

Redaktion

A. Borkhardt, Düsseldorf
S. Wirth, Wuppertal



CrossMark

T. Reinehr¹ · D. Schnabel² · M. Wabitsch³ · S. Bechtold-Dalla Pozzalla⁴ · C. Bührer⁵ ·
B. Heidtmann⁶ · F. Jochum⁷ · T. Kauth⁸ · A. Körner⁹ · W. Mihatsch¹⁰ · C. Prell⁴ ·
S. Rudloff^{11,14} · B. Tittel¹² · J. Wölfle¹³ · K.-P. Zimmer¹⁴ · B. Koletzko⁴ ·

**Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und
Jugendmedizin¹⁵**

¹ Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin, Vestische Kinder- und
Jugendklinik Datteln, Universität Witten/Herdecke, Datteln, Deutschland; ² Sozialpädiatrisches Zentrum
für chronisch kranke Kinder, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Charité – Universitätsmedizin
Berlin, Berlin, Deutschland; ³ Kinderklinik, Universität Ulm, Ulm, Deutschland; ⁴ Dr. von Haunersches
Kinderspital, Klinikum der Universität München, LMU – Ludwig-Maximilians-Universität, München,
Deutschland; ⁵ Klinik für Neonatologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland;
⁶ Wilhelmsstift Hamburg, Hamburg, Deutschland; ⁷ Evangelisches Waldkrankenhaus Spandau, Berlin,
Deutschland; ⁸ Praxis für Kinder- und Jugendmedizin/Sport- und Ernährungsmedizin Ludwigsburg,
Ludwigsburg, Deutschland; ⁹ Dept. für Frauen- und Kindermedizin, Pädiatrisches Forschungszentrum,
Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland;
¹⁰ Kinderklinik Heliosklinikum Pforzheim, Pforzheim, Deutschland; ¹¹ Institut für Ernährungswissenschaft,
Universität Gießen, Gießen, Deutschland; ¹² Kinderzentrum Dresden-Friedrichstadt, Dresden,
Deutschland; ¹³ Universitätskinderklinik Bonn, Bonn, Deutschland; ¹⁴ Zentrum für Kinderheilkunde und
Jugendmedizin, Universität Gießen, Gießen, Deutschland; ¹⁵ Berlin, Deutschland

Vitamin-D-Supplementierung jenseits des zweiten Lebensjahres

Gemeinsame Stellungnahme der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ e. V.) und der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie (DGKED e. V.)

Einleitung

Die Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ) hat in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie 2011 zur Vitamin-D-Versorgung im Kindesalter Stellung genommen [1, 2]. Es wurden Stoffwechsel, Wirkungen und Zufuhrempfehlungen berichtet und u. a. dargestellt, dass die Vitamin-D-Prophylaxe für die Dauer der ersten 12 bis 18 Lebensmonate (bis zum zweiten vom Kind

erlebten Frühsommer) eine altersentsprechende Mineralisation des Skelettsystems fördert und der Entstehung einer Rachitis vorbeugt [3, 4]. Auch wurde dargestellt [2], dass bei Kindern jenseits des 2. Lebensjahres häufig subnormale Vitamin-D-Serum-Konzentrationen gemessen werden (aktuelle Definitionen: **Tab. 1**; [5–8]). In dieser Stellungnahme wurde eine Vitamin-D-Gesamtzufuhr von 600 IE Vitamin D/Tag für wünschenswert gehalten (aus sonnenlichtabhängiger Eigensynthese und enteraler Zufuhr; [2]). Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung empfiehlt eine Vitamin-D-Gesamtaufnahme von 800 IE/Tag ab dem 2. Lebensjahr [9].

Da viele Kinder in Deutschland diese erwünschte Zufuhr nicht erreichen, wird diskutiert, ob und wann eine Vitamin-D-Supplementierung jenseits der ersten 12 bis 18 Lebensmonate erfolgen soll. Positive Effekte von Vitamin D nicht nur auf das Skelettsystem, sondern auch zur Prävention von entzündlichen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM), Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom oder Asthma bronchiale sowie eine positive Wirkung von Vitamin D auf multiple Sklerose, Krebserkrankungen und klassische Zivilisationskrankheiten (wie z. B. Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 [T2DM],

T. Reinehr und D. Schnabel haben gleichwertig zu dem Manuskript beigetragen.

Tab. 1 Empfohlene Grenzwerte für Vitamin-D-Serum-Konzentrationen (25-OH-Vitamin-D). (Aus Munns et al. [3])

>100 ng/ml (>250 nmol/l)	Intoxikation
20–100 ng/ml (50–250 nmol/l)	Zielbereich
12–20 ng/ml (30–50 nmol/l)	Subnormal
<12 ng/ml (<30 nmol/l)	Mangel

Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz) wurden postuliert [3, 10–14]. Allerdings wird eine Vitamin-D-Supplementierung bei Kindern jenseits des 2. Lebensjahres auch bei niedrigen Vitamin-D-Serum-Spiegeln zunehmend kontrovers diskutiert [5, 10, 12–14]. Zwar sind Nebenwirkungen unter einer angemessen dosierten Vitamin-D-Supplementierung (z. B. 600–800 IE/Tag) nicht zu erwarten, da Vitamin D eine große therapeutische Breite besitzt [2, 3]. Jedoch sollte für eine verbreitet eingesetzte Vitamin-D-Supplementierung im Kindes- und Jugendalter ein nachgewiesener Nutzen, bevorzugt in randomisierten kontrollierten Interventionsstudien, belegt sein. Zudem müssen die vorliegenden Studien zum Zusammenhang zwischen Vitamin D und gesundheitlichen Endpunkten unter Kenntnis der Physiologie des Vitamin-D-Stoffwechsels, der Vitamin-D-Versorgung in Deutschland, der Fehlermöglichkeiten bei der Vitamin-D-Bestimmung und des Hintergrunds der vorliegenden Vitamin-D-Zielwerte interpretiert werden.

