

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Univ.- Prof. Dr. med. Thomas Vogt

**„Eine systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse
zur Vitamin-D-Supplementierung und
resultierenden 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegeln in Kindern“**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2023

Vorgelegt von: Angelina Nicole Marie Lamberti geb. Breunig
Geb. am: 18.11.1993 in Wadern

Tag der Promotion: 30.04.2024

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. Jörg Reichrath

Prof. Dr. Michael Zemlin

Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	1
2. Zusammenfassung	2
2.1. Zusammenfassung (deutsch).....	2
2.2. Summary (englisch).....	6
3. Einleitung.....	10
3.1. Vitamin D – Historisches	10
3.2. Vitamin D – Biochemie und Physiologie.....	10
3.3. Vitamin-D-Mangel	11
3.4. Vitamin-D-Intoxikation	13
3.5. Fragestellungen und Ziele der Arbeit	13
4. Material und Methoden	15
4.1. Literaturrecherche und Datenerhebung.....	15
4.2. Datenverarbeitung	17
4.3. Statistische Analyse.....	18
5. Ergebnisse.....	21
5.1. Literaturübersicht und deskriptive Statistik	21
5.2. 25-Hydroxyvitamin-D-Ausgangswerte	28
5.3. Anstieg der 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration.....	33
5.4. Absinken der 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration während des Winters.....	45
5.5. Egger-Test.....	47
5.6. Qualitätsbeurteilung der Studien mittels Jadad-Score.....	47
5.7. Anstieg des 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegels pro Tag pro 100 IE Vitamin D.....	49
5.8. Sicherheit der Vitamin-D-Supplementation.....	51
5.9. Dosisempfehlung	52
5.10. Beurteilung der Evidenz mithilfe der GRADE-Methode	56
5.11. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	58
6. Diskussion	60
7. Literaturverzeichnis.....	71
8. Danksagung.....	81
9. Lebenslauf	82

1. Abkürzungsverzeichnis

Δ	Delta
25(OH)D	25-Hydroxyvitamin D
BMI	body mass index
CG	englisch Control group, Kontrollgruppe
CI	englisch confidence interval, Konfidenzintervall
d	englisch day, Tag
IG	englisch intervention group, Interventionsgruppe
IU/IE	englisch international units; Internationale Einheiten
m	männlich
n	englisch number; Anzahl
n.a.	nicht angegeben
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
nmol/l	Nanomol pro Liter
RCT	englisch randomized-controlled trial; randomisiert-kontrollierte Studie
SD	englisch standard deviation; Standardabweichung
SE	englisch standard error, Standardfehler
vgl.	vergleiche
vs.	versus
w	weiblich

In der folgenden Arbeit wurde aus Gründen der besseren Lesbarkeit die männliche Form verwendet. Sie bezieht sich auf Personen beiderlei Geschlechts.

2. Zusammenfassung

2.1. Zusammenfassung (deutsch)

Hintergrund: Vitamin-D-Mangel wurde nicht nur als Risikofaktor für Rachitis und Osteomalazie, sondern für zahlreiche weitere Erkrankungen identifiziert. Deswegen sind Empfehlungen zur Vitamin-D-Supplementierung zur Prävention und Therapie des weltweit in allen Altersklassen sehr weit verbreiteten Vitamin-D-Mangels wichtig. Um solche Empfehlungen zu erstellen, ist es erforderlich die Auswirkungen der Vitamin-D-Supplementierung auf den 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel zuverlässig abschätzen zu können. Insbesondere bei Kindern ist die Datenlage hierzu aber noch lückenhaft. **Ziel:** Primäres Ziel dieser Arbeit war es, über eine Meta-Analyse randomisiert-kontrollierter Studien die Auswirkungen der Vitamin-D-Supplementierung auf den 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel von Kindern zu analysieren, da die bisherigen Einnahmeempfehlungen bei Kindern auf Einzelstudien beruhen. Um die aktuelle Ausgangslage der Vitamin-D-Versorgung bei Kindern und die Notwendigkeit einer Supplementierung zu beurteilen, sollten zunächst die 25-Hydroxyvitamin-D-Ausgangswerte analysiert und untersucht werden, ob bestimmte, bei Erwachsenen beschriebene Risikofaktoren, wie ein niedriger Breitengrad oder weibliches Geschlecht, auch bei Kindern einen Einfluss auf den Vitamin-D-Status haben. Als weitere Studienziele sollten sowohl der Einfluss von verschiedenen Dosierungs- und Verabreichungsschemata auf die Wirksamkeit einer Vitamin-D-Supplementierung als auch die Sicherheit der unterschiedlichen Dosierungs- und Verabreichungsschemata untersucht werden. Eine Analyse der 25-Hydroxyvitamin-D-Werte der Kontrollgruppen sollte Rückschlüsse über die Serumhalbwertszeit des 25-Hydroxyvitamin D erbringen. **Methoden:** Wir führten eine systematische Literaturrecherche in MEDLINE zur Vitamin-D-Supplementierung bei Kindern durch. Dabei wurden folgende Suchwörter benutzt: ((vitamin d) AND (supplementation OR intake OR treatment OR injection OR dietary)) AND (serum 25-hydroxyvitamin d). Außerdem wurde in bereits publizierten Übersichtsarbeiten zu dem Thema Vitamin-D-Supplementierung nach Querverweisen zu möglicherweise relevanten Studien gesucht. Eingeschlossen wurden dabei alle randomisiert-kontrollierten Studien, die bis zum 06.06.2016 publiziert wurden und spezielle Einschlusskriterien erfüllten, um möglichst vergleichbare Daten zu erhalten. Dabei musste die Anzahl der Studienteilnehmer angegeben sein und Interventions- und Kontrollgruppe zusammen mussten zum Analysezeitpunkt mindestens 50 Studienteilnehmer enthalten. Die Kontrollgruppe durfte nur ein Placebo erhalten oder keine Intervention durchlaufen. Das Studienkollektiv durfte im Mittel nicht älter als 18 Jahre; das maximale Alter im Kollektiv nicht größer als 20 Jahre sein. Die Dosis sowie das Verabreichungsschema der Vitamin-D-Supplementation in der Interventionsgruppe musste angegeben sein.

Die mittlere Differenz des 25-Hydroxyvitamin-D-Wertes musste angegeben oder durch Angaben von Anfangs- und Endzeitpunktsmessung errechenbar sein. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden zusammengefasst, um eine aktuelle Übersicht zu den durchgeführten Vitamin-D-Supplementationsstudien bei Kindern zu erhalten. In der weiterführenden Analyse wurden gepoolte Schätzer und 95% Konfidenzintervalle aus Random-Effects-Meta-Analysen abgeleitet, um den Effekt einer Supplementierung auf den 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel darzustellen. Eine mögliche Heterogenität der Studien wurde mithilfe des Q- und I²-Tests berücksichtigt. Untergruppen wurden gebildet und analysiert, um Konzentrationsveränderungen des 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegels an mehreren Zeitpunkten zu betrachten und mögliche Ursachen der Heterogenität zu finden. Eine Meta-Regression wurde durchgeführt, um den Einfluss der 25-Hydroxyvitamin-D-Ausgangswerte, der Dauer und Dosis der Supplementierung, der Jahreszeit, des Breitengrads, des Geschlechts und der Darreichungsform auf den Serumspiegel zu analysieren. Es wurde berechnet, welche Dosis Vitamin D pro Tag notwendig ist, um den 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel von 97.5% der Studienpopulation auf 50nmol/l anzuheben. Die 25-Hydroxyvitamin-D-Werte der Studien, die nur im Winter durchgeführt wurden, wurden in einem zeitlichen Verlauf dokumentiert, um Rückschlüsse auf die 25-Hydroxyvitamin-D-Halbwertszeit zu ziehen. Ein Egger-Test wurde durchgeführt, um einen Publikationsbias auszuschließen. Es wurde mittels des Jadad-Scores eine Qualitätsbeurteilung der randomisiert-kontrollierten Studien durchgeführt und anschließend mithilfe der GRADE-Methode Evidenzlevel eingeschätzt. Die Meta-Analyse wurde gemäß der PRISMA-P-Empfehlungen durchgeführt. **Ergebnisse:** Insgesamt erfüllten siebzehn randomisiert kontrollierte Studien die oben aufgeführten Einschlusskriterien und wurden daher in der Meta-Analyse zur Vitamin-D-Supplementierung bei Kindern weiterführend analysiert. Um Rückschlüsse auf die Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels bei Kindern zu ziehen, wurden die 25-Hydroxyvitamin-D-Ausgangswerte betrachtet. Im Mittel betrug die 25-Hydroxyvitamin-D-Ausgangskonzentration 42.48 +/- 17.82nmol/l in den Interventionsgruppen und 41.42 +/- 16.74nmol/l in den Kontrollgruppen (Mittelwert +/- Standardabweichung). In 41% der Studien lag zu Beginn ein manifester Vitamin-D-Mangel vor; in 30% der Studien lag der mittlere 25-Hydroxyvitamin-D-Wert im insuffizienten Bereich. Der Ausgangswert der Mädchen war mit 31.50nmol/l (CI: 20.75, 43.15nmol/l) niedriger als der Ausgangswert der Jungen (42.61nmol/l (CI: 34.23, 50.99nmol/l)). Dabei zeigte sich in den meisten Studien ein signifikanter 25-Hydroxyvitamin-D-Anstieg nach Supplementierung. Manifeste Vitamin-D-Intoxikationen wurden nicht beobachtet; jedoch kam es in einer Studie mit einer höheren täglichen Supplementierungsdosis zu überhöhten 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegeln sowie erhöhten Serumkalziumwerten. Nach Vitamin-D-Supplementierung kam es zu einem signifikanten Anstieg der 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration in den Interventionsgruppen im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Der 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel stieg dabei im

