährungskommission der American Academy of Pediatrics sowie das Institute of Medicine orientieren sich an diesem Grenzwert (Institute of Medicine, 2010; Misra et al, 2008; Munns et al, 2006; Wagner & Greer, 2008). Dieser wurde von verschiedenen Experten auf der Basis von Querschnittsstudien zum Vitamin D- und PTH-Status, Studien zum Zusammenhang zwischen der Serum 25-(OH)D-Konzentration und der PTH-Konzentration sowie Studien zur Vitamin D-Supplementation in geringen Dosen definiert.

In den Monaten April bis September ist auch in den Ländern oberhalb des 35. Breitengrades nördlicher Breite grundsätzlich eine ausreichende endogene Vitamin D-Bildung möglich (Hintzpeter, 2008a). Es wird davon ausgegangen, dass eine Sonnenexpositionsdauer in dieser Zeit von 5 - 30 Minuten 2 Mal pro Woche (zwischen 10 und 15 Uhr) mit unbedecktem Kopf, freien Armen und Beinen bei hellem Hauttyp (Hauttyp 2 und 3) dann zur adäquaten Vitamin D-Produktion ausreichend wäre (Holick, 2007).

Der individuelle Vitamin D-Status wird von folgenden Faktoren beeinflusst: Jahreszeit, Breitengrad, Dauer der Sonnenexposition, Hautpigmentierung, Größe der zur Verfügung stehenden unbedeckten Hautfläche, Grad der Luftverschmutzung, der Ernährung, dem Body-Mass-Index bzw. dem Körperfettanteil (Wagner, 2008).

Besonders in den Monaten Oktober bis März besteht somit in unseren Breiten wegen der fehlenden endogenen Vitamin D-Synthese eine erhöhte Notwendigkeit zur Deckung des täglichen Vitamin D-Bedarfs durch Nahrungsmittel oder Supplemente. Dabei besteht Unsicherheit über die Höhe der Vitamin-D-Gehalte verschiedener natürlicher Nahrungsmittel (Fischöl, fettiger Fisch, usw.), da diese ebenfalls von der Jahreszeit abhängen.

Es ist bekannt, dass mit 200 IE Vitamin D-Gabe pro Tag zusätzlich zur Nahrung die 25-OHD-Serumkonzentration von ≥ 20 ng/lm bzw. ≥ 50 nmol/l nicht erreicht werden kann (Dawson-Hughes et al, 2005; Hollis, 2005). Deshalb empfiehlt die Ernährungscommission der American Academy of Pediatrics vom Säuglings- bis zum Adoleszentenalter eine tägliche Vitamin D-Zufuhr von 400 IE (Wagner & Greer, 2008). Eine neue Stellungnahme des Institute of Medicine (IOM) setzt auf der Grundlage der publizierten Interventionsstudien den Referenzwert von 600 IE/Tag für die Vitamin D-Zufuhr im Kindes- und Erwachsenenalter fest (RDA: Recommended Dietary Allowance) (Institute of Medicine, 2010).

7. Bisherige Empfehlungen zur Zufuhr von Vitamin D

Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr orientieren sich vor allem an der Aufnahme über die Nahrung. Da die Vitamin D-Versorgung hauptsächlich über die Eigensynthese in der Haut infolge Sonnenlichtexposition gedeckt wird und andere Einflussfaktoren wie die Calcium- und Phosphataufnahme, die Fluktuation endogener Speicher sowie das Alter und Geschlecht eine Rolle spielen, können für das Vitamin D keine vom Bedarf abgeleiteten Empfehlungen, sondern nur adäquate Zufuhrmengen (adequate intakes; AI) gegeben werden. Die bisherigen Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr der Fachgesellschaften für Ernährung der deutschsprachigen Länder (DGE, ÖGE, SGE/SVE) zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2: Bisherige Referenzwerte für die Vitamin D-Zufuhr mit der Nahrung der Fachgesellschaften für Ernährung der deutschsprachigen Länder (DGE, ÖGE, SGE/SVE) (derzeit in Revision)

Alter	$\mu\text{g/d}$	IE/d
Säuglinge		
0-12 Monate	10	400
Kinder		
1-15 Jahre	5	200
Erwachsene		
15-65 Jahre	5	200
> 65 Jahre	10	400
Schwangere	5	200
Stillende	5	200

Zur Sicherung einer ausreichenden Vitamin D-Versorgung wird in Deutschland für alle Säuglinge eine orale Supplementierung mit 400-500 Einheiten Vitamin D₃ pro Tag bis zum zweiten erlebten Frühsommer (mit dann höherer UV-Exposition und Vitamin D-Eigensynthese), also je nach Geburtszeitpunkt für die Dauer von 1 bis 1 ½ Jahren empfohlen. Die Vitamin D-Gabe erfolgt kombiniert mit der Fluoridprophylaxe in Tablettenform.

Frühgeborene, besonders diejenigen unter 1.500 g Geburtsgewicht, haben ein hohes Risiko für eine unzureichende Mineralisierung des Skelettsystems. Im letzten Trimenon der Schwangerschaft werden 80 % der fötalen Calcium- und Phosphordepots angelegt. Die ESPGHAN empfiehlt für Frühgeborene eine tägliche Zufuhr von 800-1000 IE, um die optimale 25-OHD Serumkonzentration von 30 ng/ml (75 nmol/l) zu erreichen und die Calciumabsorption zu verbessern (Agostoni et al, 2010). Studien zur Vitamin D Supplementierung von sehr kleinen Frühgeborenen (< 700g) liegen derzeit nicht vor.

Für Kinder nach dem 2. Lebensjahr wird bisher in Deutschland eine Vitamin D-Zufuhr zusätzlich zur üblichen Nahrungszufuhr nicht empfohlen. Die Empfehlungen für die alimentäre Zufuhr sind dieselben wie für Erwachsene bis zum 65. Lebensjahr sowie für Schwangere und Stillende 200 IE/Tag (DACH, 2008). Diese Empfehlungen basieren im Wesentlichen noch auf dem früheren Grenzwert für die 25-OHD-Serumkonzentration von <11 ng/ml (27,5 nmol/l) für einen Vitamin D-Mangel. Eine Anpassung dieser Empfehlungen für Deutschland analog den neueren Empfehlungen der American Academy of Pediatrics (Misra et al, 2008) und des Institute of Medicine (Institute of Medicine, 2010) erscheint wünschenswert.

8. Vitamin D Zufuhr bei Kindern in Deutschland

Die Nahrungszufuhr an Vitamin D wurde in großen deutschen Studien erfasst. Repräsentative Daten des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KIGGS) zeigen, dass Kinder und Jugendliche (6-17 Jahre) im Durchschnitt deutlich weniger Vitamin D mit der Nahrung zu sich nehmen als den Referenzwerten entsprechen würde. Jungen nehmen durchschnittlich 88 IU/d und Mädchen sogar nur 68 IU/d Vitamin D mit der Nahrung auf (Thierfelder et al, 2007).

Auch in der DONALD-Studie zeigte sich bei Auswertung der Ernährungsprotokolle von 598 Kindern im Alter von 1-12 Jahren aus den Jahren 2000-2007, dass die Vitamin D-Zufuhr, die zu 41 % aus Milchprodukten beigetragen wurde, bei 80 % der Kinder unter den DACH-Referenzwerten liegt (Kersting, 2008). Ebenso fand eine österreichische Studie zur Ernährungssituation (ÖSES), dass 29 – 63 % der untersuchten 4- bis 19Jährigen die bisherigen Referenzwerte für die Vitamin D-Zufuhr nicht erreichen.

9. Vitamin D-Status bei Kindern in Deutschland

Der Vitamin D-Status lässt sich anhand der Bestimmung der Serumkonzentration von 25-OHD ermitteln. Normale Konzentrationen an 25-OHD sowie an Parathormon, alkalischer Phosphatase, Calcium und Phosphat im Blut sprechen für eine ausreichende Bedarfsdeckung.