Angesichts der anhaltenden Diskussion, wann und welche Kinder und Jugendliche nach dem 2. Lebensjahr eine Vitamin-D-Supplementierung erhalten sollen, wurden die Empfehlungen zur Vitamin-D-Supplementierung für dieses Alter auf der Grundlage einer Literaturübersicht randomisierter kontrollierter Studien aktualisiert.

Physiologie des Vitamin-D-Stoffwechsels

Bis zu 90 % des täglichen Vitamin-D-Bedarfs des Körpers werden über die Sonneneinstrahlung (UV-B-Strahlung) gedeckt. Dabei ist das Ausmaß der Vitamin-D-Synthese abhängig von der Ta-

ges- und Jahreszeit der Sonneneinstrahlung. Aufgrund der Lage Deutschlands (48–54 Grad nördliche Breite) ist eine für die Vitamin-D-Synthese ausreichende UV-B-Strahlung ausschließlich in den Monaten von April bis September zwischen 10 und 15 Uhr gegeben, sofern Kopf und Unterarme ohne Sonnenschutz je nach Hauttyp (Hautpigmentierung) für täglich durchschnittlich ca. 10–15 min der Sonne ausgesetzt werden [2].

Etwa 10 % des benötigten Vitamin D können mit der Nahrung aufgenommen werden, wobei insbesondere Seefische wie Aal, Hering, Makrele und Lachs einen relativ hohen Vitamin-D-Gehalt aufweisen. Über Hydroxylierungsschritte in der Leber und anschließend in den Nieren wird aus Vitamin zunächst 25-OH-Vitamin-D und nachfolgende Calcitriol (1,25[OH]₂-Vitamin-D) gebildet, das den Kalzium- und Phosphatstoffwechsel reguliert sowie die Mineralisation des Knochens steigert.

Bei einem Vitamin-D-Mangel kommt es über die verminderte Kalziumaufnahme aus dem Darm sekundär zu einem Kalziummangel. Niedrige Kalziumspiegel führen dann reaktiv zu einer vermehrten Parathormonsekretion. Parathormon wiederum steigert die Serum-Kalzium-Spiegel durch eine vermehrte Kalziumfreisetzung aus dem Knochen sowie durch eine verminderte Kalziumausscheidung über den Urin. Eine Rachitis manifestiert sich insbesondere dann, wenn auch die tägliche Kalziumaufnahme niedrig ist [3].

Vitamin D reguliert aber nicht nur den Kalzium-/Phosphatstoffwechsel und damit die Skelettmineralisation, sondern zeigt in Tierversuchen auch multiple modulatorische Eigenschaften, insbesondere auf das Immunsystem [15]. Vitamin D reguliert im Mausmodell mehr als 300 Gene, und die Expression des Vitamin-D-Rezeptors konnte bisher in ca. 40 Geweben nachgewiesen werden [16]. Im Tiermodell konnte u. a. gezeigt werden, dass es nach Bindung eines infektiösen Agens an die „toll-like receptors“ der Makrophagen über die gesteigerte Zytochrom(CYP)-27B1-Enzymstimulation zur vermehrten Bildung von Calcitriol kommt. Nach Bindung an den Vitamin-D-Rezeptor

wird dann die Bildung von Cathelicidin und β -Defensin 2 stimuliert. Über deren antivirale bzw. antibakterielle Aktivität kommt es zur Zerstörung des Agens [17, 18]. Daher wird postuliert, dass ein Vitamin-D-Mangel das Auftreten von Autoimmunkrankheiten sowie eine erhöhte Infektionsanfälligkeit auch beim Menschen begünstigen könnte [15].

Laborchemische Vitamin-D-Bestimmung

Vitamin D ist biochemisch ein Steroidhormon und ähnlich schwierig und teuer zu bestimmen wie Testosteron und Estradiol. Bestimmungen des Vitamin-D-Status erfolgen in der Regel durch Messung der 25-OH-Vitamin-D-Serum-Konzentration. Goldstandard sind die Methoden der „high performance liquid chromatography“ (HPLC) oder der „liquid chromatography-mass spectrometry“ (LC/MS) und nicht der meist in Großlaboren durchgeführte „enzyme-linked immunosorbent assay“ (ELISA, [19]). Der Vorteil von chromatographischen bzw. spektrometrischen Methoden liegt in der hohen Spezifität der Erkennung von Vitamin D, wohingegen diese bei Immunoassays sehr abhängig von den verwendeten Antikörpern und Standards ist. Bis heute gibt es keinen international anerkannten Standard für die Vitamin-D-Bestimmung. Vitamin D ist labil gegenüber Licht, sodass Serumröhrchen lichtgeschützt aufbewahrt und verschickt werden müssen, um nicht falsch-niedrige Werte zu messen.

Vitamin-D-Versorgung in Deutschland

In der Dortmund Nutritional and Anthropometrical Longitudinally Designed (DONALD) Study lag bei 80 % der teilnehmenden Kinder im Alter von einem bis 12 Jahren auf der Grundlage von Dreitagesernährungsprotokollen die alimentäre Vitamin-D-Zufuhr unter den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung [9].

Die für deutsche Kinder repräsentative Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland

Monatsschr Kinderheilkd <https://doi.org/10.1007/s00112-018-0502-6>
 © Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin 2018

T. Reinehr · D. Schnabel · M. Wabitsch · S. Bechtold-Dalla Pozzalla · C. Bührer · B. Heidtmann · F. Jochum · T. Kauth · A. Körner · W. Mihatsch · C. Prell · S. Rudloff · B. Tittel · J. Wölfle · K.-P. Zimmer · B. Koletzko · Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin

Vitamin-D-Supplementierung jenseits des zweiten Lebensjahres. Gemeinsame Stellungnahme der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ e.V.) und der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie (DGKED e.V.)