Durchschnitt um 25.57nmol/l (CI: 19.59, 31.56nmol/l, $p < .001$) an. Der Effekt war bereits nach wenigen Wochen (Studien mit kürzerer Dauer als 16 Wochen) signifikant nachweisbar (Anstieg um 26.23nmol/l (gepoolter Schätzer)) und die Vitamin-D-Gabe über einen längeren Zeitraum zeigte keinen stärkeren Anstieg der 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentrationen (Anstieg um 25.45nmol/l (gepoolter Schätzer) nach 52 Wochen). Studien mit Vitamin-D-angereicherten Lebensmitteln konnten eine etwas stärkere 25-Hydroxyvitamin-D-Steigerung erreichen als Studien, in denen ein Vitamin-D-Präparat verabreicht wurde (Anstieg um 30.36nmol/l (gepoolter Schätzer; CI: 11.82, 48.90nmol/l) vs. Anstieg um 25.67nmol/l (gepoolter Schätzer; CI: 19.40, 31.93nmol/l)). Die Beschränkung auf Studien, die nur im Winter durchgeführt wurden, oder die eine höhere Dosis von über 800 IE Vitamin D pro Tag verabreicht hatten, führte ebenfalls zu einem leicht stärkeren 25-Hydroxyvitamin-D-Anstieg (gepoolter Schätzer: 27.69nmol/l (CI:19.29, 36.09nmol/l); 29.56nmol/l (CI: 21.13, 37.99nmol/l)) vs. 25.57nmol/l Anstieg in allen Interventionsgruppen). Es zeigte sich insgesamt eine große Heterogenität der Studien, deren Grund nicht gefunden werden konnte. Der Egger-Test erbrachte keinen Publikationsbias. Vitamin-D-Medium, Breitengrad sowie 25-Hydroxyvitamin-D-Ausgangswerte wurden in der Metaregression als mögliche Einflussfaktoren getestet und waren nicht signifikant mit dem 25-Hydroxyvitamin-D-Anstieg assoziiert. Auch die Gesamtdosis zeigte sich nicht als relevanter Einflussfaktor. Eine Dosis-Wirk-Beziehung konnte nicht errechnet werden. Männliches Geschlecht war mit einem signifikant höheren 25-Hydroxyvitamin-D-Anstieg assoziiert. Jungen stiegen im Mittel um 40.50nmol/l (CI: 36.35, 44.65nmol/l) an; Mädchen hingegen um durchschnittlich 25.87nmol/l (CI: 16.22, 35.52nmol/l). Nach Supplementation lag in keiner der Interventionsgruppen mehr ein Vitamin-D-Mangel vor, jedoch lag in 18% Prozent der Studien der Vitamin-D-Spiegel noch im insuffizienten Bereich unter 50nmol/l. Um Rückschlüsse über die 25-Hydroxyvitamin-D-Halbwertszeit zu ziehen, wurden die Kontrollgruppen der Studien, die nur im Winter durchgeführt wurden, untersucht. Die 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration sank in acht Wochen um durchschnittlich 1.58nmol/l; nach 12 Wochen war die Konzentration um 4.95nmol/l gesunken und nach 26 Wochen um 5.2nmol/l bei einer Ausgangskonzentration von 34.68nmol/l (CI: 23.41, 45.95nmol/l). Insgesamt stieg die 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration der Kinder nach Vitamin-D-Supplementierung statistisch signifikant an (Evidenzlevel hoch ++++). Eine Dosis von bis 1000 IE Vitamin D pro Tag bzw. 100000 IE Vitamin D pro Monat führte in keiner der Studien zu überhöhten 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegeln. Eine Dosis von 1145 IE Vitamin D pro Tag wäre notwendig um 97.5% der Studienpopulation in einen Bereich über 50nmol/l zu bringen. In drei Studien ließen sich Hyperkalzämien feststellen. Dabei wurde hier jedoch parallel Calcium oder eine höhere Vitamin-D-Dosis von 2000 IE pro Tag substituiert. Hyperkalziurien wurden nicht beobachtet, jedoch wurden nur in sieben Studien die Calciumausscheidung untersucht. **Folgerungen:** Weltweit ist Vitamin-D-Insuffizienz oder sogar -Mangel bei Kindern sehr häufig. (in insgesamt

70% der Studien lag der 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel unterhalb der unteren Normgrenze), daher sollte diese Analyse ein Bewusstsein für Vitamin-D-Mangel bei Kindern schaffen. In der Analyse ließ sich nachweisen, dass die orale Vitamin-D-Supplementierung bei Kindern eine wirksame Möglichkeit ist, den 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel zu erhöhen und in 80% der Studien zu einer Normalisierung des Serumspiegels führte (Evidenzlevel hoch ++++). Dabei können sowohl angereicherte Lebensmittel als auch Vitamin-D-Präparate zur Substitution genutzt werden. Außerdem zeigte die Subgruppenanalyse, dass Mädchen im Durchschnitt niedrigere 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel aufwiesen und auch unter Supplementierung geringer anstiegen, womit weibliches Geschlecht auch bei Kindern ein Risikofaktor für Vitamin-D-Mangel sein kann. Es fand sich eine große Heterogenität ($I^2 > 90\%$ nach Higgins/Thompson), weshalb die Ergebnisse möglicherweise nicht allgemein übertragbar sind. Die bisher in Deutschland empfohlene Dosis von 800 IE pro Tag für Kinder und Jugendliche kann als sicher (Evidenzlevel hoch ++++) angesehen werden und sollte im klinischen Alltag auch umgesetzt werden im Hinblick auf die hohe Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels. Gemäß den Ergebnissen dieser Studie würden rund 1000 IE Vitamin D pro Tag reichen, um in 97.5% der Studienpopulation einen Vitamin-D-Mangel zu vermeiden. Um die Empfehlungen zur Vitamin-D-Einnahme noch weiter zu präzisieren und Rückschlüsse auf die Serumhalbwertszeit ziehen zu können, müssen jedoch noch weitere randomisiert-kontrollierte Studien in Kindern durchgeführt werden (idealerweise mit mehreren Messzeitpunkten des 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegels in den ersten Wochen unter Supplementation, um den Verlauf des Spiegelanstieges in den Interventionsgruppen unter Substitution und den Verlauf ohne Substitution in den Kontrollgruppen zu erforschen). Auf manche Fragen wie der Dosis-Wirk-Beziehung oder nach weiteren, für Erwachsene beschriebene Einflussfaktoren auf den Anstieg wie Breitengrad, Ausgangswert oder Ethnie konnte diese Meta-Analyse noch keine Antworten liefern. Da in der Meta-Analyse lediglich eine Studie Vitamin D₂ supplementierte, konnte auch kein Vergleich zwischen Vitamin D₂ und D₃ gezogen werden, wobei bisher die Supplementation von Vitamin D₃ empfohlen wurde, bei vermutlich kürzerer Halbwertszeit und schwächerer Potenz bezüglich Steigerung des 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegels durch Vitamin D₂. Ziel künftiger randomisiert-kontrollierter Studien sollte es sein, diese noch ausstehenden Fragen zu beantworten.

2.2. Summary (englisch)

The impact of vitamin D supplementation on vitamin D status in children: A systematic review and meta-analysis **Background:** Vitamin D deficiency has not only been identified as a risk factor for rickets and osteomalacia, but also for numerous other diseases. Therefore, recommendations for vitamin D supplementation are important for the prevention and therapy of vitamin D deficiency, which is very widespread in all age groups worldwide. To create these recommendations, it is necessary to be able to reliably estimate the effects of vitamin D supplementation on the 25-hydroxyvitamin D serum level. However, there is still lacking data, especially for children. **Objective:** The aim of this work was to use a meta-analysis of randomized controlled studies to analyze the effects of Vitamin-D supplementation on the 25-hydroxyvitamin D serum level in children, since the previous intake recommendations for children are based on individual studies. To assess the current situation of vitamin D supply in children and the need for supplementation, the 25-hydroxyvitamin D baseline levels were first analyzed and examined whether certain risk factors described in adults, such as a low latitude or female gender, also exist in children and have an impact on vitamin D status. As further study goals, the influence of different dosage and administration schemes on the effectiveness of vitamin D supplementation should be analyzed. In addition, the safety of the different dosing and administration regimens were investigated. An analysis of the 25-hydroxyvitamin D values of the control groups was performed to get conclusions about the serum half-life of 25-hydroxyvitamin D. **Methods:** We conducted a systematic literature search in MEDLINE on vitamin D supplementation in children. The following search terms were used: ((vitamin d) AND (supplementation OR intake OR treatment OR injection OR dietary)) AND (serum 25-hydroxyvitamin d). In addition, cross-references to possibly relevant studies were searched for in previously published reviews about vitamin D supplementation. All randomized controlled studies that were published up to June 6th, 2016 and met special inclusion criteria were included to obtain data that was as comparable as possible. The number of study participants had to be specified and the intervention and control groups together had to contain at least 50 study participants at the time of analysis. The control group was allowed to receive only a placebo or not undergo any intervention. The study collective was not allowed to be older than 18 years on average; the maximum age in the collective was 20 years. The dose and schedule of vitamin D supplementation in the intervention group had to be specified. The mean difference in the 25-hydroxyvitamin D value had to be specified or calculable by specifying the start and end time measurement. The results of the individual studies were summarized to obtain an overview of the vitamin D supplementation studies carried out in children. In the further analysis, pooled estimates and 95% confidence intervals were derived from random-effects meta-analyses to show the effect of supplementation on 25-hydroxyvitamin D levels. A

possible heterogeneity of the studies was explored by Cochrane-Q and I^2 tests. Subgroups were formed and analyzed to look at concentration changes in 25-hydroxyvitamin D levels at multiple time points and to identify possible causes of heterogeneity. A meta-regression was performed to analyze the effect of baseline 25-hydroxyvitamin D levels, duration and dose of supplementation, season, latitude, sex, and dosage form on serum levels. We estimated the dose that is necessary to increase the vitamin D level of 97.5% of the study population to 50nmol/l. The 25-hydroxyvitamin D values of the studies, which were only carried out in winter, were documented over time to draw conclusions about the 25-hydroxyvitamin D half-life. An Egger test was performed to rule out publication bias. A quality assessment of the RCTs was performed using the Jadad score and then the evidence level was assessed using the GRADE method. The meta-analysis was performed according to the PRISMA-P recommendations.