Die für Deutschland repräsentative Stichprobe des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KIGGS) zeigt bei Mädchen und Jungen im Alter von 0 – 2 Jahren die höchsten Medianwerte für 25-OHD im Serum von 59,8 nmol/l (23,0 ng/ml) bei Mädchen bzw. 63,6 nmol/l (24,5 ng/ml) bei Jungen. Jenseits dieser Altersgruppe, in der viele Säuglinge und Kleinstkinder Vitamin-D-Supplemente erhalten, nimmt der Vitamin-D-Spiegel mit zunehmendem Alter ab. Jungen im Alter von 14 – 17 Jahren und Mädchen im Alter von 11 – 13 Jahren weisen mit 36,8 nmol/l (14,2 ng/ml) bzw. 35,7 nmol/l (13,7 ng/ml) die niedrigsten Medianwerte auf. Es wurden deutliche saisonale Unterschiede der 25-OHD-Konzentrationen beobachtet mit dem niedrigsten Mittelwert im Februar (26,4 nmol/l) und dem höchsten im August (60,4 nmol/l) (Thierfelder et al, 2007).

Bei Kindern mit Migrationshintergrund liegt der beobachtete Median der Gesamtverteilung mit 34,8 nmol/l (13,4 ng/ml) deutlich unter dem der Gruppe der Kinder ohne Migrationshintergrund (43,5 nmol/l (16,7 ng/ml)), ohne dass geschlechtsspezifische Unterschiede vorliegen. Legt man den Grenzwert des 25-OHD im Plasma von 50 nmol/l (20

ng/ml) zugrunde, so liegt bei 62 % der 3-17Jährigen Nicht-Migranten und bei 76 % der Migranten ein Vitamin D-Mangel vor (Hintzpeter et al, 2008b).

Des Weiteren zeigten sich bei adipösen Kindern und Jugendlichen niedrigere Vitamin D-Serumkonzentrationen als bei Normalgewichtigen. Ursachen dafür könnten eine vermehrte Sequestration des Vitamin D ins Fettgewebe bei größeren Fettgewebs-Pools sein, aus denen sich Vitamin D nur schwer wieder mobilisieren lässt (Wortsman et al, 2000), eine verminderte endogene Vitamin D-Bildung durch seltene Aufenthalte im Freien, sowie eine geringe Vitamin D-Zufuhr über die Nahrung.

Zwischen der Vitamin D-Zufuhr und den 25-OHD-Konzentrationen im Serum bestand kein Zusammenhang. Der Einfluss der üblichen Ernährung auf die Vitamin D-Konzentrationen scheint somit im Vergleich zum Effekt des Sonnenlichtes sehr klein zu sein (Hintzpeter, 2008a; Hintzpeter et al, 2008b).

10. Bestimmung der Serum-Konzentration von Vitamin D

Die Konzentration des 25-Hydroxy-Vitamin-D (25-OHD) im Serum ist ein Indikator für den Vitamin D-Status. Aufgrund der hohen Serumkonzentrationen und der langen Halbwertszeit ist es der sinnvollste und bestimmungstechnisch am besten zu erfassende Indikator für die Vitamin D-Reserven des Körpers (Thierfelder et al, 2007). Es gibt keinen international anerkannten Standard für die Bestimmung dieses Parameters. Der Vitamin D-Status im Serum wird bei Kindern ab ca. 1 Jahr mittels Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA) bestimmt. Die intra-individuelle Variabilität liegt bei 13 – 19 %. Diese ist auch saisonbedingt durch die unterschiedliche Sonnenlichtexposition. Die Variabilität der Messwerte, bedingt durch verschiedene Assays, ist ebenfalls zu beachten. Der geschätzte systematische Fehler (Bias) liegt bei 5 ng/ml (12,5 nmol/l).

11. Weitere Parameter zur Beurteilung der Vitamin D Versorgung

Die Serum-PTH-Konzentrationen stehen in inversem Zusammenhang mit 25-Hydroxy-Vitamin-D und können zusätzlich zur Bewertung des Vitamin-D-Status beitragen. Bei Erwachsenen kann zur Bewertung des Vitamin-D-Status ebenso der Knochenmineralgehalt und die Knochendichte herangezogen werden. Allerdings ist die BMD bis zu 80 % genetisch determiniert und hängt in erheblichem Maße auch von körperlicher Aktivität und Mobilität ab.

12. Folgen des Vitamin D Mangels

Ein Vitamin D-Mangel durch eingeschränkte physiologische Vitamin D-Bildung in der Haut in Kombination mit einer zu geringen Vitamin D-Zufuhr mit der Nahrung, bzw. einer unzureichenden Vitamin D-Prophylaxe kann verschiedene gesundheitlich relevante Folgen haben.

12.a Folgen des Vitamin D Mangels im Kindesalter

Prädilektionsalter für die Entstehung eines Vitamin D-Mangels sind die Phasen mit einer erhöhten Wachstumsrate, die mit einem erhöhten Bedarf an Vitamin D und Calcium einhergehen. Dies sind die ersten beiden Lebensjahre und ebenso die Pubertät.

Rachitis und Knochendichte im Kindes- und Jugendalter

Ein Vitamin D-Mangel verursacht Störungen der Calciumhomöostase und nur im geringeren Maße auch des Phosphatstoffwechsels. Im Säuglings- und Kindesalter führt die D-Hypovitaminose zum Krankheitsbild der Rachitis, die mit einer Mineralisationsstörung und Desorganisation an der Wachstumsfuge bzw. einer Mineralisationsstörung von Spongiosa und Kompakta einhergeht (Abbildung 2). Als weitere Krankheitssymptome können

Beinachsenfehlstellungen, eine herabgesetzte Muskelkraft besonders der unteren Extremitäten, Tetanie, Knochenschmerzen und/oder eine erhöhte Infektanfälligkeit (Cashman, 2007; Schnabel, 2007a) vorhanden sein. Eine mangelnde Vitamin D-Zufuhr/Supplementation im Kleinkindalter führt zu biochemischen Veränderungen, reduzierter Knochenmineralisation, verlangsamtem Wachstum und möglichen Veränderungen in der Knochenstruktur mit erhöhtem Risiko für Frakturen (Pawley & Bishop, 2004). Eine Übersicht über 167 Studien zeigt eine Assoziation von niedrigen Serumkonzentrationen an 25-OHD und der Entwicklung einer Rachitis sowie einer inversen Assoziation mit der Serum-PTH-Konzentration bei Kindern (Cranney, 2007).

Über Vitamin D-Mangelzustände bei Kindern und Jugendlichen gibt es zahlreiche Publikationen aus allen Regionen der Erde (El-Hajj Fuleihan, 2001; Gordon et al, 2004). Es gibt immer wieder Kasuistiken zum Vorkommen von Rachitis bei Säuglingen und Adoleszenten in Deutschland. Für Deutschland liegen repräsentative Zahlen zur Veränderung der Prävalenz von Rachitis in den letzten Jahren u.a. auch wegen des Fehlens eines nationalen Krankheitsregisters nicht vor. Die Häufigkeit einer Rachitis bei Kindern und Jugendlichen wurde in Großbritannien bei ethnischen Minderheiten mit knapp 2 % berichtet, im Jemen mit 27 % und in der Mongolei mit 70 %.

Knochendichte im Kindes- und Jugendalter und Osteoporose im Erwachsenenalter

Der deutliche Zusammenhang zwischen einem Vitamin D-Mangel, der Entwicklung der Knochendichte im Jugendalter (peak bone mass) und dem Risiko für Osteoporose im Erwachsenenalter wurde bereits unter Punkt 4 dargestellt.