Zusammenfassung

Hintergrund. Niedrige Vitamin-D-Serum-Konzentrationen werden nicht nur mit der Rachitis, sondern vor allem aufgrund von Assoziationsstudien auch mit weiteren Erkrankungen in Zusammenhang gebracht. Da die Vitamin-D-Serum-Konzentrationen bei vielen deutschen Kindern und Jugendlichen jenseits des Säuglingsalters unter dem Zielwert liegen, wird bei Kindern auch eine Vitamin-D-Supplementierung diskutiert. **Methodik.** Basierend auf einer Literaturrecherche randomisierter kontrollierter Studien (RCT) werden die Daten zu Wirkungen einer Vitamin-D-Supplementierung jenseits des zweiten Lebensjahres analysiert.

Ergebnisse. Eine Vitamin-D-Supplementierung hat einen möglichen Nutzen für die Risikosenkung von Influenzainfektionen und für seltenere Exazerbationen bei Asthma bronchiale, beeinflusst hier jedoch nicht die Krankheitschwere. Eine Vitamin-D-Supplementierung hat keinen relevanten Einfluss auf Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom, Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Auftreten eines Diabetes mellitus Typ 2 oder der Schubhäufigkeit bei multipler Sklerose, verringerte jedoch die Anzahl neu auftretender Herde im Magnetresonanztomogramm (MRT). Für

andere Endpunkte fehlen kontrollierte randomisierte Interventionsstudien. **Schlussfolgerung.** Aufgrund der vorliegenden Studienlage kann auch bei Vitamin-D-Serum-Konzentrationen unterhalb der Referenzwerte eine generelle Vitamin-D-Supplementierung für Kinder im Alter >2 Lebensjahre ohne Risikofaktoren und ohne chronische Erkrankungen, die potenziell mit Störungen der Kalzium- oder Vitamin-D-Resorption einhergehen, nicht empfohlen werden.

Schlüsselwörter

Infektion · Asthma bronchiale · Adipositas

Vitamin D supplementation beyond the second year of life. Joint statement of the Nutrition Committee of the German Society for Pediatric and Adolescent Medicine (DGKJ) and the German Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (DGKED)

Abstract

Background. Low serum concentrations of vitamin D have been associated with rickets and also with other disorders in observational studies. Since vitamin D serum concentrations in German children and adolescents are frequently below reference values, it is debated whether vitamin D should be broadly supplemented also after infancy. **Methods.** The effects of vitamin D supplementation in children >2 years of age were analyzed based on a literature review of randomized controlled trials (RCTs).

Results. Vitamin D supplementation has a potential benefit for reduction of the risk of influenza infections. The RCTs with vitamin D supplementation demonstrated less exacerbation of bronchial asthma in vitamin D supplemented children but showed no impact on the severity of bronchial asthma. The RCTs demonstrated no clinical effect of vitamin D supplementation on attention deficit hyperactivity disorders, arterial hypertension, heart insufficiency, incidence of diabetes mellitus type 2, and relapses of multiple sclerosis; however, the number of

new lesions in magnetic resonance imaging (MRI) was reduced. For other endpoints RCTs are lacking. **Conclusion.** Based on the available studies, a general vitamin D supplementation cannot be recommended in children aged >2 years even with subnormal vitamin D concentrations but without other risk factors or chronic diseases associated with disorders of calcium or vitamin D resorption.

Keywords

Infection · Bronchial asthma · Obesity

(KiGGS) belegte, dass nur 36,1% der Kinder eine Vitamin-D-Serum-Konzentration im Zielbereich (Definition: **Tab. 1**) zeigen. Besonders häufig lagen Defizite im Winter und im Frühling, bei adipösen Kindern, bei Kindern mit niedriger körperlicher Aktivität, bei Kindern aus sozial schwachen Schichten und bei Kindern mit Migrationshintergrund vor [6, 7]. Die hohe Prävalenz von Vitamin-D-Serum-Spiegeln unterhalb des Zielbereichs bestätigte sich auch bei einer

Nachmessung mithilfe der genaueren HPLC-Methode [20].

Eine schlechte Vitamin-D-Versorgung findet sich nicht nur in Deutschland, sondern auch in anderen europäischen Ländern. In einer Studie in Manchester bei 131 gesunden Jugendlichen im Alter von 12 bis 15 Jahren hatten mehr als zwei Drittel der Kinder im Winter und im Frühling sowie mehr als ein Drittel im Sommer und im Herbst Vitamin-D-Serum-Konzentrationen unterhalb des Zielbereichs [8].

Interpretation der Serum-Vitamin-D-Grenzwerte

Trotz der hohen Prävalenz eines Vitamin-D-Serum-Spiegels unterhalb des Zielbereichs tritt eine manifeste Rachitis bei Kindern und Jugendlichen jenseits des Säuglingsalters und bei Fehlen von weiteren Risikofaktoren (**Tab. 2**) nur selten auf. Die empfohlenen Vitamin-D-Grenzwerte für Kinder (**Tab. 1**) sind nicht für Alter, Geschlecht oder Jahreszeit adaptiert. Würde man Grenzwerte

Tab. 2 Risikopopulationen für eine Vitamin-D-Mangel-Rachitis

Ausschließlich mit Muttermilch ernährte Säuglinge ohne Vitamin-D-Prophylaxe
Menschen mit Erkrankungen, die mit Malabsorption oder Maldigestion einhergehen (z. B. Zöliakie, M. Crohn, zystische Fibrose)
Menschen mit chronisch entzündlichen Erkrankungen (z. B. chronisch entzündliche Darmerkrankung)
Menschen mit chronischer Nierenerkrankung
Menschen mit chronischer Lebererkrankung
Patienten mit dauerhafter Medikation mit Substanzen, die den Kalzium- oder Vitamin-D-Stoffwechsel beeinflussen (z. B. Antiepileptika, antivirale Medikation, Fungizide oder hochdosierte Glukokortikoidtherapie, die die intestinale Kalziumresorption hemmt und die tubuläre Kalziumsekretion stimuliert)
Menschen mit sehr geringer Sonnenexposition, z. B. chronisch immobilisierte Kinder und Jugendliche
Kinder und Jugendliche mit Migrationshintergrund (durch Einfluss von Pigmentierung, Ernährung und Sonnenexposition)

allein anhand der statistischen Verteilung publizierter mithilfe der HPLC ermittelte Vitamin-D-Serum-Konzentrationen bei gesunden Kindern und Jugendlichen berechnen, ergäbe sich als 3. Perzentile in Winter und Frühling ein Vitamin-D-Spiegel von 8 ng/ml sowie in Sommer und Herbst von 14 ng/ml [8]. Diese statistische Berechnung erlaubt aber nicht die Schlussfolgerung, dass vorliegende Vitamin-D-Konzentrationen oberhalb der 3. Perzentile negative gesundheitliche Wirkungen, die durch den Vitamin-D-Status bedingt sind, ausschließen.