Results: A total of seventeen randomized controlled trials met the inclusion criteria listed above and were therefore further analyzed in this meta-analysis on vitamin D supplementation in children. In order to draw conclusions about the prevalence of vitamin D deficiency in children, the 25-hydroxyvitamin D baseline values were considered. On average, the initial 25-hydroxyvitamin D concentration was 42.48 +/- 17.82nmol/L in the intervention groups and 41.42 +/- 16.74nmol/L in the control groups (mean value +/- standard deviation). In 41% of the studies there was vitamin D deficiency at the beginning; in 30% of the studies the mean 25-hydroxyvitamin D value was in the insufficient range. The baseline level of girls was 31.50nmol/L (CI: 20.75, 43.15nmol/L) lower than the baseline level of boys (42.61nmol/L (CI: 34.23, 50.99nmol/L)). Most studies showed a significant increase 25-hydroxyvitamin D after supplementation. Vitamin D intoxications were not observed; however, in one study with a higher daily supplementation dose, excessive 25-hydroxyvitamin D serum levels and elevated serum calcium levels occurred. After vitamin D supplementation, there was a significant increase in the 25-hydroxyvitamin D concentration in the intervention groups compared to the control groups. The 25-hydroxyvitamin D level increased by an average of 25.57nmol/L (CI: 19.59, 31.56nmol/L, $p < .001$). The effect was already significant after a few weeks (studies shorter than 16 weeks - increase of 26.23nmol/L) and vitamin D administration over a longer period did not show a greater increase in 25-hydroxyvitamin D concentrations (increase of 25.45nmol/L after 52 weeks). Fortified foods with vitamin D were able to achieve a slightly greater 25-hydroxyvitamin D increase than studies in which a vitamin D preparation was administered (increase of 30.36nmol/L (CI: 11.82, 48.90nmol/L) vs. increase by 25.67nmol/L (CI: 19.40, 31.93nmol/L)). Restricting studies conducted only in winter, or studies that administered a higher dose of over 800 IU of vitamin D per day, also resulted in a slightly larger increase in 25-hydroxyvitamin D (pooled estimate: 27.69nmol/L (CI: 19.29, 36.09nmol/L; 29.56nmol/L (CI: 21.13, 37.99nmol/L)) vs. 25.57nmol/L increase in all intervention groups). Overall, there was great heterogeneity in the studies. The reasons could not be found. The

Egger test revealed no publication bias. Vitamin D medium, latitude and baseline 25-hydroxyvitamin D values were tested in the meta-regression as possible influencing factors and were not significantly associated with the 25-hydroxyvitamin D increase. A dose-effect relationship could not be calculated. Male gender was associated with a significantly higher 25-hydroxyvitamin D increase. Boys increased by a mean of 40.50nmol/L (CI: 36.35, 44.65nmol/L); Girls by an average of 25.87nmol/L (CI: 16.22, 35.52nmol/L). After supplementation, there was no vitamin D deficiency in any of the intervention groups, but in 18% of the studies the vitamin D level was still in the insufficient range below 50nmol/L. A dose of 1145 IU of vitamin D per day would be necessary to raise the vitamin D level of 97.5% of the study population above 50 nmol/L. To draw conclusions about the 25-hydroxyvitamin D half-life, the control groups of the winter-only studies were examined. The 25-hydroxyvitamin D concentration fell by an average of 1.58nmol/L in eight weeks; after 12 weeks the concentration had decreased by 4.95nmol/L and after 26 weeks by 5.2nmol/L from a starting concentration of 34.68nmol/L (CI: 23.41, 45.95nmol/L). Overall, the 25-hydroxyvitamin D concentration of the children increased statistically significantly after vitamin D supplementation (evidence level high ++++). A dose of up to 1000 IU of vitamin D per day or 100 000 IU of vitamin D per month did not lead to excessive 25-hydroxyvitamin D levels in any of the studies. Hypercalcemia was found in three studies. Here, however, calcium was substituted in parallel or a higher vitamin D dose of 2000 IU per day was substituted. Hypercalciuria was not observed but calcium excretion was only examined in seven studies.

Conclusions: Vitamin D insufficiency or even deficiency in children is very common worldwide. (in a total of 70% of the studies, 25-hydroxyvitamin D level was below the lower limit of normal), so this analysis should raise awareness of vitamin D deficiency in children. The analysis showed that vitamin D supplementation in children is an effective way to increase the 25-hydroxyvitamin D level and normalized the serum level in 80% of the studies (evidence level high ++++). Both fortified foods and vitamin D preparations can be used for substitution. In addition, the subgroup analysis showed that girls had lower 25-hydroxyvitamin D levels on average and increased less with supplementation, meaning that female gender is also a risk factor for vitamin D deficiency in children. There was great heterogeneity ($I^2 > 90\%$ according to Higgins/Thompson), which is why the results may not be generally transferrable. However, the dose of 800 IU per day recommended in Germany for children and adolescents can be considered safe (evidence level high ++++) and should also be implemented in everyday clinical practice because of the high prevalence of vitamin D deficiency. According to the results of this study, 1000 IU of vitamin D per day would be enough to avoid vitamin D deficiency in 97.5% of the study population. However, in order to make the recommendations for vitamin D intake more precise and to be able to draw conclusions about the serum half-life, further randomized-controlled studies in children must be carried out, ideally with several

measurement times of the 25-hydroxyvitamin D level in the first weeks of supplementation, to investigate the course of the level increase in the intervention groups with substitution and the course without substitution in the control groups. This meta-analysis was not yet able to provide answers to some questions such as the dose-response relationship or other factors influencing the increase described for adults, such as latitude, baseline value or ethnicity. Since only one study supplemented vitamin D₂ in the meta-analysis, no comparison could be drawn between vitamin D₂ and D₃, although vitamin D₃ supplementation had previously been recommended, with a presumably shorter half-life and weaker potency in terms of increasing 25-hydroxyvitamin D levels due to vitamin D₂. Future RCTs should aim to answer these outstanding questions.

3. Einleitung

3.1. Vitamin D – Historisches

Die Rachitis war um 1900 ein weit verbreitetes und bereits seit vielen Jahren bekanntes Krankheitsbild. [76] Man wusste damals bereits, dass Lebertran im Stande war, Rachitis zu heilen. Das enthaltene Vitamin A wurde von Sir Edward Mellanby für diesen Erfolg verantwortlich gemacht. [61] Nachdem dessen Kollege Elmer McCollum im Jahre 1922 jedoch dem Lebertran das Vitamin A entzog und dieses trotzdem wirksam gegen Rachitis half, wusste dieser, dass ein anderer Stoff für den Effekt verantwortlich sein musste – er nannte ihn Vitamin D. [58] Etwa zur selben Zeit machten mehrere weitere Wissenschaftler die Entdeckung, dass Sonnenlicht ebenfalls wirksam gegen Rachitis half. [15,38] In den 1930er Jahren wurden dann erstmals verschiedene Formen von Vitamin D isoliert [20] und erst 1978 wurde von Esvelt et al. via Massenspektroskopie nachgewiesen, dass mithilfe von UV-Strahlung Vitamin D₃ in der Haut synthetisiert wird. [26]

3.2. Vitamin D – Biochemie und Physiologie

Vitamin D ist heute nicht nur als wichtiger Faktor im Calcium- und Knochenstoffwechsel bekannt, der vor Rachitis und Osteomalazie schützt, sondern wurde in den letzten Jahren immer wieder als präventiver Faktor in der Entstehung chronischer Krankheiten wie Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulärer Krankheiten oder Krebs diskutiert. [95,96] Bevor Vitamin D dem Körper als biologisch aktives 1,25-Dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D), auch Calcitriol genannt, zur Verfügung steht, muss es im Körper zunächst aus Vorstufen, dem Vitamin D₃ (Cholecalciferol) oder Vitamin D₂ (Ergocalciferol, welches aus pflanzlichen Lebensmitteln stammt), synthetisiert werden. Etwa 80 bis 90 % dieser Vorstufen werden dabei in der menschlichen Haut unter dem Einfluss von Sonnenlicht (genauer UV-B-Strahlung) aus 7-Dehydrocholesterol gebildet. Nur 10 bis 20 % werden aufgenommen aus Lebensmitteln wie Fisch und Fischerzeugnissen oder Eiern, Fetten und Milchprodukten. [42] Als letzte Vorstufe entsteht Vitamin D₃ über thermale Prozesse in der Haut. Anschließend wird es an ein Protein, das sogenannte *vitamin D binding protein (DBP)*, gebunden zur Leber transportiert, wo es zu 25-Hydroxyvitamin D₃ (25(OH)D₃) hydroxyliert wird. [19] In der Niere wird 25-Hydroxyvitamin D dann ein zweites Mal von der 1-alpha-Hydroxylase zu 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ hydroxyliert. [19] Dieser letzte Stoffwechselschritt kann auch von zahlreichen extrarenalen Zellen vorgenommen werden. [42] Die Konzentration von 25-Hydroxyvitamin D im Blut gilt allgemein als bester Parameter um den Vitamin-D-Status zu erfassen. [48] Als Tests stehen verschiedene Bestimmungsmethoden, wie zum Beispiel (Radio-) Immunoassays oder

Flüssigkeitschromatographie zur Verfügung, die sich in ihren Ergebnissen auch unterscheiden können. [81] Vitamin D übernimmt im Körper vielfältige Funktionen. Es sorgt für eine Steigerung der Serumcalciumkonzentration, indem es die renale Calciumrückresorption sowie die intestinale Calcium- und Phosphatresorption steigert. [19] Eine normale Calciumkonzentration spielt eine große Rolle für die Knochenmineralisation, ist aber auch wichtig für neuromuskuläre Übertragung und Hormonsekretion. [45] Über einen Feedback-Mechanismus reguliert der 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Spiegel zum einen die Synthese von 1,25-Dihydroxyvitamin D und reduziert zum anderen die Synthese und Sekretion des Parathormons in der Nebenschilddrüse. [19] Zusammen mit Parathormon ist Vitamin D in der Lage, Calcium aus dem Knochen zu mobilisieren. [47] Vitamin D induziert diese Wirkungen über Vitamin-D-Rezeptoren (VDR), welche in zahlreichen weiteren Zellen exprimiert werden, wie zum Beispiel Keratinozyten, Promyelozyten und T-Lymphozyten. [47] Über den VDR reguliert Vitamin D direkt oder indirekt Gene im menschlichen Körper, die unter anderem für Proliferation, Differenzierung, Apoptose und Angiogenese verantwortlich sind und auch als Immunmodulator kommt Vitamin D eine Bedeutung zu. [42]