Typ-1 Diabetes-mellitus im Kindes- und Jugendalter

Eine niedrige Vitamin D-Zufuhr im Kleinkindalter wurde mit einem erhöhten Risiko der Entstehung eines Typ-1 Diabetes mellitus assoziiert (Pawley & Bishop, 2004; Zamora et al, 2000). Kinder, die Vitamin D-defizitär sind, zeigten ein 4fach erhöhtes Risiko später einen Typ-1 Diabetes mellitus zu entwickeln. In einer experimentellen Studie konnte durch die tägliche Gabe von 2000 IE/Tag (ab dem 1. Lebensjahr) das Risiko eines Typ-1 Diabetes mellitus im Alter von 25 Jahren um bis zu 80 % verringert werden (Hypponen et al, 2001).

Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter

Kampman und Kollegen fanden eine Assoziation zwischen Sommeraktivitäten im Freien und einem reduzierten Risiko für multiple Sklerose (MS) bei Kindern und Jugendlichen. Die Supplementation mit Lebertranöl zeigte einen protektiven Trend bei geringer Sonnenbestrahlung ($p = 0,07$). Ebenso war der Verzehr von Fisch $\geq 3x$ pro Woche mit einem niedrigeren Risiko für eine MS assoziiert ($p = 0,024$) (Kampman et al, 2007). Diese Assoziationen belegen allerdings nicht einen Kausalzusammenhang.

12.b Folgen des Vitamin D Mangels im Erwachsenenalter

Zusammenhänge zwischen Vitamin D Mangel im Erwachsenenalter und Folgekrankheiten werden der Vollständigkeit halber hier kurz erwähnt. Für alle genannten Folgen kann ein Vitamin D Mangel im Kindes- und Jugendalter, der dann oft lebenslang fortbesteht, relevant sein. Für die berichteten Assoziationen mit Krebserkrankungen, Autoimmunerkrankungen und Stoffwechselstörungen ist ein Kausalzusammenhang nicht nachgewiesen.

Osteoporose und Knochendichte im Erwachsenenalter

Im Erwachsenenalter führt ein ausgeprägter Vitamin D-Mangel zur Osteomalazie, die durch eine Demineralisierung und Umbauvorgänge des voll entwickelten Knochens gekennzeichnet ist. Die tragenden Knochen verbiegen dabei in der Regel kaum. Im

Vordergrund stehen generalisierte Schmerzen des gesamten Skeletts und die Entwicklung einer Myopathie (meist proximale Anteile der unteren Extremitäten). Eine suboptimale Vitamin D-Versorgung trägt zur Entstehung der Osteoporose im Alter bei (Peacock, 1995).

Studien bei Erwachsenen zeigten weitere Zusammenhänge eines Vitamin D-Mangels mit Folgeerkrankungen: In einer systematischen Übersicht über 167 Studien wurde eine ausreichende Evidenz für eine inverse Assoziation der 25-OHD-Serumkonzentrationen mit Stürzen sowie für eine positive Assoziation mit der BMD beschrieben. Die Evidenz bezüglich Vitamin D-Supplementation und der Reduktion von Frakturen sowie Stürzen ist nicht einheitlich. Dies hängt vor allem mit fehlender Compliance, unvollständiger Beurteilung des Vitamin D-Status und großen Verlusten im Follow-up zusammen (Cranney, 2007).

Eine Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien zeigte ein um 26 bzw. 23 % reduziertes Risiko von Hüft- und anderen Frakturen bei ambulanten oder in Pflegeheimen betreuten älteren Personen durch eine orale Vitamin D-Supplementierung von 700-800 IE pro Tag (Bischoff-Ferrari et al, 2005). Eine Metaanalyse von 29 randomisierten kontrollierten Studien bei Frauen über 50 Jahren zeigte eine Reduktion des Risikos für Frakturen von 24 % sowie eine Reduktion des Verlustes an Knochenmasse mit täglicher Supplementation von Calcium und Vitamin D (Tang, 2007). Rizzoli et al folgerten, dass evidenzbasierte Strategien zur Reduktion des Risikos osteoporotischer Frakturen bei älteren Menschen verfügbar sind und körperliches Training sowie Vitamin D- und Calcium-Supplementation umfassen (Rizzoli et al, 2009). Eine aktuelle systematische Übersicht der Cochrane Database folgert, dass es unwahrscheinlich sei, durch Vitamin D allein Hüftfrakturen oder andere Frakturen verhindern zu können. Allerdings konnte die kombinierte Gabe von Vitamin D und Calcium das Auftreten von Hüftfrakturen bei älteren institutionalisierten Personen reduzieren (Avenell et al, 2009).

Krebserkrankungen im Erwachsenenalter

Das Risiko einer Erkrankung an Colon-, Prostata-, Brust-, Eierstock- und Speiseröhrenkrebs ist assoziiert mit dem Leben in nördlichen Breitengraden und dem Risiko eines Vitamin D-Mangels aufgrund der niedrigeren Intensität der UVB-Sonnenlichtstrahlung (Ahonen et al, 2000; Garland et al, 1985; Garland et al, 1990; Grant, 2002; Hanchette & Schwartz, 1992). Eine erhöhte sonnenlichtinduzierte 25-OHD Produktion könnte über die Bildung des 1,25-OH₂D die Zellproliferation kontrollieren und damit das Risiko einer Krebsentstehung verringern (Chen & Holick, 2003; Feldman et al, 2000; Holick, 2004). Verschiedene epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass eine höhere Aufnahme an Calcium und Vitamin D und/oder sonnenlichtinduzierte Vitamin D-Synthese mit einer niedrigeren Inzidenz für Krebserkrankungen korrelieren. Der inverse Zusammenhang zwischen höheren 25-OHD-Serumkonzentrationen und einem geringeren Krebsrisiko ist gut dokumentiert für Colon- und Colorektale Karzinome (Garland et al, 1985; Glinghammar et al, 1997; Holt, 1999; La Vecchia et al, 1997; Langman & Boyle, 1998; Martinez & Willett, 1998; Posner, 2002). Der Nachweis eines Kausalzusammenhangs durch kontrollierte Interventionsstudien liegt nicht vor.

Typ-2 Diabetes-mellitus im Erwachsenenalter

Vitamin D- und Calciummangel sind mit einem Diabetes mellitus Typ-2 oder dem metabolischen Syndrom assoziiert. Die kombinierte Supplementation von Vitamin D und Calcium scheint den Glukosestoffwechsel bei Erwachsenen zu verbessern (Pittas et al, 2007).

Autoimmunerkrankungen im Erwachsenenalter

Vitamin D reguliert direkt und indirekt die T-Zellbildung und -funktion. In Abwesenheit von Vitamin D bilden sich autoreaktive T-Zellen. Die Balance der T-Zell-Antwort wird durch Vitamin D kontrolliert und eine Autoimmunität vermieden (Cantorna, 2006). Mit der Einnahme

von 400 IE pro Tag konnten das Risiko einer rheumatoiden Arthritis sowie die Entwicklung einer multiplen Sklerose bei Frauen jeweils um bis zu 40 % reduziert werden (Embry et al, 2000; Merlino et al, 2004).

Kardiovaskuläre Erkrankungen im Erwachsenenalter

Geringe Konzentrationen an 25-OHD wurden mit den kardiovaskulären Risikofaktoren Bluthochdruck, Adipositas und Diabetes mellitus sowie kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert (Michos & Melamed, 2008). Hypertensive Patienten, die für 3 Monate einer UVB-Strahlung ausgesetzt wurden, zeigten einen Anstieg der 25-OHD-Konzentrationen um 180 % und einen um 6 mmHg reduzierten systolischen und diastolischen Blutdruck (Krause et al, 1998). Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen entwickeln wahrscheinlicher eine Herzinsuffizienz, wenn sie Vitamin D-defizient sind (Zittermann et al, 2003). 1,25 OH₂D ist eines der potentesten Hormone für die Normalisierung des Blutdruckhormons Renin in den Nieren bei Mäusen (Li et al, 2002). Die Gefäßmuskelzellen besitzen Vitamin-D Rezeptoren und relaxieren in Gegenwart von 1,25-OH₂D (O'Connell et al, 1994; Weishaar & Simpson, 1987).