Die empfohlenen Vitamin-D-Zielwerte beruhen dementsprechend nicht auf der Normalverteilung von anscheinend gesunden Populationen. Bei der Zielwertbestimmung wurde u. a. berücksichtigt, bei welchen Vitamin-D-Serumspiegeln genügend Kalzium aus der Nahrung absorbiert wird [13, 21, 22]: Bei ausschließlich enteraler Vitamin-D-Zufuhr brauchen gesunde Menschen hierfür im Alter von einem bis 70 Jahren im Mittel eine tägliche Zufuhr von 400 IE („estimated average requirement“, EAR), womit ein mittlerer Vitamin-D-Serumspiegel von 16 ng/ml erreicht wird. Um eine adäquate Versorgung bei nahezu allen Individuen einer Population zu gewährleisten, wird entsprechend den allgemeinen Konzepten der Erstellung von Referenzwerten für Nährstoffe ein Grenzwert auf der Grundlage des Mittelwerts zuzüglich 2 Standardabweichungen der Verteilung festgelegt ([23]; **Abb. 1**). Hieraus ergibt sich ein angestrebter Vitamin-D-Serum-Spiegel von 20 ng/ml

(50 nmol/l), der der „recommended dietary allowance“ (RDA) oder dem „population reference intake“ (PRI) entspricht [24]. Dieser Grenzwert impliziert jedoch auch, dass viele Menschen unterhalb dieses Vitamin-D-Spiegels noch eine ausreichende Kalziumresorption besitzen [13]. Dies erklärt u. a., warum ein Großteil der Kinder mit Vitamin-D-Serum-Spiegeln unterhalb des Zielwerts oder gar mit einem Vitamin-D-Mangel nach der Definition in **Tab. 1** keine Rachitis und keine offenkundigen Nachteile für die Knochenmineralisierung entwickelt und nur ein Bruchteil dieser Kinder und Jugendlichen einen sekundären Hyperparathyreoidismus aufweist. Zudem kann eine Kalziumzufuhr >500 mg/Tag die Manifestation einer Rachitis und einer subnormalen Knochenmineralisierung auch bei niedrigen Vitamin-D-Spiegeln verhindern [1]. Eine individuelle Vitamin-D-Therapie ist indiziert, wenn neben einer erniedrigten Konzentration an Vitamin D (25-OH-Vitamin-D) auch ein sekundärer Hyperparathyreoidismus und/oder eine radiologisch gesicherte Rachitis vorliegen [3, 5]. Ein unter 20 ng/ml liegender Vitamin-D-Serum-Spiegel hat ohne das Vorliegen von weiteren Risikofaktoren für sich allein noch keine sicher pathologische Bedeutung [5].

Vitamin D und skeletale Erkrankungen

Die Rachitis als Vitamin-D-Mangel-Erkrankung sowie deren Diagnose und

Therapie ist in der Stellungnahme der DGKJ aus dem Jahr 2011 [1, 2] sowie entsprechenden internationalen Empfehlungen [3] ausführlich dargestellt. Neben der Rachitis wird aufgrund von Assoziationsstudien auch ein Zusammenhang zwischen Knochendichte und Vitamin D diskutiert. Assoziationen belegen für sich allein jedoch noch keinen kausalen Zusammenhang. Zum Beispiel ermittelte die Studie Young Heart 2000 [25] bei jugendlichen Mädchen im Alter von 12 bis 15 Jahren mit normalen Vitamin-D-Serum-Spiegeln eine signifikant höhere Unterarmknochendichte als bei Mädchen mit Vitamin-D-Konzentrationen unterhalb des Zielwerts. Bei Jungen konnte diese Assoziation nicht gefunden werden. In einer sekundären Datenanalyse zeigte sich, dass die Unterarmknochendichte der Mädchen eng mit der kardiorespiratorischen Fitness assoziiert war, die wiederum mit der Bewegung im Freien im Zusammenhang stand [26]. Damit könnte die Assoziation zwischen niedrigen Vitamin-D-Serumspiegeln und Unterarmknochendichte auch mittelbar über die Bewegung im Freien bedingt sein. Ein niedriger Vitamin-D-Serum-Spiegel könnte also ein Marker für mangelnde Aktivität im Freien („sunshine hormone“) sein. Dieser Umstand limitiert auch die möglichen Schlussfolgerungen aus einer Studie, die eine Assoziation zwischen Vitamin-D-Serum-Konzentrationen und der Knochendichte bei pubertären Mädchen beschreibt [27]. Vermehrte Aktivität im Freien könnte sowohl die Vitamin-D-Serum-Spiegel als auch die Knochendichte positiv beeinflusst haben. In der Tat kommen dieselben Autoren zu dem Schluss, dass eine vermehrte körperliche Aktivität zur Steigerung der Knochendichte führt [28]. In einer randomisierten kontrollierten Studie konnte jedoch ein positiver Effekt von Vitamin D auf die Knochendichte von Mädchen nachgewiesen werden. Dieser Effekt war bei einer „Intention-to-Treat“-Analyse mit Einschluss auch von den Mädchen, die das Vitamin-D-Supplement nicht regelmäßig eingenommen hatten, nicht mehr statistisch signifikant [29]. Aus Metaanalysen placebokontrollierter Studien wurde gefolgert, dass eine