3.3. Vitamin-D-Mangel

Als Vitamin-D-Mangel wird weitestgehend eine 25-Hydroxyvitamin-D-Serumkonzentration von weniger als 50nmol/l (20ng/ml) angesehen. [10,40,54] Der Bereich unter 50nmol/l wird oft noch einmal in Vitamin-D-Insuffizienz (circa 25 bis 50nmol/l) und Vitamin-D-Mangel (<25nmol/l) unterteilt. [71] Diese Definitionen sind jedoch nicht einheitlich und werden zum Teil unterschiedlich definiert. In Deutschland spricht man erst von einem manifesten Vitamin-D-Mangel bei Werten unter 30nmol/l. [105] Vitamin-D-Mangel führt zunächst zu sekundärem Hyperparathyreoidismus und dann bei Kindern zu Rachitis, einer Mineralisationsstörung der Knochen, die Wachstumsstörungen, Knochendeformitäten und Zahnschmelzdefekte zur Folge hat. Das entsprechende Krankheitsbild Erwachsener ist die Osteomalazie, die allerdings nicht zu Knochendeformitäten, sondern vornehmlich zu Knochenschmerzen und Frakturen führt. [41] Außerdem wird Vitamin-D-Mangel mit der Entstehung von Autoimmunerkrankungen wie multipler Sklerose, Typ1-Diabetes und Morbus Crohn, aber auch Asthma bronchiale sowie Krebserkrankungen und kardiovaskulären Krankheiten assoziiert [7,27,44,68,70,102] Vitamin-D-Mangel ist weltweit altersübergreifend verbreitet. [63] So wurden zum Beispiel in Nordindien Studien durchgeführt, in denen 96% der Neugeborenen und 91% der gesunden Schulmädchen einen Vitamin-D-Mangel hatten. [77,83] Auch im Iran, einem im Vergleich deutlich äquatornäheren Land, konnte bei 72% der Mädchen ein Vitamin-D-Mangel nachgewiesen werden. [69] Dong et al. dokumentierten unter etwa 30 % der Jugendlichen im

Südosten der USA einen Vitamin-D-Mangel. [21] In Deutschland wurden vom Robert-Koch-Institut Zahlen zum Vitamin-D-Status von Kindern und Jugendlichen veröffentlicht: Dabei wiesen 62% der Jungen und 64% der Mädchen Werte unter 50nmol/l auf. 19% der Jungen und Mädchen lagen dabei sogar unter 25nmol/l. [52]

Der 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel hängt von verschiedenen Faktoren ab. Die Jahreszeit ist ein bedeutender Faktor, da weniger Sonnenlicht auch weniger Vitamin-D-Produktion bedeutet. [80] Im Winter ist daher das Risiko eines Vitamin-D-Mangels deutlich höher. Hohes Alter, weibliches Geschlecht, ein höherer Breitengrad und dunklere Hautpigmentation sind ebenfalls mit einem niedrigeren 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel assoziiert. [63]

Um einem Vitamin-D-Mangel vorzubeugen oder ihm entgegenzuwirken, wird unter anderem von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. als Mittel der Wahl die Sonnenlichtexposition empfohlen. [31] Im Winter jedoch reicht die Sonnenstrahlung nicht aus, um unsere Haut mit der nötigen UV-B-Strahlung zu versorgen. [103] Die orale Einnahme eines Vitamin-D-Präparats oder der Konsum von Vitamin-D-angereicherten Lebensmitteln kann eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung sicherstellen. [8,42] Vor 1997 galt als Empfehlung für Kinder und Jugendliche 400 IE Vitamin D täglich. Dies beruhte auf der seit langem praktizierten Gabe von einem Teelöffel Lebertran täglich zur Prävention von Rachitis bei Kindern. Ein Teelöffel Lebertran enthält etwa 400 IE Vitamin D. [92] Später hat das Institute of Medicine (IOM) in den USA für Säuglinge 400 IE und für Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre 600 IE als empfohlene Tagesdosis zur Zufuhr von Vitamin D über die Ernährung festgelegt, um die Knochengesundheit zu gewährleisten. [106] In Deutschland liegt die von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) bei 800 IE pro Tag für Kinder und Jugendliche [31]

Die mediane Vitamin-D-Zufuhr liegt unter Kindern und Jugendlichen laut der in Deutschland durchgeführten EsKiMo-Studie jedoch nur bei 40 bis 80 IE und reicht somit nicht aus, um die 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel auf über 50nmol/l zu steigern. [52] Die Society for Adolescent Health and Medicine und die Endocrine Society betrachten den Bereich zwischen 50 und 74.9nmol/l außerdem noch immer als „Vitamin-D-Insuffizienz“, also als nicht optimal für die Calciumabsorption. [43,59] Sie und weitere Experten empfehlen einen 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel von 70 bis 80nmol/l, um eine optimale Knochenmineralisation zu gewährleisten. [18,43,59] Experten plädieren daher, Vitamin D zu supplementieren, um so die erforderlichen Serumspiegel zu erreichen. [19,42] Die Endocrine Society empfiehlt Kindern mit Vitamin-D-Mangel eine mindestens sechswöchige Therapie bestehend aus 2000 IE Vitamin D pro Tag oder 50000 IE pro Woche um einen 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel über 30ng/ml (entsprechend circa 75nmol/l) zu erreichen und dann mit einer Erhaltungsdosis von 600 bis 1000 IE pro Tag fortzufahren. Außerdem empfiehlt diese Gesellschaft, Kinder mit Adipositas sowie Kinder, die eine Glukokortikoidtherapie, eine

antikonvulsive Medikation, eine Virostatika- oder Antimykotikatherapie erhalten, mit der doppelt- bis dreifachen Dosis zu supplementieren. [43] Neben dem Abfall von Parathormon, der sich nach der Supplementation einstellt, zeigten sich zum Beispiel unter Kindern, die während des Winters 1200 IE Vitamin D pro Tag verabreicht bekamen, signifikant weniger Influenza-Fälle als in nicht-supplementierten Kindern. [1,11,91] Unter Erwachsenen zeigte sich sogar eine Verringerung der Gesamtmortalität durch eine Vitamin-D-Supplementation beziehungsweise durch optimale 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel. [30,101]

3.4. Vitamin-D-Intoxikation

Die Verabreichung zu hoher Dosen Vitamin D kann toxisch wirken und zu Hyperkalzämie und einer Hyperkalziurie führen, die chronisch ihrerseits Calciumablagerungen in den Organen und Niereninsuffizienz zur Folge haben. [3] Eine akute Vitamin-D-Intoxikation löst bei Kindern zunächst unspezifische Symptome wie Appetitlosigkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust und Bauchkrämpfe aus. Muskel- und Kopfschmerzen können ebenfalls bestehen. Eine Vitamin-D-Intoxikation kann in einem lebensbedrohlichen akuten Nierenversagen enden. [57] Die Diagnose Vitamin-D-Vergiftung basiert auf erhöhten 25-Hydroxyvitamin-D-Werten in Verbindung mit Hyperkalzämie (Gesamtcalcium $>2.65\text{mmol/l}$ bzw. ionisiertes Calcium $>1.35\text{mmol/l}$) und/oder Hyperkalziurie ($5\text{--}7.5\text{mmol}(200\text{--}250\text{mg})$ Calcium/24 h Urin). [94] Werte bis zu 250nmol/l (100ng/ml) werden von der Endocrine Society als sicher für Kinder und Jugendliche angesehen. [43] Damit diese 25-Hydroxyvitamin-D-Werte nicht überstiegen werden, definierten sowohl die Endocrine Society als auch das Institute of Medicine eine Tagesdosis, welche nicht überschritten werden sollte. Dabei gelten 1000 IE für Neugeborene bis sechs Monate alte Säuglinge, 1500 IE für Säuglinge ab sechs Monaten bis ein Jahr, 2500 IE für ein- bis dreijährige Kinder, 3000 IE für Kinder im Alter von vier bis acht Jahren und 4000 IE für jeden, der über acht Jahre alt ist als die oberen Grenzwerte. [43,45] Bei Kindern, die eine Langzeit-Vitamin-D-Behandlung mit Dosen oberhalb dieser Grenzwerte erfahren, sollte daher regelmäßig der 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel kontrolliert werden, da Vitamin-D-Intoxikationen zwar selten sind, jedoch immer noch auftreten. [94]

3.5. Fragestellungen und Ziele der Arbeit

Wie bereits beschrieben, zeigt sich eine große Diskrepanz zwischen Einnahmeempfehlungen und der tatsächlichen Einnahme von Vitamin D in Deutschland. Nach Schätzungen von Zittermann et al. könnten in Deutschland jährlich um die 35 Millionen Euro Kosten eingespart

werden, wenn der Vitamin-D-Mangel der deutschen Bevölkerung behoben werden würde. [103] Kinder und Jugendliche bauen in der Wachstumsphase einen Großteil ihrer späteren Peak bone mass auf, also der maximalen Knochenmasse, die im Leben erreicht wird und welche einen entscheidenden Einfluss auf das spätere Osteoporoserisiko hat. [98] Eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung sollte also besonders in diesem Alter gewährleistet sein [33] Meine Arbeit sollte dazu dienen, einen Überblick über die bisherigen randomisiert-kontrollierten Studien zur Vitamin-D-Supplementierung von Kindern zu erhalten und den Effekt der Vitamin-D-Supplementierung auf den 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel im Blut darzustellen. Dabei wurde auch der Vitamin-D-Status der Kinder (also der 25-Hydroxyvitamin-D-Ausgangswert vor Beginn der Supplementierung) erfasst und analysiert. Bei Erwachsenen beeinflussen verschiedene Faktoren den Anstieg des 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegels durch Vitamin-D-Einnahme. Dazu zählen unter anderem die Ausgangskonzentration, sowie die Dauer und Dosis der Supplementierung. Die Metaregression sollte zeigen, ob diese Faktoren und weitere, generell den 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel beeinflussende Variablen, wie zum Beispiel die Jahreszeit, der Breitengrad und das Geschlecht, bei Kindern ebenfalls einen Einfluss auf den Anstieg haben. [63,80] Des Weiteren wurde die Darreichungsform als Vitamin-D-Präparat oder als Vitamin-D-angereichertes Lebensmittel als Variable eingeschlossen. Ein Vergleich zwischen hochdosierter Stoßgabe und täglicher Substitution wurde angestrebt. Um Rückschlüsse über die Serumhalbwertszeit von 25-Hydroxyvitamin-D zu ziehen, wurden die Kontrollgruppen der Studien genutzt, deren Durchführung auf die Wintermonate beschränkt war, um den Verlauf der 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration während der Wintermonate darzustellen. Ein weiteres Ziel war es, die Sicherheit der Vitamin-D-Supplementation im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen wie Hyperkalzämien und Hyperkalziurien zu untersuchen um anschließend die bestehenden Einnahmeempfehlungen für Kinder noch einmal zu präzisieren.