13. Besondere Risikogruppen für einen Vitamin D-Mangel im Kindes- und Jugendalter

Von einem Vitamin D-Mangel sind besonders vier Personengruppen bedroht:

1. Säuglinge, die ausschließlich gestillt werden und keine Vitamin-D-Prophylaxe erhalten (Gartner & Greer, 2003)
2. Strikt vegan bzw. makrobiotisch ernährte Kinder (besonders Säuglinge und Kleinkinder), die keine ausreichenden Calcium-, Vitamin D- und Fettzusätze erhalten.
3. Personen mit limitierter Exposition zum Sonnenlicht (Webb et al, 1988; Webb et al, 1990)
4. Adoleszenten aus Einwandererfamilien mit dunkler Hautpigmentierung, wie sie regelmäßig bei türkischem, arabischem, asiatischen oder afrikanischem ethnischen Hintergrund vorliegt und/oder besonderen Ernährungsweisen bzw. Lebensgewohnheiten. Durch das dunkle Hautpigment ist nur eine begrenzte dermale Vitamin D-Synthese möglich. Weitere Gefahren des Vitamin D-Mangels liegen in der in diesen ethnischen Gruppen häufigen, traditionellen Ernährungsweise mit faserreichen, Vitamin D- und Calcium-armen, aber phytat- und oxalsäurereichen Getreiden und Hülsenfrüchten, die die Absorption von Calcium und Vitamin D im Darm vermindern, sowie in einer geringen Aufnahme von Phosphat und Vitamin-D-haltigem Fleisch und Fisch (Glerup et al, 2000; Stellinga-Boelen et al, 2007). Adoleszente Mädchen exponieren sich aus religiösen bzw. kulturellen Gründen z.T. nur wenig der Sonne durch das Tragen traditioneller Kleidung und/oder durch die Meidung außerhäuslicher Aufenthalte.

14. Besondere Situation bei chronischen Krankheiten

Chronische Erkrankungen der Haut, des Darms, der Leber und Gallenwege sowie der Niere können mit einem Vitamin D-Mangel vergesellschaftet sein. Diese gehen je nach vorliegender Organerkrankung mit einer verminderten Eigensynthese in der Haut, einer verminderten enteralen Vitamin-D-Aufnahme (Morbus Crohn, zystische Fibrose, Gallengangserkrankung), einer gestörten Vitamin D-Synthese (Lebererkrankung, chronische Niereninsuffizienz) oder mit einer verstärkten Vitamin D-Metabolisierung (z.B. Antiepileptika) einher. Hier sind regelmäßige 25-OHD-Bestimmungen erforderlich, um dann ggf. eine Vitamin D-Supplementierung einzuleiten (Fairfield & Fletcher, 2002; Lo et al, 1985).

15. Folgen erhöhter Vitamin D Zufuhr

Vitamin D-Intoxikationen sind beim Stoffwechselgesunden lediglich durch eine überhöhte orale Zufuhr möglich. Fallberichte zu Vitamin D-Intoxikationen sind selten. Vitamin D-Intoxikationen mit Hypercalcämie und Hyperphosphatämie sind bei täglichen Vitamin D Dosen von > 40.000 IU bzw. Einzeldosen von mehr als 300.000 IU beschrieben. Klinische Zeichen der Hypercalcämie können sein: Schwäche, Kopfschmerzen, Somnolenz, Übelkeit, Obstipation, Knochenschmerzen oder ein Metallgeschmack sein (Huh & Gordon, 2008). Als Folge der Hypercalcämie können Störungen des Konzentrationsvermögens der Niere mit Polyurie und Polydipsie auftreten, sowie Verkalkungen von inneren Organen (Niere, Herz, Lungen) und von Blutgefäßen. Als toxisch werden 25-OHD-Konzentrationen von > 150 ng/ml (374 nmol/l) angesehen (Holick, 2007).

In einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie wurden die Kurz- und Langzeiteffektivität bzw. Sicherheit von Vitamin D-Dosen bis zu 2000 IE/Tag an Kindern und Jugendlichen (10-17 Jahre) untersucht. Tägliche Vitamin D-Supplemente von bis zu 2000 IE (50 µg/d) wurden gut toleriert und führten zu signifikanten Anstiegen der 25-OHD-Serumspiegel nach 1 Jahr: bei Jungen von 16 ± 7 ng/ml ($40 \pm 17,5$ nmol/l) auf 35 ± 9 ng/ml ($87,5 \pm 22,5$ nmol/l); bei Mädchen von 13 ± 8 ng/ml ($32,5 \pm 20$ nmol/l) auf 38 ± 31 ng/ml ($95 \pm 77,5$ nmol/l). Toxische Symptome wurden weder kurz- noch langfristig (über 1 Jahr) beobachtet (Maalouf et al, 2008).

Obere tolerierbare Zufuhrmengen (Upper Levels; UL) von Vitamin D wurden von der EFSA (European Food Safety Authority, 2006) definiert: 0-2 Jahre: 25 µg/Tag; 3-10 Jahre: 25 µg/Tag; 11-17 Jahre: 50 µg/Tag; Erwachsene: 50 µg/Tag. Die aktuelle Empfehlung des IOM sieht wesentlich höhere UL vor (Institute of Medicine, 2010).

Mit den im Abschnitt 18 angegebenen Empfehlungen ist eine Vitamin D-Intoxikation selbst bei mehrfacher Überschreitung der angegebenen Dosis nicht zu erreichen.

16. Anreicherung von Nahrungsmitteln mit Vitamin D

Das von der EU geförderte Forschungsprojekt „Optiford“ (Laufzeit 2000 bis 2004) hatte zum Ziel, die Auswirkungen einer Anreicherung von Nahrungsmitteln mit Vitamin D in Europa zu prüfen (beteiligte Länder: Dänemark, Polen, Finnland, Irland). Als erster Schritt wurde die Ist-Situation anhand des Vitamin D-Status bestimmt. Zur Definition eines Vitamin D-Mangels bzw. eines suboptimalen Vitamin D-Status wurden die Referenzwerte <25 nmol/l (<10 ng/ml) bzw. 25-47,5 nmol/l (10-19 ng/ml) herangezogen. Die Prävalenz für einen Vitamin D-Mangel bei Jugendlichen der beteiligten Länder lag bei 26 - 51 %. Eine suboptimale Versorgung zeigten >90 % der Jugendlichen. Die Ergebnisse zeigen während der Winterzeit eine hohe Prävalenz eines Vitamin D-Mangels bei Jugendlichen, die oberhalb des 51,9. nördlichen Breitengrads wohnen (bestimmt durch die 25-OHD-Konzentration des Serums). Während der Sommermonate liegt bei den Betroffenen dort kein Vitamin D-Mangel vor (Tylavsky et al, 2006).

Ein Expertenkomitee in Finnland empfahl im Jahr 2003 die Anreicherung von Milch, Sauermilch und Joghurt mit 0,5 µg Vitamin D/100 g (20 Einheiten pro 100 g) und von Margarine und Brotaufstrichen mit Mengen zwischen 7,5 und 10 µg Vitamin D/100 g (400 Einheiten pro 100 g; 0,5 µg Vitamin D pro Teelöffel Margarine). Diese Empfehlung war nicht verpflichtend, allerdings haben sich die meisten Nahrungsmittelhersteller danach gerichtet. Diese moderate Anreicherung von Milch und Margarine mit Vitamin D erreichte eine Vitamin D-Versorgung entsprechend den nationalen Empfehlungen in Finnland. Berechnungen gehen von >50 % der Jugendlichen aus, die so - nur über die Nahrung - eine ausreichende Vitamin D-Versorgung erreichen würden. Es ist allerdings nicht klar, ob die über die Nahrung zugeführte Menge an Vitamin D ausreicht, um die 25-OHD-Spiegel während der Wintermonate ausreichend zu verbessern (Tylavsky et al, 2006).