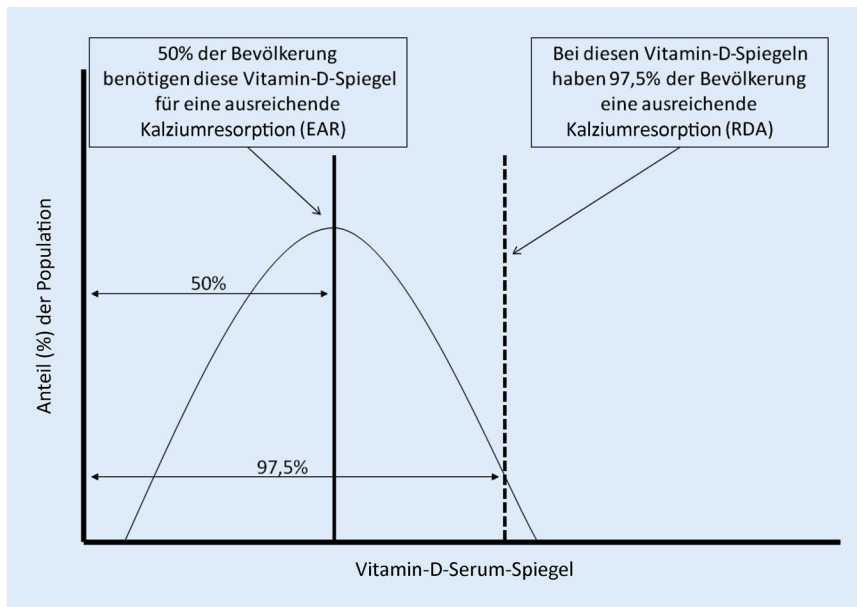


Abb. 1 ▲ Verteilung der Vitamin-D-Serum-Konzentrationen, um eine ausreichende Kalziumresorption in einer gesunden Population zu gewährleisten und daraus abgeleitete Grenzwerte bei fehlender Sonnenexposition. EAR „estimated average requirement“, RDA „recommended dietary allowance“. (Adaptiert nach Manson et al. [13])

Vitamin-D-Supplementierung bei gesunden Kindern nicht zur Verbesserung der Knochendichte führt, möglicherweise aber positive Effekte bei Kindern mit Vitamin-D-Serum-Konzentrationen unterhalb der Zielwerte hat [30, 31].

Vitamin D und extraskeletale Erkrankungen

Eine Vitamin-D-Unterversorgung wird nicht nur mit Erkrankungen aus dem Skelettsystem in Zusammenhang gebracht [3], sondern auch mit diversen anderen Erkrankungen ([15]; ■ Tab. 3). Die meisten dieser postulierten Zusammenhänge basieren auf Assoziations- bzw. epidemiologischen Studien. Kontrollierte randomisierte Interventionsstudien fehlen oder zeigen im Fall der insgesamt wenigen vorliegenden Interventionsstudien oft keinen Effekt von Vitamin D auf die jeweiligen untersuchten Erkrankungen (■ Tab. 3).

Diabetes mellitus Typ 1

Ein Beispiel für die Schwierigkeiten, Assoziationsstudien zu interpretieren, zeigt sich im postulierten Zusammenhang zwischen Vitamin D und der Prävalenz

des T1DM. In Finnland wurde parallel zur Abnahme der Vitamin-D-Supplementierung von 2000 IE/Tag im Jahr 1965 auf 400 IE/Tag im Jahr 1995 ein Anstieg der T1DM-Prävalenz beobachtet [32]. Seit der Vitamin-D-Supplementierung der Lebensmittel im Jahr 2006 in Finnland fand sich keine weitere Zunahme der T1DM-Neumanifestationen [33]. Es wurde daher postuliert, dass mit einer Vitamin-D-Supplementierung das Risiko, an T1DM zu erkranken, um bis zu 30% reduziert werden könnte [34]. Die Vitamin-D-Serum-Spiegel vor Beginn der Serokonversion der Inselzellautoantikörper oder vor Manifestation des T1DM unterschieden sich jedoch nicht von denen bei Kindern, die nicht an T1DM erkrankten und keine Inselzellautoantikörper hatten [35]. Dies lässt einen kausalen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Serum-Konzentrationen und dem Risiko, an T1DM zu erkranken, fraglich erscheinen.

Asthma bronchiale

Randomisierte kontrollierte Studien, die einen positiven Effekt einer Vitamin-D-Supplementierung auf kindliche Erkrankungen belegen, existieren für das Asth-

ma bronchiale. Eine Vitamin-D-Supplementierung bei Kindern mit Asthma bronchiale führte zu einer signifikanten Reduktion der Asthmaexazerbationen sowie der Häufigkeit stationärer Aufnahmen bei Kindern mit milden Asthma bronchiale [36]. Die forcierte Einsekundenkapazität (FEV₁, in Prozent) als ein Maß für die Krankheitsschwere verbesserte sich jedoch durch eine Vitamin-D-Supplementierung in randomisierten kontrollierten Studien nicht [36].

Infektionserkrankungen der oberen Atemwege

Der Effekt von Vitamin D bei Asthma bronchiale wird auf eine Reduktion der Häufigkeit von akuten Infektionserkrankungen der oberen Atemwege zurückgeführt [36]. Im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie erhielten 169 Kinder im Alter zwischen 6 und 12 Jahren 1200 IE Vitamin D/Tag in den Wintermonaten, während 137 Kinder im selben Alter ein Placebo erhielten [37]: Die Prävalenz der Influenza-A-Infektion war in der Interventionsgruppe signifikant niedriger. In einer anderen randomisierten kontrollierten Studie war bei Schulkindern im Alter von 8 bis 12 Jahren die Anzahl der elterlich berichteten oberen Atemwegserkrankungen in der Interventionsgruppe (Zufuhr von mit 300 IE Vitamin D angereicherter Milch in den Wintermonaten) signifikant geringer als bei Kindern ohne Vitamin-D-Supplementierung [38]. Eine weitere randomisierte Studie bei 354 Kindern im Alter von einem bis 5 Jahren konnte keinen Unterschied zwischen einer höher dosierten Vitamin-D-Supplementierung (2000 IE/Tag) und einer Vitamin-D-Supplementierung mit 400 IE/Tag bezüglich viraler Infektionen der oberen Luftwege in den Wintermonaten feststellen [39]. Die Autoren einer aktuellen Cochrane-Analyse folgern auf Basis von 4 randomisierten kontrollierten Studien an fast 3200 Kindern in Afghanistan, Spanien und den USA, dass ein protektiver Effekt einer Vitamin-D-Supplementierung gegen Pneumonien und Diarrhöen bei Kindern im Alter bis zu 5 Jahren nicht belegt wurde [40].