4. Material und Methoden

4.1. Literaturrecherche und Datenerhebung

Zu Beginn wurde in der MEDLINE-Datenbank eine systematische Suche nach randomisiert-kontrollierten Studien zu Vitamin-D-Supplementation durchgeführt. Dabei wurden folgende Suchwörter benutzt: ((vitamin d) AND (supplementation OR intake OR treatment OR injection OR dietary)) AND (serum 25-hydroxyvitamin d). Außerdem wurde in bereits publizierten Übersichtsarbeiten zu dem Thema Vitamin-D-Supplementation nach Querverweisen zu möglicherweise relevanten Studien gesucht. Eingeschlossen wurden dabei alle randomisiert-kontrollierten Studien, die bis zum 06.06.2016 publiziert wurden und dabei die folgenden Einschlusskriterien erfüllten:

- Die Studie musste in der Sprache Englisch, Französisch oder Deutsch publiziert sein
- Die Anzahl der Studienteilnehmer musste angegeben sein und Interventions- und Kontrollgruppe zusammen mussten zum Analysezeitpunkt mindestens 50 Studienteilnehmer enthalten
- Die Kontrollgruppe durfte nur ein Placebo erhalten oder keine Intervention durchlaufen
- Das Studienkollektiv durfte im Mittel nicht älter als 18 Jahre; das maximale Alter im Kollektiv nicht größer als 20 Jahre sein
- Die Dosis sowie das Verabreichungsschema der Vitamin-D-Supplementation in der Interventionsgruppe musste angegeben sein
- Die mittlere Differenz des 25-Hydroxyvitamin-D-Wertes musste angegeben oder durch Angaben von Anfangs- und Endzeitpunktsmessung errechenbar sein

Ausgeschlossen wurden insbesondere alle Studien, die nicht randomisiert-kontrolliert waren, also Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, etc. sowie alle Studien, in denen die 25-Hydroxyvitamin-D-Werte nicht oder als Median angegeben wurden. Ein weiterer Ausschlussgrund war die zu niedrige Anzahl an analysierten Studienteilnehmern. Ebenfalls wurden Studien ausgeschlossen, deren Dosis oder Dauer nicht definiert waren und Studien, in denen die Kontrollgruppe nur eine sehr niedrige Dosis Vitamin D (<100IE/d) erhalten hatte.

Erhoben wurden (wenn angegeben) folgende Parameter:

- Gesundheitszustand des Studienkollektivs (gesund/krank)
- Jahreszeit der Studiendurchführung
- Ort der Studiendurchführung (Breitengrad und Land)
- Patientenzahl der Interventions- und der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Analyse

- Geschlecht der Studienteilnehmer
- Mittleres Alter und Altersspanne mit Minimum und Maximum
- BMI, Hauttyp und ethnische Zugehörigkeit
- Durchschnittliche Einnahme von Vitamin D vor Beginn der Studie
- Messzeitpunkte
- 25-Hydroxyvitamin-D-Nachweisverfahren
- Medium, durch das Vitamin D verabreicht wurde (Präparat/angereichertes Lebensmittel)
- Häufigkeit, Dauer und Dosis der Vitamin-D-Gabe
- Gesamtdosis der Vitamin-D-Gabe
- Auftreten von Hyperkalzämie oder Hyperkalziurie
- Mittelwert der Ausgangswerte des 25-Hydroxyvitamin D in Interventions- und Kontrollgruppen +/- Standardabweichung (SD)
- Mittelwert der 25-Hydroxyvitamin-D-Endpunktwerte in Interventions- und Kontrollgruppen +/- Standardabweichung (SD)
- Mittlere Differenz dieser Werte (= Change)
- P - Wert des Change

Die erhobenen Daten wurden in eine Exceltabelle eingepflegt. Zunächst wurde erfasst, ob das Studienkollektiv gesunde Kinder repräsentieren sollte oder die Vitamin-D-Substitution im Hinblick auf die Auswirkung auf eine bestimmte Krankheit erfolgte. Anschließend wurde eruiert, zu welcher Jahreszeit die Studien durchgeführt wurden. Dazu wurden Anfangsmonat und Endmonat der Studie in einer Tabelle erfasst. Wurden die Studien, die auf der Nordhalbkugel durchgeführt wurden, nur zwischen September und April durchgeführt, wurden diese Studien zur Kategorie „Durchführung während des Winters“ eingeteilt, im Gegensatz zu Studien, die ganzjährig durchgeführt wurden oder die keine Angaben zu den Monaten der Durchführung gemacht haben. Umgekehrt wären Studien der Südhalbkugel eingeteilt worden. Waren mehrere Messzeitpunkte während der Studie angegeben, wurde der Messzeitpunkt berücksichtigt, der zum Ende oder während des Winters festgelegt wurde. Der Breitengrad der Studienorte wurde in einer Tabelle notiert, wenn er angegeben war. In den Fällen, in denen der Breitengrad nicht explizit genannt wurde, wurde der Breitengrad des Studienortes mithilfe von Google Maps angegeben. Im Falle, dass mehrere Studienorte vorlagen, wurde der mittlere Breitengrad errechnet. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Studie nicht über mehrere Länder hinweg durchgeführt wurde. Falls geschlechterspezifische Daten angegeben wurden, wurden diese in einer separaten Tabelle erfasst, um später Rückschlüsse auf geschlechtsspezifische Unterschiede ziehen zu können. Das mittlere Alter sowie die Altersspanne mit Minimum und Maximum wurde ebenfalls dokumentiert, um die Vorgabe, dass

das Studienkollektiv im Mittel nicht älter als 18 Jahre und das maximale Alter im Kollektiv nicht größer als 20 Jahre sein durfte, zu erfüllen. In einem Fall wurde der Median notiert und in einem Fall der Mittelwert aus den angegebenen Daten errechnet. BMI, Hauttyp und ethnische Zugehörigkeit wurden genau wie die durchschnittliche Einnahme von Vitamin D vor Beginn der Studie und Angaben bezüglich der UV-Exposition in der Tabelle erfasst; jedoch machten zu wenige Studien über diese Parameter Angaben, sodass diese in der Berechnung später nicht berücksichtigt werden konnten. Die Studienqualität wurde mithilfe der Jadad-Skala für randomisiert-kontrollierte Studien beurteilt. Hierbei wurden Randomisierung, Verblindung und „Drop-outs“, also Ausstiege aus den Studien beurteilt. Dabei wurden für jede Studie folgende Fragen beantwortet:

1. Wurde die Studie als randomisiert beschrieben?
2. War die Randomisierung sachgerecht?
3. Wurde die Studie als doppelblind beschrieben?
4. War die Verblindung sachgerecht?
5. Wurden die Ausfälle (Drop-outs) begründet?

Wurde eine Frage mit „ja“ beantwortet, erhielt die Studie pro Frage einen Punkt, diese wurden zum Schluss aufsummiert. Wurde eine Frage mit „nein“ beantwortet, so wurde kein Punkt vergeben. Nach Jadad sind Studien mit weniger als drei Punkten von schlechter Qualität. [104]

4.2. Datenverarbeitung

Es wurde eine Übersicht über die verschiedenen Studien erstellt. Wenn der Change, also die Änderung der 25-Hydroxyvitamin-D-Werte nicht angegeben war, so wurde er mithilfe der Differenz aus Wert des Endpunkts und Wert des Anfangswertes errechnet. Alle 25-Hydroxyvitamin-D-Werte, die in ng/ml angegeben waren, wurden in nmol/l überführt. Wenn eine Studie mehrere Studienarme hatte, wurde der Studienarm in der Gesamtanalyse berücksichtigt, in der die höchste Gesamtdosis Vitamin D verabreicht wurde, oder deren Durchführung im Winter (Oktober bis April) stattfand, um den Einfluss der Sonneneinstrahlung zu minimieren. Nach Erfassung der Daten wurden Untergruppen gebildet, um einzelne mögliche Einflussfaktoren auf den Effekt der Supplementation zu finden. Falls nur eine oder zwei Studien überhaupt Aussagen zu dem zu untersuchenden Faktor gemacht hatte, wurde dieser nicht getestet. Dies traf auf BMI, Hauttyp, ethnische Zugehörigkeit, die durchschnittliche Einnahme von Vitamin D vor Beginn der Studie und UV-Exposition zu. Hier wurden lediglich für einzelne Studien Werte aufgeführt, sodass diese in der Analyse nicht berücksichtigt werden konnten.

Für folgende Faktoren wurden genug Daten angegeben, um eine Subgruppenanalyse durchzuführen:

- Geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen den 25-Hydroxyvitamin-D-Ausgangswerten
- Anstieg des 25-Hydroxyvitamin-D-Wertes
 - in allen Studien
 - in Studien mit unterschiedlicher Studiendauer (Studien, die kürzer als 16 Wochen supplementierten; Studien, die 26 Wochen supplementierten und Studien, die ein Jahr lang supplementierten)
 - in den Studien, die während der Winterzeit durchgeführt wurden
 - in den Studien, die eine höhere Tagesdosis als 800 IE verabreichten
 - in den Studien, die nur mit männlichen Probanden durchgeführt wurden
 - in den Studien, die nur mit weiblichen Probandinnen durchgeführt wurden
 - in den Studien, die ein Vitamin-D-Präparat (Tablette/Tropfen/etc.) verabreichten
 - in den Studien, die Vitamin-D-angereicherte Lebensmittel verabreichten

4.3. Statistische Analyse

Zunächst wurde eine deskriptive Statistik zu Studienkollektiv, Studiendesign und 25-Hydroxyvitamin-D-Ausgangswerten erstellt. Anschließend wurden die wichtigsten Details, Untersuchungsgegenstand und Ergebnisse der Studien zusammengefasst, um einen Überblick über den Inhalt der einzelnen Studien zu erhalten und etwaige positive wie auch negative Effekt der Vitamin-D-Supplementation aufzuzeigen. Wenn in den Studien Nebenwirkungen der Vitamin-D-Supplementation aufgeführt wurden, so wurden diese in der Zusammenfassung der Studien erwähnt. Zur Evaluierung der Sicherheit einer Supplementation wurde eine Tabelle erstellt, in der aufgeführt wurde, ob in den Suppletionsgruppen überhöhte 25-Hydroxyvitamin-D-Werte festgestellt wurden und ob Hyperkalzämien oder Hyperkalziurien als Ausdruck einer Vitamin-D-Intoxikation auftraten.

Die darauffolgende Metaanalyse hatte zum Ziel, den Effekt einer Vitamin-D-Supplementation auf den 25-Hydroxyvitamin-D-Wert darzustellen und dabei mögliche Faktoren herauszufinden, die mit einem stärkeren oder schwächeren Anstieg assoziiert sind. Als möglicherweise assoziierte Faktoren wurden der 25-Hydroxyvitamin-D-Ausgangswert, die Studiendauer, die verabreichte Vitamin-D-Dosis, das Vitamin-D-Medium, die Jahreszeit, der Breitengrad sowie das Geschlecht in Betracht gezogen.