Um die Effektivität der nationalen Vitamin D-Anreicherung von Milch und Margarine zu überprüfen wurden die alimentäre Vitamin D-Zufuhr sowie der Vitamin D-Status im Serum

bei 4jährigen finnischen Kindern jeweils in den Wintermonaten vor (2001-2002) und nach (2003-2004) Initiierung der Lebensmittelanreicherung gemessen. Die mittlere tägliche alimentäre Vitamin D-Aufnahme stieg signifikant von 2,1 auf 4,5 µg. Ebenso konnte die Serumkonzentration von 25-OHD signifikant von 54,7 auf 64,9 nmol/l (21,9 auf 26 ng/ml) angehoben werden (Piirainen et al, 2007).

Bei Übernahme dieses finnischen Modells der Vitamin D-Anreicherung von Lebensmitteln in Deutschland würde die mittlere Vitamin D-Aufnahme auf bis zu 4,0 µg/d (Jungen) bzw. 3,2 µg/d (Mädchen) steigern und damit den DACH-Referenzwerten von 5 µg/d stärker annähern (Hintzpeter, 2008a). In Deutschland darf Margarine mit 2,5 µg/100g angereichert werden; eine höhere Anreicherungs-dosis könnte die Versorgungssituation nur leicht verbessern.

Eine Alternative ist die zusätzliche Gabe von Vitamin D als Nahrungssupplement, z.B. in Tablettenform.

Bei Kindern, ähnlich wie bei Erwachsenen, beträgt die mittlere 25-OHD Antwort auf jede 100 IE zusätzliches orales Vitamin D₃ ungefähr 1 ng/ml (2,5 nmol/l). Im scheinbaren Widerspruch zu den Ergebnissen der bevölkerungsbasierten Studie in Finnland stehen Ergebnisse einer klinischen Studie von Maalouf et al. 2008. Bei Kindern und Jugendlichen mit einer 25-OHD Serumkonzentration <20 ng/ml (<50 nmol/l) würde eine Vitamin D-Dosis von 2000 IE/d, vorzugsweise als Vitamin D₃, eine empfehlenswerte Ersatzdosis sein zum Erreichen eines angemessenen 25-OHD-Spiegels im Serum > 30 ng/ml (> 75 nmol/l) (Maalouf et al, 2008). Da es sich hier nur um eine einzelne Studie handelt besteht darin keine Grundlage für eine Empfehlung einer solch hohen Dosis.

17. Offene Fragen

Unter anderen sind die folgenden Fragen derzeit nicht beantwortet:

- Wie hoch ist die Prävalenz von Rachitis und wie hat sie sich in den letzten Jahren verändert?
- In welchem Ausmaß liegen regionale und saisonale Unterschiede vor?
- Welchen Einfluss hat die erhöhte Körperfettmasse bei Adipösen auf die 25-OHD-Serumkonzentration, und hat diese die gleiche klinische Bedeutung wie bei Normalgewichtigen?
- Wie viel Vitamin D muss in den Wintermonaten mehr zugeführt werden als im Sommer, um mittlere 25-OHD-Konzentrationen >20 ng/ml (> 50 nmol/l) zu erreichen?
- Sollten Adoleszenten mit dunkler Hautpigmentierung eine höhere Vitamin D-Prophylaxe erhalten?

Die Bedeutung der folgenden Zusammenhänge und deren Auswirkungen für eine Empfehlung sind schwach und müssen weiter überprüft werden:

- Wie gut gesichert ist der Zusammenhang zwischen der erreichten peak-bone-mass in der Adoleszenz und dem späteren Auftreten einer Osteoporose und welchen Handlungsbedarf gibt es hier in Deutschland bzgl. einer Vitamin-D-Supplementierung bei Adoleszenten?
- Reflektieren die Assoziationen eines Vitamin D-Mangels und daraus resultierender Folgeerkrankungen wie Tumorerkrankungen (Darm, Prostata, Ovarien, Brust), Typ-I Diabetes mellitus, reduzierte Muskelkraft, multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis, Bluthochdruck, kardiovaskuläre Erkrankung usw. einen kausalen Zusammenhang, welcher eine entsprechend höhere Zielvorgabe für den 25-OHD Serumspiegel und damit eine höhere empfohlene Zufuhr von Vitamin D rechtfertigt?

18. Empfehlungen

Aufgrund der in Deutschland nach dem Säuglingsalter insgesamt unzureichenden Vitamin D-Versorgung, der relativ niedrigen UV-Exposition, den zahlreichen Hinweisen auf gesundheitlich relevante Vorteile eines verbesserten Vitamin D-Status und der Risikoarmut einer moderater Supplementation mit Vitamin D, folgert die Ernährungscommission:

1. Eine 25-OHD-Serumkonzentration <20 ng/ml (<50 nmol/l) ist als Vitamin D-Mangel anzusehen.
2. Eine Sonnenexpositionsdauer in den Monaten April bis September von 5 - 30 Minuten 2 Mal pro Woche zwischen 10 und 15 Uhr mit unbedecktem Kopf, freien Armen und Beinen ist zur adäquaten Vitamin D-Produktion im Kindes- und Jugendalter (Hauttyp 2 und 3) ausreichend (Holick, 2007) und wird unter der Prämisse der Vermeidung von Sonnenbrand als effektivste Form der Verbesserung des Vitamin D-Status empfohlen.
3. Die Kinder- und Jugendärzte sollten die Eltern darauf hinweisen, wie bedeutsam die tägliche intensive Bewegung (mindestens 1 Stunde) ihrer Kinder im Freien ist. Über die Sonnenlichtexposition wird die Vitamin D-Versorgung verbessert und über die Bewegung der Aufbau der Knochenmasse zusätzlich gesteigert. Diese Effekte führen zum Aufbau einer maximalen Knochenmasse (peak-bone-mass) und damit zu einer Prävention der Osteoporose im späteren Alter. – Da Lebensumfeld und Freizeitgestaltung im Kinderalltag kaum noch diesen optimalen, täglichen und ausgiebigen Aufenthalt im Freien zulassen, erscheint angesichts der allgemein unzureichenden Vitamin-D Versorgung eine Supplementierung ratsam.
4. Für alle Säuglinge in Deutschland wird zusätzlich zur Vitamin D-Zufuhr mit Muttermilch oder Säuglingsnahrung eine orale Supplementierung mit 400-500 Einheiten Vitamin D₃ pro Tag bis zum zweiten erlebten Frühsommer mit dann höherer UV-Exposition und Vitamin D-Eigensynthese, also je nach Geburtszeitpunkt für die Dauer von 1 bis 1 ½ Jahren empfohlen. Die Vitamin D-Gabe sollte kombiniert mit der Fluoridprophylaxe erfolgen.
5. Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g Geburtsgewicht sollten in den ersten Lebensmonaten eine tägliche Zufuhr von 800-1000 IE Vitamin D erhalten.
6. Bei unzureichender Sonnenlichtexposition wird ab dem zweiten Lebensjahr und für die Dauer des gesamten Kindes- und Jugendalter in Übereinstimmung mit dem amerikanischen Institute of Medicine eine Vitamin D-Gesamtzufuhr von etwa 600 IE/Tag für wünschenswert gehalten. Diese tägliche Zufuhr kann bei der derzeit üblichen Ernährung durch die zusätzliche Zufuhr von 400 IE/Tag Vitamin D in Form von Supplementen erreicht werden.
7. Besonderes Augenmerk ist auf Risikogruppen (vegetarisch ernährte Kinder, Migranten, Personen mit limitierter Sonnenlichtexposition, chronisch Kranke) zu legen. Für diese Kinder und Jugendlichen sollten jährliche Bestimmungen von 25-OHD im Serum erwogen werden. Für diese Risikogruppen ist bereits bei Serumkonzentrationen von <30 ng/ml (<75 nmol/l) erhöhte tägliche Substitution sinnvoll zur Prävention eines Vitamin D-Mangels. Medizinische Untersuchungen im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen (inkl. J1) sind eine Möglichkeit, den Vitamin D-Status bei Risikogruppen, vor allem bei Kindern mit limitierter Exposition zum Sonnenlicht aufgrund des kulturellen Hintergrunds oder Behinderungen, zu erfassen und daraufhin Maßnahmen zu ergreifen.
8. Eine weitere systematische Überwachung der Vitamin D-Versorgung im Kindes- und Jugendalter (Surveillance) und eine Kosten-Nutzenanalyse der empfohlenen respektive durchgeführten Maßnahmen sollte durchgeführt werden.