Tab. 3 Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter, bei denen aufgrund von Assoziationsstudien ein Zusammenhang mit Vitamin-D-Serum-Spiegeln postuliert wurde

Erkrankung	Literatur	Effekt einer Vitamin-D-Supplementierung in RCT
Erkrankung der oberen Atemwege	[10, 14, 37–40, 51]	+ und –
Asthma bronchiale	[36, 52, 53]	+ und –
Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom (ADHS)	[54–56]	–
Diabetes mellitus Typ 1	[10, 14, 32–35]	Kein RCT durchgeführt
Diabetes mellitus Typ 2	[10, 14, 44–50]	+ und –
Bluthochdruck	[10, 14, 41, 43]	–
Herzinsuffizienz	[10, 14]	–
Adipositas	[10, 11, 14, 57–59]	Kein RCT durchgeführt
Multiple Sklerose	[60–63]	+ und – ^a

RCT randomisierte kontrollierte Studie

+ im RCT positiver Effekt einer Vitamin-D-Gabe

– im RCT kein Effekt einer Vitamin-D-Gabe auf die untersuchten Zielp Parameter

^aVitamin D hatte keinen Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit der multiplen Sklerose, jedoch einen positiven Einfluss auf die Anzahl der Herde im Magnetresonanztomogramm.

Weitere Erkrankungen

Randomisierte kontrollierte Studien zeigten keine signifikanten oder klinisch relevanten Effekte von Vitamin D auf andere Krankheiten. Eine Metaanalyse von Studien überwiegend bei Erwachsenen ergab keinen Anhalt für eine präventive Wirkung einer Vitamin-D-Gabe gegen Krebs oder Zivilisationskrankheiten [10, 14]. Metaanalysen von randomisierten kontrollierten Studien ergaben, dass eine Vitamin-D-Gabe bei arteriellem Hypertonus zu einer geringen Reduktion des diastolischen Blutdruckwerts (um 2 mmHg), aber nicht zu einer Reduktion des systolischen Blutdruckwerts führte [41]. Vitamin-D-Gaben bewirkten keine Verbesserung des Gefäßstatus [42] oder gingen mit einem kardiovaskulären Nutzen einher [43]. Während Assoziationsstudien einen möglichen Effekt einer Vitamin-D-Supplementierung auf Nüchternglucosekonzentration, HbA_{1c}-Wert und Insulinresistenz beim T2DM postulieren [44], fanden randomisierte kontrollierte Studien keinen Einfluss von Vitamin-D-Gaben auf die Progressionsrate des Prädiabetes zum manifesten T2DM [45], auf das Risiko, bei niedrigen Vitamin-D-Konzentrationen an einem T2DM zu erkranken [46], auf den Glucose-Insulin-Stoffwechsel [47] und auf die Insulinresistenz bei Kindern [48].

Im Rahmen eines vorliegenden manifesten T2DM trat gemäß einer aktuellen Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien ein positiver Effekt einer Vitamin-D-Supplementierung auf den HbA_{1c}-Wert bei Patienten mit niedrigen Vitamin-D-Konzentrationen [49] oder bei supraphysiologischen Vitamin-D-Gaben von 4000 IE/Tag ein [50].

Schlussfolgerungen und Empfehlungen

- Zur Förderung der enteralen Kalziumresorption und damit der Knochengesundheit ist eine adäquate Vitamin-D-Versorgung im Kindes- und Jugendalter anzustreben.
- Für alle Säuglinge in Deutschland wird zusätzlich zur Vitamin-D-Zufuhr mit Muttermilch oder Säuglingsnahrung eine orale Supplementierung mit 400–500 IE Vitamin D₃/Tag bis zum zweiten erlebten Frühsommer mit dann höherer UV-Exposition und Vitamin-D-Eigensynthese, also je nach Geburtszeitpunkt für die Dauer von einem bis 1 ½ Jahren, empfohlen. Die Vitamin-D-Gabe sollte kombiniert mit der Fluoridprophylaxe erfolgen.
- Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g sollten in den ersten Lebensmonaten täglich

800–1000 IE Vitamin D zugeführt werden.

- Die wünschenswerte Vitamin-D-Gesamtaufnahme (aus sonnenlichtabhängiger, körpereigener Synthese sowie enteraler Aufnahme) für Kinder ab dem Alter von einem Jahr, Jugendliche und Erwachsene beträgt 600–800 IE/Tag.
- Regelmäßiger Aufenthalt im Freien verbessert bei Kindern nicht nur die körpereigene Vitamin-D-Synthese, sondern führt auch zu weiteren positiven Gesundheitseffekten. Über die Sonnenlichtexposition wird die Vitamin-D-Versorgung verbessert und über die Bewegung der Aufbau der Knochenmasse gesteigert. Eine Sonnenexposition in den Monaten April bis September 2-mal/Woche zwischen 10 und 15 Uhr für 5–30 min mit unbedecktem Kopf, freien Armen und Beinen ist zur adäquaten Vitamin-D-Produktion im Kindes- und Jugendalter (Hauttyp 2 und 3) ausreichend und wird unter der Prämisse der Vermeidung von Sonnenbrand als effektivste Form der Verbesserung des Vitamin-D-Status empfohlen.
- Der regelmäßige Verzehr Vitamin-D-reicher Fischarten ein- bis 2-mal/Woche ist aus verschiedenen Gesichtspunkten auch für Kinder und Jugendliche wünschenswert und trägt zur Vitamin-D-Versorgung bei.
- Es gibt Hinweise für mögliche präventive Effekte einer Vitamin-D-Supplementierung hinsichtlich einer Risikosenkung für Infektionen. Diese Effekte sind aber nicht zweifelsfrei belegt.
- Ungezielte Bestimmungen der Vitamin-D-Serum-Konzentrationen bei gesunden Kindern ohne vorliegende Risikofaktoren für einen Vitamin-D-Mangel werden nicht empfohlen. Risikogruppen für das Auftreten eines relevanten Vitamin-D-Mangels umfassen Kinder und Jugendliche mit bestimmten chronischen Erkrankungen und Risikofaktoren (Tab. 2). Hier kann eine prophylaktische Vitamin-D-Gabe insbesondere in den Wintermonaten mit 500–1000 IE Vitamin D sinnvoll sein.