In Zusammenarbeit mit Herrn Schöpe vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik wurden mittels eines „Random-Effects“-Modells Meta-Schätzwerte und 95%-Konfidenzintervalle für den Anstieg des 25-Hydroxyvitamin-D-Wertes in den Interventionsgruppen im Vergleich zu den Kontrollgruppen abgeleitet. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0.05$ festgelegt. Forest Plots wurden erstellt, um einen ersten Hinweis auf Heterogenität zu erhalten. Um qualitative und quantitative Heterogenität nachzuweisen, wurden Cochran's Q und I^2 als Heterogenitätsmaße bestimmt. [16,39] Mittels Metaregression und Subgruppenanalysen sollten Gründe für die mögliche Heterogenität der Studien herausgefunden werden. Der Anstieg des 25-Hydroxyvitamin-D-Werts zu verschiedenen Zeitpunkten wurde ebenfalls mithilfe von Subgruppen analysiert. Zusätzlich wurde untersucht, ob es einen Unterschied macht, ob Vitamin D in Form von Präparaten oder mithilfe angereicherter Nahrungsmittel verabreicht wird. Um Rückschlüsse über den Abfall des 25-Hydroxyvitamin-D-Werts zu ziehen, wurden die Kontrollgruppen der Studien untersucht, die nur im Winter durchgeführt wurden. Mit dem Egger-Test sollte ein möglicher Publikationsbias ausgeschlossen werden. [25] Alle Meta-Analysen wurden mit dem „metafor-package“ in R (Version 3.2.4) durchgeführt. Die Arbeit wurde mithilfe der PRISMA-P - Empfehlungen zur Durchführung einer systematischen Review erstellt. [65] Schlussendlich wurde angelehnt an die Formeln von Rupprecht et al. und Mo et al. [64,82] diejenige Vitamin-D-Dosis errechnet, womit 97.5% der Studienpopulation in den Zielbereich über 50nmol/l gehoben werden könnte. Die Formeln von Rupprecht werden im Folgenden in der modifizierten Form noch einmal detailliert aufgeführt: Der Serumanstieg in nmol/l je 2.5µg/d Vitamin D (α) wurde berechnet mittels jeweils mittlerer erreichter 25-Hydroxyvitamin-D-Serumkonzentration der Interventionsgruppen(b), der Ausgangsserumkonzentration der Interventionsgruppen(c) und der Vitamin-D-Dosis in µg/d (d). Dabei wurde von Rupprecht eine Formel erstellt basierend auf einer Formel von Mo et al. [64,82]:

$$\alpha = [(b - c)/d] * 2.5$$

Um 97.5% der Population durch die Dosisempfehlung auf den Zielerumwert zu heben bzw. diesen zu halten, wurde das 5. Perzentil (β) des gewichteten mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Ausgangswerts der Interventionsgruppen (e) und Standardabweichung (f) unter Zuhilfenahme der Standardnormalverteilung herangezogen, das sich nach folgender Formel berechnet:

$$\beta = [e - (1.96 * f)]$$

1.96 ist der Quantilenwert der Standardnormalverteilung (Universität Ulm [107]). Die anschließende Dosisempfehlung, die für 97.5% der Population notwendig ist, um mindestens 50nmol/l 25(OH)D-Serumkonzentration zu erreichen (γ), wurde dann mittels dem

Zielserumwert von 50nmol/l, dem 5. Perzentil des gewichteten mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Werts der Studien unter Zuhilfenahme der Standardnormalverteilung (β) und dem gewichteten mittleren Serumanstieg je 2.5 μ g/d Vitamin D (α) berechnet anhand der folgenden Formel von Rupprecht et al. [82]:

$$\gamma = [(50nmol/l - \beta)/(\alpha/2.5)]$$

Abschließend erfolgte die Einschätzung der Evidenz angelehnt an die GRADE-Methode. [84] Die Evidenz der Ergebnisse wurden nach der folgenden Abstufung beurteilt:

- Hoch Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt. +++++
- Mäßig Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist. +++
- Niedrig Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein. ++
- Sehr niedrig Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer. + [60]

Dabei wurden die Ergebnisse auf das Risiko für Bias, auf Inkonsistenz (Widersprüchlichkeit zwischen den Daten), Indirektheit, fehlende Präzision und Publikationsbias überprüft gemäß *Abbildung 0*.

Studiendesign	Initiale Qualität des Evidenzkörpers	Herunterstufen, falls	Heraufstufen, falls	Qualität des Evidenzkörpers (Vertrauen, dass der Effektschätzer korrekt ist)
Randomisierte kontrollierte Studien	Hoch	Risiko für Bias - 1 Schwerwiegend - 2 Sehr schwerwiegend	Großer Effekt + 1 Groß + 2 Sehr groß	Hoch (vier Plus: ⊕⊕⊕⊕)
Beobachtungsstudien	Niedrig	Inkonsistenz - 1 Schwerwiegend - 2 Sehr schwerwiegend	Dosis-Wirkungs-Beziehung + 1 Evidenz für Gradienten	Moderat (drei Plus: ⊕⊕⊕○)
		Indirektheit - 1 Schwerwiegend - 2 Sehr schwerwiegend	Jegliches plausible residuale Confounding + 1 würde den gezeigten Effekt reduzieren	Niedrig (zwei Plus: ⊕⊕○○)
		fehlende Präzision - 1 Schwerwiegend - 2 Sehr schwerwiegend	+ 1 würde fälschlicherweise einen Effekt nahelegen im Fall, dass kein Effekt beobachtet wurde	Sehr niedrig (ein Plus: ⊕○○○)
		Publikationsbias - 1 Wahrscheinlich - 2 Sehr wahrscheinlich		

Abbildung 0. Zusammenfassung des GRADE-Ansatzes zur Bewertung der Qualität der Evidenz [60]

5. Ergebnisse

5.1. Literaturübersicht und deskriptive Statistik

Bei der Literaturrecherche wurden insgesamt 4435 Artikel gefunden, wobei die Suche in der MEDLINE-Datenbank 4428 Treffer ergab. Sieben weitere Studien fanden sich in den Literaturangaben führender Übersichtsarbeiten zu Vitamin D, wovon schlussendlich zwei Studien in die Analyse einbezogen wurden. Eine Übersicht über den Prozess der Literaturrecherche findet sich in *Abbildung 1*.

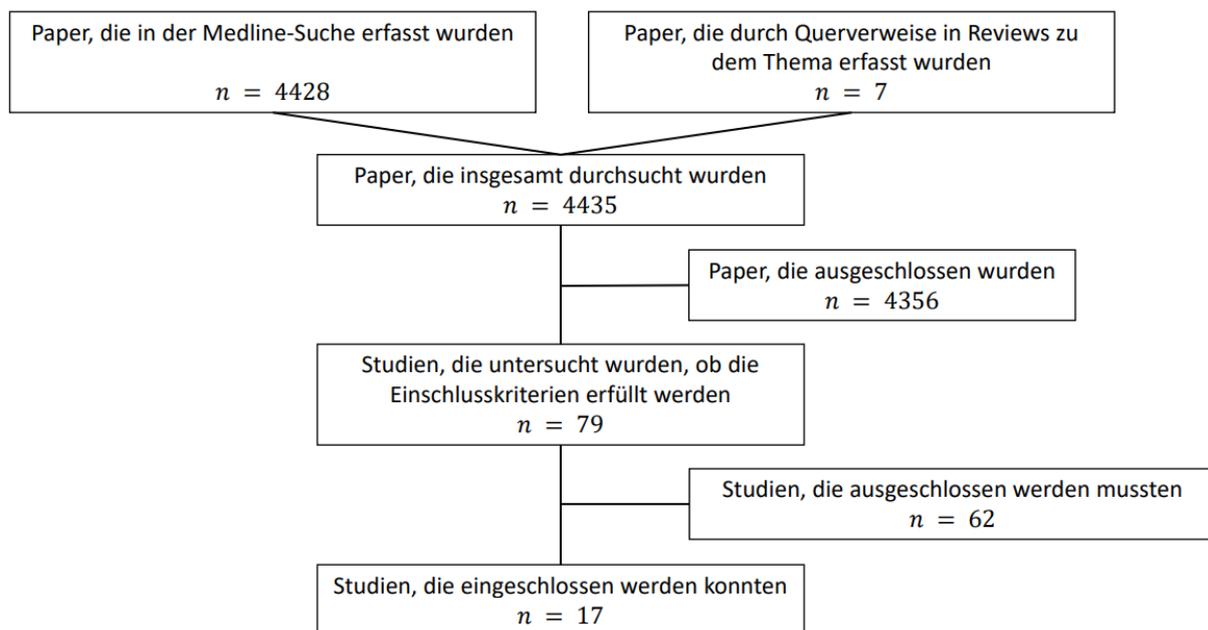


Abbildung 1. Übersicht über die Literaturrecherche

Im Gesamten wurden siebzehn Studien in die Analyse eingeschlossen, die in *Tabelle 1* mit Einzelheiten zu Ort und Breitengrad aufgeführt sind. Eine weitere Studie von Galli et al. erfüllte zwar die Kriterien, musste aber aufgrund unplausibler 25-Hydroxyvitamin-D-Werte ausgeschlossen werden. Außerdem konnten Teile der Studien von Economos et al. und Maalouf et al. nicht analysiert werden, da einzelne unplausible Werte angegeben waren. [24,53] Bis auf eine Studie von Duhamel et al. waren alle Studien Placebo-kontrolliert. [23] Die Interventionsgruppen umfassten 25 Studienarme mit insgesamt 2198 Kindern, die oral Vitamin D erhielten. Von den 25 Studienarmen wurden 17 in die Gesamtanalyse eingeschlossen. Dabei wurden die Studienarme mit der höheren Vitamin-D-Dosis berücksichtigt. Die berücksichtigten Interventionsgruppen in der Analyse umfassten 1397 Kinder. Demgegenüber standen 17 Kontrollarme mit 1262 Kindern, von denen 1234 Kinder ein Placebo erhielten.