Anhang

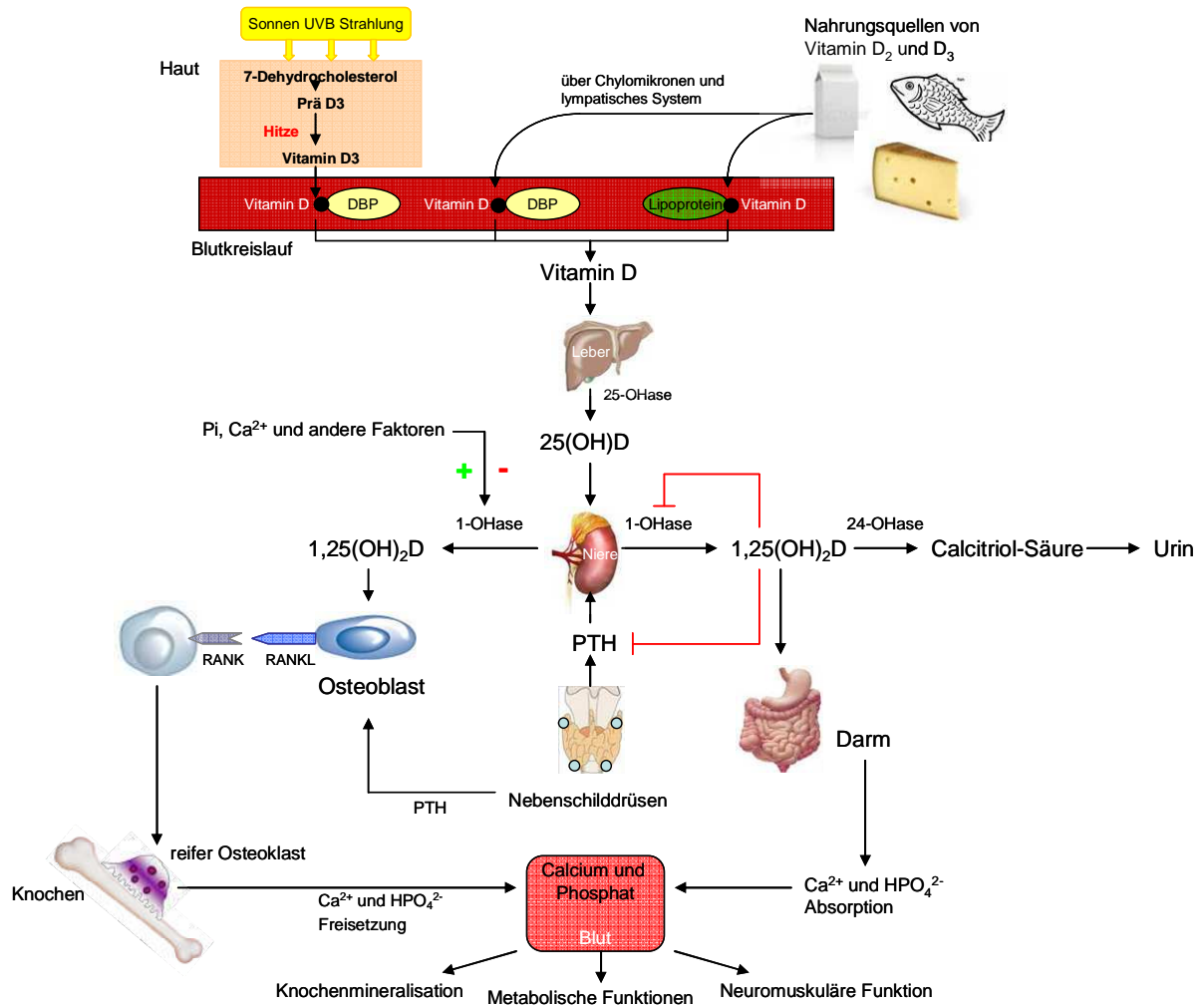


Abbildung 1:

Photoproduktion und Metabolismus von aktivem Vitamin D (1,25(OH)₂D) und seine biologischen Funktionen im Calcium-, Phosphat- und Knochenstoffwechsel. nach: (Holick, 2006a).

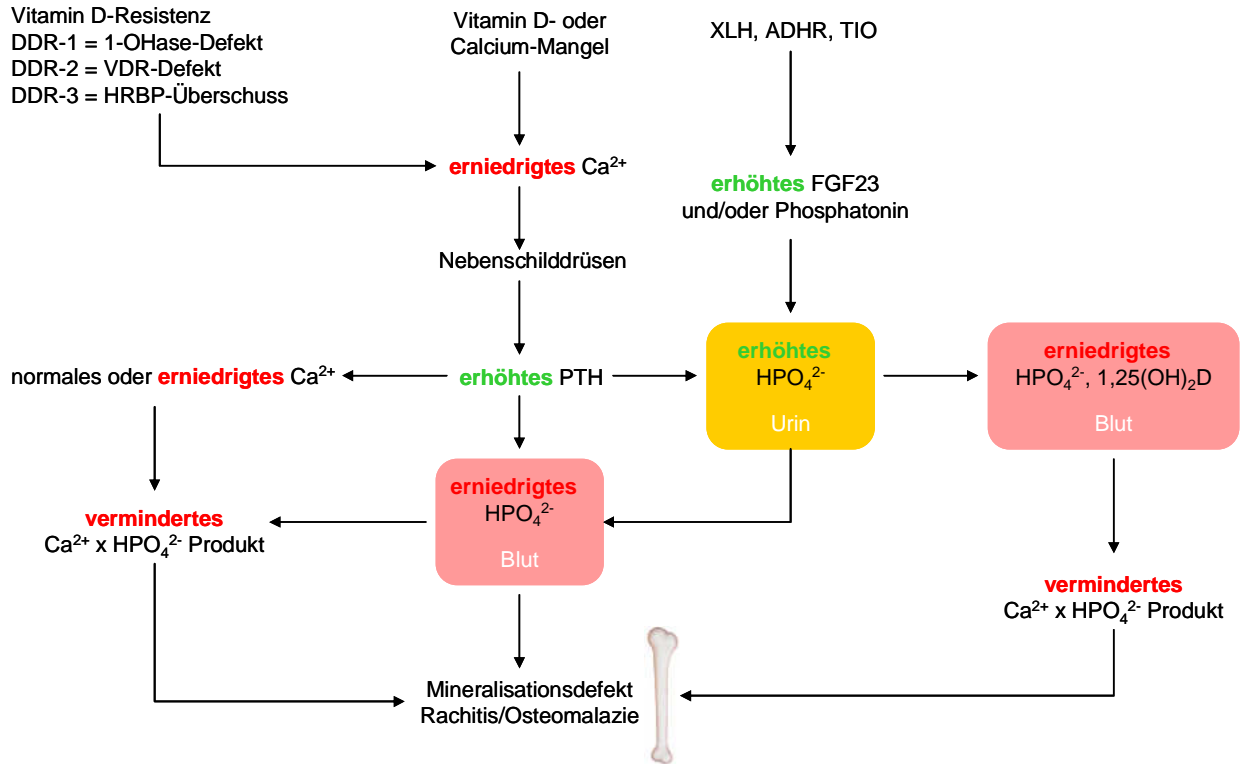


Abbildung 2:

Biochemische Änderungen im Calcium- und Phosphatstoffwechsel aufgrund eines Vitamin D- oder Calciummangels, Vitamin D-Resistenz-Syndroms oder hypophosphatämischen Syndroms welche Rachitis oder Osteomalazie verursachen. XLH: X-linked hypophosphatemic rickets; ADHR: autosomal dominant hypophosphatemic rickets; TIO: tumor-induced osteomalacia. **nach: (Holick, 2006a)**

Tabelle1:
**Vitamin D-Status und assoziierte Serumspiegel an 25(OH)D, 1,25(OH)₂D, Ca, HPO₄²⁻,
alkalischer Phosphatase (Alk. phos.), PTH, und FGF23. nach: (Holick, 2006a)**

	25(OH)D ng/ml	25(OH)D nmol/l	1,25(OH) ₂ D	Ca	HPO ₄ ²⁻	Alk.Phos	PTH	FGF23	Skeletterkrankungen
Vitamin D-Mangel	< 20	< 50	↑	↓ NL	↓	↑	↑	NL	Rachitis/Osteomalazie
suboptimale Vitamin D-Versorgung	21 - 29	51 - 74	↑ or NL	NL	NL	↑ or NL	↑ or NL	NL	↓ BMD
optimale Vitamin D-Versorgung	> 30	> 75	NL	NL	NL	NL	NL	NL	-
XLH	NL	NL	↓	NL	↓↓	↑	NL	↑ or NL	Rachitis
ADHR	NL	NL	↓	NL	↓↓	↑	NL	↑↑	Rachitis
TIO	NL	NL	↓	NL	↓↓	↑	NL	↑↑	Rachitis

Die nach oben zeigenden Pfeile (↑ und ↑↑) zeigen an, dass die Serumspiegel moderat bzw. deutlich über dem normalen Bereich liegen. Die nach unten zeigenden Pfeile (↓ und ↓↓) zeigen an, dass die Serumspiegel moderat bzw. deutlich unter dem Normalbereich liegen. NL beschreibt Spiegel im normalen Bereich. BMD: bone mineral density; XLH: X-linked hypophosphatemic rickets; ADHR: autosomal dominant hypophosphatemic rickets; TIO: tumor-induced osteomalacia.

Literatur

ESPGHAN Committee on Nutrition: Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, Domellof M, Embleton ND, Fusch C, Genzel-Boroviczeny O, Goulet O, Kalhan SC, Kolacek S, Koletzko B, Lapillonne A, Mihatsch W, Moreno L, Neu J, Poindexter B, Puntis J, Putet G, Rigo J, Riskin A, Salle B, Sauer P, Shamir R, Szajewska H, Thureen P, Turck D, van Goudoever JB, Ziegler EE (2010) Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 50(1): 85-91

Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P (2000) Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control* 11(9): 847-852

Aksnes L, Aarskog D (1982) Plasma concentrations of vitamin D metabolites in puberty: effect of sexual maturation and implications for growth. *J Clin Endocrinol Metab* 55(1): 94-101

Alfram PA, Bauer, C.CH. (1962) Epidemiology fractures of the forearm. *J Bone Joint Surg Am* 44: 105-114

Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D (2009) Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*(2): CD000227

Bailey DA, Wedge, J.H., McCulloch, R.G., Martin, A.D., Bernhardson, S.C. (1989) Epidemiology of fractures of the distal end of the radius in children associated with growth. *J Bone Joint Surg Am* 71: 1225-1231

Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B (2005) Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 293(18): 2257-2264

Cantorna MT (2006) Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol* 92(1): 60-64

Cashman KD (2007) Vitamin D in childhood and adolescence. *Postgrad Med J* 83(978): 230-235

Cashman KD, Hill TR, Cotter AA, Boreham CA, Dubitzky W, Murray L, Strain J, Flynn A, Robson PJ, Wallace JM, Kiely M (2008) Low vitamin D status adversely affects bone health parameters in adolescents. *Am J Clin Nutr* 87(4): 1039-1044

Chen TC, Holick MF (2003) Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol Metab* 14(9): 423-430

Cheng S, Tylavsky F, Kroger H, Karkkainen M, Lyytikainen A, Koistinen A, Mahonen A, Alen M, Halleen J, Vaananen K, Lamberg-Allardt C (2003) 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(3): 485-492

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. (2007) Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 158: 1-235

DACH (2008) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr Vol. 1. Auflage, 1. korrigierter Nachdruck, Frankfurt am Main: Umschau/Braus: Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE).

Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R (2005) Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 16(7): 713-716

- Deluca HF, Cantorna MT (2001) Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 15(14): 2579-2585
- El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi, M., Choucair, M., Salamoun, M., Hajj Shahine, C., Kizirian, A., Tannous, R. (2001) Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics* 107: E53
- Embry AF, Snowdon LR, Vieth R (2000) Vitamin D and seasonal fluctuations of gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 48(2): 271-272
- Fairfield KM, Fletcher RH (2002) Vitamins for chronic disease prevention in adults: scientific review. *JAMA* 287(23): 3116-3126
- Feldman D, Zhao XY, Krishnan AV (2000) Vitamin D and prostate cancer. *Endocrinology* 141(1): 5-9
- Garland C, Shekelle RB, Barrett-Connor E, Criqui MH, Rossof AH, Paul O (1985) Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. *Lancet* 1(8424): 307-309
- Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF (1990) Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med* 19(6): 614-622
- Gartner LM, Greer FR (2003) Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics* 111(4 Pt 1): 908-910
- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J, Charles P, Eriksen EF (2000) Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med* 247(2): 260-268
- Glinghammar B, Venturi M, Rowland IR, Rafter JJ (1997) Shift from a dairy product-rich to a dairy product-free diet: influence on cytotoxicity and genotoxicity of fecal water--potential risk factors for colon cancer. *Am J Clin Nutr* 66(5): 1277-1282
- Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ (2004) Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158(6): 531-537
- Goulding A, Cannan, R., Williams, S.M., Gold, E.J., Taylor, R.W., Lewis-Bamed, N.J. (1998) Bone mineral density in girls with forearm fractures. *J Bone Miner Res* 13: 143-148
- Grant WB (2002) An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 94(6): 1867-1875
- Greer FR, Marshall S (1989) Bone mineral content, serum vitamin D metabolite concentrations, and ultraviolet B light exposure in infants fed human milk with and without vitamin D2 supplements. *J Pediatr* 114(2): 204-212
- Hanchette CL, Schwartz GG (1992) Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 70(12): 2861-2869
- Hayes CE, Hashold, F.E., Spach, K.M., Pederson, L.B. (2003) The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol* 49: 277-300
- Hintzpeter B (2008a) Vitamin D Status in Germany. Prevalence of Vitamin D Deficiency, Determinants and Potential Health Implications, Vol. 47, Kiel: DER ANDERE VERLAG.
- Hintzpeter B, Scheidt-Nave C, Müller MJ, Schenk L, Mensink GBM (2008b) Higher Prevalence of Vitamin D Deficiency Is Associated with Immigrant Background among Children and Adolescents in Germany. *American Society for Nutrition*: 1482-1490
- Hochberg Z, Bereket A, Davenport M, Delemarre-Van de Waal HA, De Schepper J, Levine MA, Shaw N, Schoenau E, van Coeverden SC, Weisman Y, Zadik Z (2002) Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. *Horm Res* 58(1): 39-51

Holick FM (2002) Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 9: 87-98

Holick MF (1994) McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D--new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 60(4): 619-630

Holick MF (2003) Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.*, Favus M (ed), Vol. 5th ed., pp 129-137. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research

Holick MF (2004) Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 79(3): 362-371

Holick MF (2006a) Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 116(8): 2062-2072

Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357(3): 266-281

Holick MF, Garabedian, M. (2006b) Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism* 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research: 129-137

Hollis BW (2005) Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 135(2): 317-322