- Für sich allein stellen 25-OH-Vitamin-D-Serum-Konzentrationen <20 ng/ml noch keine Indikation zu einer Vitamin-D-Supplementierung dar, wenn keine Risikofaktoren, wie in [Tab. 2](#) aufgeführt, vorliegen.

Korrespondenzadresse

Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin

Chausseestr. 128/129, 10115 Berlin, Deutschland
info@dgkj.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Reinehr, D. Schnabel, M. Wabitsch, S. Bechtold-Dalla Pozzalla, C. Bührer, B. Heidtmann, F. Jochum, T. Kauth, A. Körner, W. Mihatsch, C. Prell, S. Rudloff, B. Tittel, J. Wöfle, K.-P. Zimmer und B. Koletzko geben an, dass kein Interessenkonflikte hinsichtlich der Inhalte dieser Stellungnahme bestehen.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie, Böhles HJ, Fusch C, Genzel-Boroviczeny O, Jochum F, Kauth T, Kersting M, Koletzko B, Lentze MJ, Moß A, Mihatsch WA, Przyrembel H, Schnabel D, Wabitsch M (2011) Vitamin-D-Versorgung im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 160(11):1163–1166
- Wabitsch M, Koletzko B, Schnabel D, Moss A (2011) Vitamin-D-Versorgung im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. www.dgkj.de/wissenschaft/stellungnahmen/meldung/meldungsdetail/vitamin_d_versorgung_im_saeuglings_kindes_und_jugendalter/. Zugegriffen: 16.12.2017
- Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K et al (2016) Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 101(2):394–415
- Bührer C, Genzel-Boroviczeny O, Jochum F, Kauth T, Kersting M, Koletzko B et al (2014) Ernährung gesunder Säuglinge. *Monatsschr Kinderheilkd*. <https://doi.org/10.1007/s00112-014-3129-2>
- Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, Del TS, Mercier JC, Valiulis A et al (2017) Vitamin D in European children-statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr* 176(6):829–831
- Bös K, Schmidt S, Bergmann K, Lämmle L, Koletzko B (2012) Einflussfaktoren auf die Vitamin-D-Versorgung deutscher Kinder und Jugendlicher. *Ernahr Umsch* 09:496–503
- Hintzpetter B, Scheidt-Nave C, Muller MJ, Schenk L, Mensink GB (2008) Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. *J Nutr* 138(8):1482–1490
- Farrar MD, Mughal MZ, Adams JE, Wilkinson J, Berry JL, Edwards L et al (2016) Sun exposure behavior, seasonal vitamin D deficiency, and relationship to bone health in adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 101(8):3105–3113
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung (2018) Empfehlung zu Vitamin D. www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/vitamin-d/. Zugegriffen: 16.12.2017
- Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP (2014) Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 348:g2035
- Grober U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick MF (2013) Vitamin D: update 2013: from rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol* 5(3):331–347
- Bouillon R, Verlinden L (2014) Does a better vitamin D status help to reduce cardiovascular risks and events? *Endocrine* 47(3):662–663
- Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, Taylor CL (2016) Vitamin D deficiency – is there really a pandemic? *N Engl J Med* 375(19):1817–1820
- Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR (2014) The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2(4):307–320
- Gil AJ, Plaza-Diaz J, Mesa MD (2018) Vitamin D: classic and novel actions. *Ann Nutr Metab* 72(2):87–95. <https://doi.org/10.1159/000486536>
- Wang Y, Zhu J, DeLuca HF (2012) Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys* 523(1):123–133
- Hewison M (1992) Vitamin D and the immune system. *J Endocrinol* 132(2):173–175
- Zittermann A, Pilz S, Hoffmann H, Marz W (2016) Vitamin D and airway infections: a European perspective. *Eur J Med Res* 21:14
- Hollis BW (2010) Assessment and interpretation of circulating 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in the clinical environment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 39(2):271–286 (table)
- Binkley N, Dawson-Hughes B, Durazo-Arviso R, Thamm M, Tian L, Merkel JM et al (2017) Vitamin D measurement standardization: the way out of the chaos. *J Steroid Biochem Mol Biol* 173:117–121
- Heaney RP (2008) Vitamin D and calcium interactions: functional outcomes. *Am J Clin Nutr* 88(2):541S–544S
- Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium (2011) Dietary reference intakes: calcium and vitamin D. National Academies Press, Washington, DC
- King JC, Garza C (2007) Harmonization of nutrient intake values. *Food Nutr Bull* 28(1 Suppl International):S3–S12
- Koletzko B, Bhatia J, Bhutta Z, Cooper P, Makrides M, Uauy R et al (2015) Pediatric nutrition in practice, 1. Aufl. Karger, Basel
- Hill TR, Cotter AA, Mitchell S, Boreham CA, Dubitzky W, Murray L et al (2008) Vitamin D status and its determinants in adolescents from the Northern Ireland Young Hearts 2000 cohort. *Br J Nutr* 99(5):1061–1067
- Carson EL, Poursahadi LK, Hill TR, Cashman KD, Strain JJ, Boreham CA et al (2015) Vitamin D, muscle function, and cardiorespiratory fitness in adolescents from the young hearts study. *J Clin Endocrinol Metab* 100(12):4621–4628
- Lehtonen-Veromaa MK, Mottonen TT, Nuotio IO, Irlja 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
- Lehtonen-Veromaa M, Mottonen T, Irlja K, Nuotio I, Leino A, Viikari J (2000) A 1-year prospective study on the relationship between physical activity, markers of bone metabolism, and bone acquisition in peripubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab* 85(10):3726–3732
- Viljakainen HT, Natri AM, Karkkainen M, Huttunen MM, Palssa A, Jakobsen J et al (2006) A positive dose-response effect of vitamin D supplementation on site-specific bone mineral augmentation in adolescent girls: a double-blinded randomized placebo-controlled 1-year intervention. *J Bone Miner Res* 21(6):836–844
- Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Jones G (2011) Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 342:c7254
- Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, Jones G (2010) Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006944.pub2>
- Hyppönen 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
- Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH (2013) Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA* 310(4):427–428
- Zipitis CS, Akobeng AK (2008) Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 93(6):512–517
- Makinen M, Mykkanen J, Koskinen M, Simell V, Veijola R, Hyoty H et al (2016) Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in children progressing to autoimmunity and clinical type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 101(2):723–729
- Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP, Nurmatov U et al (2016) Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011511.pub2>
- Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H (2010) Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 91(5):1255–1260
- Camargo CA Jr, Ganmaa D, Frazier AL, Kirchberg FF, Stuart JJ, Kleinman K et al (2012) Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics* 130(3):e561–e567
- Aglipay M, Birken CS, Parkin PC, Loeb MB, Thorpe K, Chen Y et al (2017) Effect of high-dose vs standard-dose wintertime vitamin D supplementation on viral upper respiratory tract infections in young healthy children. *JAMA* 318(3):245–254
- Yakoob MY, Salam RA, Khan FR, Bhutta ZA (2016) Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008824.pub2>

41. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD (2009) Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 27(10):1948–1954
42. de Vries MA, van der Meulen N, van de Geijn GM, Klop B, van der Zwan EM, Prinzen L et al (2017) Effect of a single dose vitamin D3 on postprandial arterial stiffness and inflammation in vitamin D deficient women. *J Clin Endocrinol Metab* 102(3):992. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3394>
43. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, Marz W, Michaelsson K et al (2012) Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 5(6):819–829
44. Kelly A, Brooks LJ, Dougherty S, Carlow DC, Zemel BS (2011) A cross-sectional study of vitamin D and insulin resistance in children. *Arch Dis Child* 96(5):447–452
45. Jorde R, Sollid ST, Svartberg J, Schirmer H, Joakimsen RM, Njolstad I et al (2016) Vitamin D 20,000 IU per week for five years does not prevent progression from prediabetes to diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 101(4):1647–1655
46. Mousa A, Naderpoor N, de Court, Teede H, Kellow N, Walker K et al (2017) Vitamin D supplementation has no effect on insulin sensitivity or secretion in vitamin D-deficient, overweight or obese adults: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 105(6):1372–1381
47. Seida JC, Mitri J, Colmers IN, Majumdar SR, Davidson MB, Edwards AL et al (2014) Clinical review: effect of vitamin D3 supplementation on improving glucose homeostasis and preventing diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 99(10):3551–3560
48. Ferreira AJ, Laing EM, Hausman DB, Hall DB, McCabe GP, Martin BR et al (2016) Vitamin D supplementation does not impact insulin resistance in black and white children. *J Clin Endocrinol Metab* 101(4):1710–1718
49. Wu C, Qiu S, Zhu X, Li L (2017) Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 73:67–76
50. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball SM (2017) The effect of improved serum 25-Hydroxyvitamin D status on glycemic control in diabetic patients: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 102(9):3097–3110
51. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P et al (2017) Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 356:i6583
52. Kim YR, Seo SC, Yoo Y, Choung JT (2017) Are children with asthma in south Korea also associated with vitamin D deficiency? *Environ Health Toxicol* 32:e2017005
53. Esfandiari N, Alaei F, Fallah S, Babaie D, Sedghi N (2016) Vitamin D deficiency and its impact on asthma severity in asthmatic children. *Ital J Pediatr* 42(1):108
54. Meyer T, Becker A, Sundermann J, Rothenberger A, Herrmann-Lingen C (2017) Attention deficit-hyperactivity disorder is associated with reduced blood pressure and serum vitamin D levels: results from the nationwide German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Eur Child Adolesc Psychiatry* 26(2):165–175
55. Avci S, Uysal P, Yilmaz M, Erge D, Demirkaya SK, Eren E (2017) Vitamin D deficiency and a blunted parathyroid hormone response in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Lab* 63(3):435–443
56. Mohammadpour N, Jazayeri S, Tehrani-Doost M, Djalali M, Hosseini M, Effatpanah M et al (2016) Effect of vitamin D supplementation as adjunctive therapy to methylphenidate on ADHD symptoms: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Nutr Neurosci* 7:1–8
57. Reinehr T, de Sousa G, Alexy U, Kersting M, Andler W (2007) Vitamin D status and parathyroid hormone in obese children before and after weight loss. *Eur J Endocrinol* 157(2):225–232
58. Saneei P, Salehi-Abargouei A, Esmailzadeh A (2013) Serum 25-hydroxy vitamin D levels in relation to body mass index: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 14(5):393–404
59. 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
60. Jagannath VA, Fedorowicz Z, Asokan GV, Robak EW, Whamond L (2010) Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008422.pub2>
61. Kampman MT, Steffensen LH, Mellgren SI, Jorgensen L (2012) Effect of vitamin D3 supplementation on relapses, disease progression, and measures of function in persons with multiple sclerosis: exploratory outcomes from a double-blind randomised controlled trial. *Mult Scler* 18(8):1144–1151
62. Soilu-Hanninen M, Aivo J, Lindstrom BM, Elovaara I, Sumelahti ML, Farkkila M et al (2012) A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon beta-1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 83(5):565–571
63. James E, Dobson R, Kuhle J, Baker D, Giovannoni G, Ramagopalan SV (2013) The effect of vitamin D-related interventions on multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *Mult Scler* 19(12):1571–1579 (Oct)