Die meisten Studien wurden in gesunden Kindern durchgeführt, aber vier Studien untersuchten die Vitamin-D-Aufnahme in Kindern, die an unterschiedlichen Erkrankungen litten. In der Studie von Arpadi et al. wurde der Einfluss einer Vitamin-D-Supplementation auf die HIV-Erkrankung der Kinder untersucht. [5] Ganmaa et al. untersuchten den Einfluss einer Vitamin-D-Supplementation auf die Konversionsrate im Tuberkulin-Hauttest in der Mongolei, wo Kinder noch häufig mit dem Mycobacterium tuberculosis in Kontakt kommen. [29] Die Wirkung einer Vitamin-D-Substitution auf den Verlauf einer akuten Otitis media wurde von Marchisio et al. untersucht und Thacher et al. stellte den Einfluss einer Vitamin-D-Supplementation auf die Calciummangel-Rachitis dar. [56,89] Im folgenden Abschnitt wurden die Studien noch einmal im Einzelnen zusammengefasst mit Hauptaugenmerk auf Studienziel und -ergebnisse sowie Besonderheiten:

Abrams et al. untersuchten den Effekt einer Vitamin-D Substitution auf die Calciumabsorption in gesunden vier- bis sechsjährigen Kindern. Die Vitamin-D-Gabe führte nicht zu einer höheren Calciumabsorption in der Interventionsgruppe, jedoch kam es zu einer signifikanten Parathormonsuppression ($p < .001$). [1] Hyperkalzämien oder Hyperkalziurien traten nicht auf. Andere Nebenwirkungen wurden nicht bemerkt. Abrams et al. schlossen aus ihren Ergebnissen, dass kleine Kinder, ähnlich wie Erwachsene, auf Vitamin-D-Gaben mit Parathormonsenkung und Anstieg des 25-Hydroxyvitamin D reagierten. Sie sahen keine Notwendigkeit für eine reguläre Vitamin-D-Supplementation bei Kindern, wobei das Studienkollektiv bereits vor Beginn der Supplementation im Mittel über dem Zielwert von 50nmol/l lag. [1] Arpadi et al. untersuchten den Effekt einer Einmalgabe von 100000 IE Vitamin D in HIV-positiven Kindern im Alter von sechs bis sechzehn Jahren. Bei einem Patienten wurde eine Hyperkalziurie während der Studie festgestellt; dieser war jedoch in der Placebogruppe. Die Vitamin-D-Supplementation zeigte keinen Effekt auf die Aktivität des HI-Virus im Hinblick auf den Erfolg der antiviralen Behandlung, beziehungsweise auf den Anstieg der Viruslast und die Anzahl der CD4-positiven Zellen. Die Verabreichung einer hohen Vitamin-D-Einzeldosis konnte jedoch sicher den 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel in der Interventionsgruppe anheben. [5] Du et al. untersuchten über zwei Jahre lang den Effekt einer Vitamin-D- und Calciumsupplementation auf die Knochenmineraldichte. Sie wiesen in der Interventionsgruppe, deren Probandinnen 133 IE Vitamin D täglich erhielten, einen signifikant höheren Zugewinn an Knochendichte im Vergleich zu der Kontrollgruppe nach. Nach Durchführung der Studie zeigten sich hier sowohl in der Interventions- als auch in einer der Kontrollgruppen erhöhte Calciumwerte (2.68 mmol/l (Interventionsgruppe) vs. 2.95 mmol/l (Kontrollgruppe)) [22] Duhamel et al. zeigten ebenfalls die Wirksamkeit einer hochdosierten Einmalgabe Vitamin D. Ebenso konnte eine Suppression des Parathormonspiegels in der Interventionsgruppe nachgewiesen werden. Es wurde keine Hyperkalzämie beobachtet. [23]

Economos et al. untersuchten den Effekt eines mit Vitamin-D- (und zum Teil Vitamin E- und A-)angereicherten Orangensaftes auf das 25-Hydroxyvitamin-D-Level. Auch in dieser Studie wurde in der Interventionsgruppe die Parathormonsuppression festgestellt sowie ein Anstieg des 25-Hydroxyvitamin-D-Werts. Im Studienarm, der nur Calcium und Vitamin D erhielt, zeigte sich ein signifikanter Anstieg. Im Studienarm, der Orangensaft mit Vitamin A, E und D erhielt, zeigte sich kein signifikanter Anstieg, bei jedoch signifikant höherem 25-Hydroxyvitamin-D-Ausgangswert in dieser Gruppe. Economos et al. zeigten zudem eine Assoziation zwischen höherem BMI und niedrigeren 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegeln. [24] Ganmaa et al. untersuchten in der Mongolei, wo es immer noch zu Tuberkuloseinfektionen kommt, den Effekt einer Vitamin-D-Supplementation auf den Tuberkulin-Hauttest. Hier zeigte sich in der Interventionsgruppe eine geringere Rate an positiven Tuberkulinhauttests, im Sinne einer reduzierten Neuinfektionsrate. Außerdem wuchsen die Kinder in der Interventionsgruppe etwa einen Zentimeter mehr als die Kinder der Kontrollgruppe (2.9 +/- 1.6 cm versus 2.0 +/- 1.7 cm, $p < .001$) [29] Ghazi et al. untersuchten den Effekt von 50000 IE Vitamin D auf Parameter des Knochenstoffwechsels. In dieser Studie wurden die Daten für Jungen und Mädchen getrennt präsentiert. Mädchen wiesen häufiger einen Vitamin-D-Mangel auf als Jungen. Unter der Supplementation trat keine Hyperkalzämie oder Hyperkalziurie auf. Es zeigte sich eine signifikante Steigerung des Serumcalciums sowie Supprimierung des Parathormonspiegels. [32] Guillemant et al. untersuchten Vitamin-D- und Parathormonlevel von Jungen im Alter von dreizehn bis sechzehn Jahren. Im ersten Teil der Studie wurde der 25-Hydroxyvitamin-D- und Parathormonwert im Verlauf beobachtet; im zweiten Teil wurde die Interventionsgruppe supplementiert und die Effekte der Substitution auf das Parathormonlevel und den 25-Hydroxyvitamin-D-Wert beobachtet. In der Studie zeigte sich ein Anstieg des Parathormons während des Winters in der Kontrollgruppe (bei gleichzeitigem Sinken des Vitamin-D-Spiegels). In der supplementierten Interventionsgruppe zeigten sich stabile Werte zu Ende des Winters. Die Autoren wiesen noch einmal auf das möglicherweise erhöhte Frakturrisiko durch das gesteigerte Knochen-Remodeling bei erhöhtem Parathormonspiegel während des Wachstums hin. [35] Khadgawat et al. untersuchten den Effekt von Vitamin-D-angereicherter Milch in Schulkindern. Insgesamt gab es drei Studienarme, von denen einer Milch mit einer höheren Dosis von 1000 IE Vitamin D erhielt; ein Studienarm erhielt eine etwas geringere Dosis (600 IE) und der Kontrollarm erhielt Milch ohne Zusätze über zwölf Wochen. Die höhere Dosis führte zu einem höheren 25-Hydroxyvitamin-D-Anstieg zum Ende der Studie. Hyperkalzämie oder Hyperkalziurie traten nicht auf. [49] In der Studie von Maalouf et al. ging es um den Effekt einer höheren Vitamin-D-Dosis in gesunden Kindern. Dabei wurde neben 25-Hydroxyvitamin D auch der 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Spiegel bestimmt sowie das Serumcalcium. Die Studienteilnehmer in der Interventionsgruppe erhielten eine Dosis von 14000 IE Vitamin D wöchentlich. Ein zweiter Studienarm erhielt 1400 IE wöchentlich und die

Kontrollgruppe erhielt ein Placebo. Die Ergebnisse wurden für jedes Geschlecht einzeln angegeben. In den Interventionsgruppen stieg der 25-Hydroxyvitamin-D-Wert an; besonders stark in der Interventionsgruppe mit der höheren Dosis. Hier zeigten sich zum Teil überhöhte 25-Hydroxyvitamin-D-Werte bis zu 195ng/ml (entspricht 487.5nmol/l). Der durchschnittliche Serumcalciumwert sowie der 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Wert blieben stabil. Bei sieben Kinder trat ein erhöhter Serumcalciumwert auf. Fünf dieser Kinder waren in der Placebogruppe; zwei in den Interventionsgruppen. Symptome einer Vitamin-D-Intoxikation zeigten sich nicht. In der Diskussion beziffern die Autoren den Anstieg des 25-Hydroxyvitamin D mit 2.5nmol/l pro eingenommene 100 IE Vitamin D. Sie beziehen sich dabei auch auf die Studien von Viljakainen et al. und Fuleihan et al. [28,53,93] Die Autoren sehen trotz der zum Teil erhöhten Calciumwerte unter Substitution die Gabe von 2000 IE Vitamin D pro Tag als sicher an und empfehlen diese Dosis für Kinder mit Vitamin-D-Mangel. [53] In der Studie von Marchisio et al. ging es um den Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Mangel und Vitamin-D-Supplementation im Hinblick auf Mittelohrentzündung bei Kindern, die zu Mittelohrentzündungen neigen. Sie stellten fest, dass bei Kindern mit niedrigeren Vitamin-D-Werten unter 30 ng/ml (entspricht 75nmol/l) häufiger Mittelohrentzündungen auftraten. Die Substitution von Vitamin D führte zu einem signifikant reduzierten Risiko für unkomplizierte Mittelohrentzündungen. Komplizierte Mittelohrentzündungen (mit spontaner Otorrhoe nach Trommelfellperforation) traten in der Placebo- und Interventionsgruppe ähnlich oft auf. [56] Mølgaard et al. untersuchten die Auswirkungen einer Vitamin-D-Supplementierung auf den Knochenumsatz und die Knochenmasse von elf- und zwölfjährigen Mädchen. Dabei wurden Subgruppen für verschiedene Vitamin-D-Rezeptor-Genotypen gebildet. Ein Effekt auf den Knochenstoffwechsel konnte in der Studie nicht generell nachgewiesen werden. Lediglich in einer Subgruppe (Expression von FF-Genotyp) ließ sich ein mit der Supplementation assoziierter Anstieg der Knochendichte nachweisen. [66] Neyestani et al. verabreichten Vitamin D als Tablette oder als angereichertes Lebensmittel und konnten anschließend einen signifikanten 25-Hydroxyvitamin-D-Anstieg nachweisen. Außerdem zeigte sich, dass mittels Supplementation ein saisonaler Anstieg der knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase als Biomarker für Knochenumbau im Winter unterdrückt wurde. [73] Rajakumar et al. untersuchten die Auswirkung einer Supplementation von Vitamin D auf das Parathormonlevel. Dabei wurden die Ergebnisse auch für schwarze und weiße Kinder getrennt präsentiert und analysiert. Es zeigte sich, dass die durchschnittlichen 25-Hydroxyvitamin-D-Level in schwarzen Kindern generell niedriger waren. Die Parathormonwerte verhielten sich umgekehrt und waren in den Kindern mit dunklerem Hauttyp höher. Es trat kein Fall von Hyperkalzämie auf. Ein Effekt auf die Calciumabsorption konnte nicht festgestellt werden, ebenso wenig ein Effekt auf die übrigen Parameter des Knochenstoffwechsels. [78] Rich-Edwards et al. verglichen den Effekt von Vitamin-D-angereicherter Milch mit dem eines Vitamin-D-Präparats