Hollis BW, Wagner CL (2004a) Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 79(5): 717-726

Hollis BW, Wagner CL (2004b) Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr* 80(6 Suppl): 1752S-1758S

Holt PR (1999) Studies of calcium in food supplements in humans. *Ann N Y Acad Sci* 889: 128-137

Huh SY, Gordon CM (2008) Vitamin D deficiency in children and adolescents: epidemiology, impact and treatment. *Rev Endocr Metab Disord* 9(2): 161-170

Hyponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM (2001) Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 358(9292): 1500-1503

Institute of Medicine (1999) Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride*. National Academy Press, Washington, DC

Institute of Medicine (2010) Food and Nutrition Board: *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D* www.iom.edu/vitamind: Report Release: 30.11.2010

Jones G, Dwyer T (1998) Bone mass in prepubertal children: gender differences and the role of physical activity and sunlight exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 83(12): 4274-4279

Kampman MT, Wilsgaard T, Mellgren SI (2007) Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. *J Neurol* 254(4): 471-477

Kersting M (2008) Die Kalzium- und Vitamin D-Zufuhr von Kindern. *Ernährungs Umschau* 9/08: 1-5

Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM (1998) Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 352(9129): 709-710

La Vecchia C, Braga C, Negri E, Franceschi S, Russo A, Conti E, Falcini F, Giacosa A, Montella M, Decarli A (1997) Intake of selected micronutrients and risk of colorectal cancer. *Int J Cancer* 73(4): 525-530

- Langman M, Boyle P (1998) Chemoprevention of colorectal cancer. *Gut* 43(4): 578-585
- Lehtonen-Veromaa M, Mottonen T, Irjala K, Karkkainen M, Lamberg-Allardt C, Hakola P, Viikari J (1999) Vitamin D intake is low and hypovitaminosis D common in healthy 9- to 15-year-old Finnish girls. *Eur J Clin Nutr* 53(9): 746-751
- Lehtonen-Veromaa MK, Mottonen TT, Nuotio IO, Irjala KM, Leino AE, Viikari JS (2002) Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. *Am J Clin Nutr* 76(6): 1446-1453
- Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP (2002) 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 110(2): 229-238
- Lo CW, Paris PW, Clemens TL, Nolan J, Holick MF (1985) Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. *Am J Clin Nutr* 42(4): 644-649
- Loomis WF (1967) Skin-pigment regulation of vitamin-D biosynthesis in man. *Science* 157(788): 501-506
- Maalouf J, Nabulsi M, Vieth R, Kimball S, El-Rassi R, Mahfoud Z, El-Hajj Fuleihan G (2008) Short- and long-term safety of weekly high-dose vitamin D3 supplementation in school children. *J Clin Endocrinol Metab* 93(7): 2693-2701
- Martinez ME, Willett WC (1998) Calcium, vitamin D, and colorectal cancer: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 7(2): 163-168
- Merke J, Ritz E, Schettler G (1986) Neue Gesichtspunkte zur Rolle des Vitamin D. *Dtsch Med Wschr* 111: 345-349
- Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG (2004) Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 50(1): 72-77
- Michos ED, Melamed ML (2008) Vitamin D and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 11(1): 7-12
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M (2008) Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 122(2): 398-417
- Munns C, Zacharin MR, Rodda CP, Batch JA, Morley R, Cranswick NE, Craig ME, Cutfield WS, Hofman PL, Taylor BJ, Grover SR, Pasco JA, Burgner D, Cowell CT (2006) Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. *Med J Aust* 185(5): 268-272
- Need AG, Morris HA, Horowitz M, Nordin C (1993) Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr* 58(6): 882-885
- O'Connell TD, Weishaar RE, Simpson RU (1994) Regulation of myosin isozyme expression by vitamin D3 deficiency and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the rat heart. *Endocrinology* 134(2): 899-905
- Pawley N, Bishop NJ (2004) Prenatal and infant predictors of bone health: the influence of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 80(6 Suppl): 1748S-1751S
- Peacock M (1995) Nutritional aspects of hip fractures. In: *Nutritional Aspects of Osteoporosis '94*. Eds: P Burckhardt, R P Heaney Ares Serona Symposia, Publications, Rome, Italy: 213-222
- Piirainen T, Laitinen K, Isolauri E (2007) Impact of national fortification of fluid milks and margarines with vitamin D on dietary intake and serum 25-hydroxyvitamin D concentration in 4-year-old children. *Eur J Clin Nutr* 61(1): 123-128
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B (2007) The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 92(6): 2017-2029

- Posner GH (2002) Low-calcemic vitamin D analogs (deltanoids) for human cancer prevention. *J Nutr* 132(12): 3802S-3803S
- Reid IR, Gallagher DJ, Bosworth J (1986) Prophylaxis against vitamin D deficiency in the elderly by regular sunlight exposure. *Age Ageing* 15(1): 35-40
- Rizzoli R, Bruyere O, Cannata-Andia JB, Devogelaer JP, Lyritis G, Ringe JD, Vellas B, Reginster JY (2009) Management of osteoporosis in the elderly. *Curr Med Res Opin* 25(10): 2373-2387
- Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K (2005) Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis D by sunlight exposure in hospitalized, elderly women with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 20(8): 1327-1333
- Schnabel D (2007a) Störungen des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels. Lentze, Schaub, Schulte, Spranger (Hrsg): Pädiatrie Grundlagen und Praxis 3 Auflage (2007) Springer Medizin Verlag Heidelberg: 542-560
- Stellinga-Boelen AA, Wieggersma PA, Storm H, Bijleveld CM, Verkade HJ (2007) Vitamin D levels in children of asylum seekers in The Netherlands in relation to season and dietary intake. *Eur J Pediatr* 166(3): 201-206
- Stránský M, Rysavá, L. (2009) Nutrition as Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Physiol Res* 58(Suppl. 1): S7-S11
- Tang BM, Eslick, G.D., Nowson, C., Smith, C., Bensoussan, A. (2007) Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 370: 657-666
- Thierfelder W, Dortschy R, Hintzpeter B, Kahl H, Scheidt-Nave C (2007) [Biochemical measures in the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50(5-6): 757-770
- Tylavsky FA, Cheng S, Lyytikäinen A, Viljakainen H, Lamberg-Allardt C (2006) Strategies to improve vitamin D status in northern European children: exploring the merits of vitamin D fortification and supplementation. *J Nutr* 136(4): 1130-1134
- Tylavsky FA, Ryder KA, Lyytikäinen A, Cheng S (2005) Vitamin D, parathyroid hormone, and bone mass in adolescents. *J Nutr* 135(11): 2735S-2738S
- van den Berg H (1997) Bioavailability of vitamin D. *Eur J Clin Nutr* 51 Suppl 1: S76-79
- Wagner CL, Greer FR (2008) Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 122(5): 1142-1152
- Wagner CL, Hulsey TC, Fanning D, Ebeling M, Hollis BW (2006) High-dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: a 6-month follow-up pilot study. *Breastfeed Med* 1(2): 59-70
- Wagner CL, Taylor, S.N., Hollis, M.F. (2008) Does Vitamin D make the world go "Round"? *Breastfeeding Medicine* 3(4): 239-250
- Webb AR, Kline L, Holick MF (1988) 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(2): 373-378
- Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Holick MF (1990) An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *Am J Clin Nutr* 51(6): 1075-1081
- Weishaar RE, Simpson RU (1987) Involvement of vitamin D3 with cardiovascular function. II. Direct and indirect effects. *Am J Physiol* 253(6 Pt 1): E675-683

Weisman Y, Bawnik JC, Eisenberg Z, Spierer Z (1982) Vitamin D metabolites in human milk. *J Pediatr* 100(5): 745-748

Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF (2000) Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 72(3): 690-693

Zamora SA, Rizzoli R, Belli DC (2000) Long-term effect of early vitamin-D supplementation on bone mineral status in prematurely born infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 31(1): 94

Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Korfer R, Stehle P (2003) Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 41(1): 105-112