auf den 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel von mongolischen Schulkindern. Insgesamt gab es fünf Studienarme, in denen angereicherte Milch aus der Mongolei, angereicherte Milch aus den Vereinigten Staaten, ein Vitamin-D-Präparat täglich sowie eine höherdosierte Gabe über eine Woche zu Beginn der Studie verabreicht wurde. Der fünfte Studienarm erhielt als Kontrollgruppe Milch ohne Vitamin-D-Zusatz. Die Interventionsgruppen erhielten jeweils insgesamt 13700 IE Vitamin D. Dabei zeigte sich, dass in den Interventionsgruppen, die täglich Vitamin D zu sich nahmen, der 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel doppelt so stark anstieg, als in der Gruppe, die dieselbe Gesamtdosis innerhalb einer Woche erhielt. Kinder mit niedrigeren Ausgangswerten wiesen einen leicht stärkeren 25-Hydroxyvitamin-D-Anstieg auf ($p = 0.002$). Die Autoren wiesen in der Diskussion noch einmal darauf hin, dass der Vitamin-D-Gehalt in der angereicherten Milch vor Verabreichung nicht laborchemisch nachkontrolliert wurde, sodass aufgrund der Lagerung und verschiedener Pasteurisationsmethoden der Milch, geringere und möglicherweise schwankende Vitamin-D-Dosen verabreicht wurden. [79] Thacher et al. behandelten Kinder in Nigeria mit nachgewiesener Calciummangel-Rachitis mit Vitamin D₂ und Calcium oder mit alleiniger Calciumsubstitution. Diese Studie war die einzige, die Vitamin D₂, also Ergocalciferol verabreichte. Es zeigte sich, dass durch die Vitamin-D-Supplementation eine schnellere Heilung der Rachitis begünstigt wurde. [89] Viljakainen et al. untersuchten den Effekt von zwei unterschiedlichen Dosen Vitamin D auf die Knochenstoffwechselfparameter und die Knochendichte von Mädchen. Die supplementierten Gruppen zeigten dabei einen um rund 15 Prozent höheren Knochendichtegewinn im Femur als die Placebogruppe. Die Knochenresorptionsmarker fielen in den supplementierten Gruppen stärker als in der Kontrollgruppe. Die Autoren vermuteten als Ursache eine verbesserte Calciumhomöostase in den Interventionsgruppen. Es zeigte sich kein signifikanter Effekt der Vitamin-D-Supplementation auf die Serummarker für Knochenbildung.

Die Studien unterschieden sich hinsichtlich Verabreichungsschema und Dosis der Vitamin-D-Gabe, wobei im überwiegenden Teil der Studien Vitamin D täglich verabreicht wurde. Eine Übersicht über die Studienarme der einzelnen Studien findet sich in *Tabelle 1*. Die kleinste verabreichte Dosis betrug dabei 133 IE Vitamin D, die größte Einzeldosis waren 2000 IE pro Tag. Fünf Studien untersuchten Hochdosisgaben: Zwei dieser Studien verabreichten 50000 IE Vitamin D monatlich, zwei der Studien 100000 IE monatlich und eine Studie verabreichte 100000 IE alle drei Monate. In einigen Studien wurde Vitamin D mithilfe von Vitamin-D-angereicherten Lebensmittel wie Saft oder Milch supplementiert; im überwiegenden Teil der Studien wurde es als Vitamin-D-Präparat (in Form einer Kautablette, Weichkapsel, etc.) verabreicht. In einer Studie wurde Vitamin D₂ statt Vitamin D₃ verabreicht. [89] Die kürzeste Studiendauer betrug bei Rich-Edwards et al. sieben Wochen, die längste Studie von Du et al. wurde über zwei Jahre durchgeführt. [22,79] Acht Studien wurden nur im Winter durchgeführt

oder es gab zumindest Beobachtungszeitpunkte, die auf den Winter beschränkt waren. Alle anderen Studien wurden ganzjährig durchgeführt oder es wurde keine Angabe zur Jahreszeit gemacht. Der Breitengrad, auf dem die Studien durchgeführt wurden, variierte zwischen 10° N und 60° N, wobei der Durchschnitt bei 39.52° N +/- 10.46° Standardabweichung lag.

Studie	Assay	Studiendauer (Wochen)	Medium	Gabe	Dosis (IU)	Gesamtdosis (IU)	Breitengrad (°N)	Geographische Lage	Teilnehmerzahl gesamt	Teilnehmerzahl Interventionsgruppe	Teilnehmerzahl Kontrollgruppe	Mittleres Alter (Jahre)	Mittleres Alter SD	Alterspanne Untergrenze	Alterspanne Obergrenze
Abrams et al.	LIASON DiaSorin chemiluminescent immunoassay	8	Tablette	täglich	1000	56000	29.7	Houston, Texas, USA	63	32	31	n.a.	n.a.	4	8
Arpadi et al.	LIASON DiaSorin chemiluminescent immunoassay	52	Tablette	2 Monate	100000	600000	40.7	New York City, NY, USA	56	29	27	n.a.	n.a.	6	16
Du et al.	competitive protein binding assay	104	Milch	täglich	133	97090	39.9	Peking, China	447	240	207	10.1	0.3	10	10
Duhamel et al.	competitive protein binding assay	12	Tablette	3 Monate	100000	100000	49	Amiens, Caen, Clamart, Rouen, Frankreich	68	33	35	12.5	1.5	10	15
Economos et al.	n.a.	12	Saft	täglich	200	16800	42.36	Boston, MA, USA	88	40	48	8.04	1.4	6	10
Ganmaa et al.	LIASON DiaSorin chemiluminescent immunoassay	26	Tablette	täglich	800	145600	47.9	Ulanbataar, Mongolei	117	59	58	n.a.	n.a.	12	15
Ghazi et al.	ELISA (Immundiagnostik Systems, Boldon, UK)	26	Tablette	monatlich	50000	300000	36.5	Taleghan, Iran	139	70	69	16.3	1.3	14	20
Ghazi et al.	ELISA (Immundiagnostik Systems, Boldon, UK)	26	Tablette	2 Monate	50000	150000	36.5	Taleghan, Iran	138	69	69	16.3	1.3	14	20
Guillemand et al.	competitive protein binding assay	26	Tablette	2 Monate	100000	300000	49	Paris, Frankreich	57	29	28	15	0.8	13	17
Khadgawat et al.	LIASON DiaSorin chemiluminescent immunoassay	12	Milch	täglich	600	50400	28.6	Delhi, Indien	480	243	237	11.75	1.01	10	14
Khadgawat et al.	LIASON DiaSorin chemiluminescent immunoassay	12	Milch	täglich	1000	84000	28.6	Delhi, Indien	470	233	237	11.75	1.01	10	14
Maalouf et al.	LIASON DiaSorin chemiluminescent immunoassay	52	Tablette	wöchentlich	1400	72800	33.9	Greater Beirut area, Libanon	112	56	56	13.2	2	10	17
Maalouf et al.	LIASON DiaSorin chemiluminescent immunoassay	52	Tablette	wöchentlich	14000	728000	33.9	Greater Beirut area, Libanon	116	60	56	13.2	2	10	17
Marchisio et al.	LIASON DiaSorin chemiluminescent immunoassay	16	Tablette	täglich	1000	120000	45.5	Mailand, Italien	116	58	58	2.8	0.98	1	5
Mølgaard et al.	High Performance Liquid Chromatography (HPLC)-based assay	26	Tablette	täglich	200	36400	55	Copenhagen, Fredriksberg, Dänemark	147	73	74	11.4	0.2	10	11
Mølgaard et al.	High Performance Liquid Chromatography (HPLC)-based assay	26	Tablette	täglich	400	72800	55	Copenhagen, Fredriksberg, Dänemark	148	74	74	11.4	0.2	10	11
Mølgaard et al.	High Performance Liquid Chromatography (HPLC)-based assay	52	Tablette	täglich	200	72800	55	Copenhagen, Fredriksberg, Dänemark	147	73	74	11.4	0.2	10	11
Mølgaard et al.	High Performance Liquid Chromatography (HPLC)-based assay	52	Tablette	täglich	400	145600	55	Copenhagen, Fredriksberg, Dänemark	148	74	74	11.4	0.2	10	11
Neyestani et al.	n.a.	12	Tablette	täglich	200	16800	35.7	Teheran, Iran	114	61	53	11.4	0.2	9	11
Rajakumar et al.	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	26	Tablette	täglich	1000	182000	40.6	Pittsburgh, Kittanning, Pennsylvania, USA	157	78	79	11.3	2.76	8	14
Rich-Edwards et al.	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	7	Milch	täglich	300	13700	48	Ulaanbaatar, Mongolei	241	140	101	10	1	9	11
Rich-Edwards et al.	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	7	Milch	täglich	300	13700	48	Ulaanbaatar, Mongolei	238	137	101	10	1	9	11
Rich-Edwards et al.	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	7	Tablette	täglich	300	13700	48	Ulaanbaatar, Mongolei	210	109	101	10	1	9	11
Rich-Edwards et al.*	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	7	Tablette	täglich	1957	13700	48	Ulaanbaatar, Mongolei	193	92	101	10	1	9	11
Thacher et al.	isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)	24	Tablette	monatlich	50000	300000	10	Nigeria	72	44	28	Median	n.a.	1	12
Viljakainen et al.	High Performance Liquid Chromatography (HPLC)-based assay	52	Tablette	täglich	200	67200	60	Helsinki, Finland	138	65	73	11.4	0.4	11	12
Viljakainen et al.	High Performance Liquid Chromatography (HPLC)-based assay	52	Tablette	täglich	400	134400	60	Helsinki, Finland	147	74	73	11.4	0.4	11	12

Tabelle 1. Übersicht über die eingeschlossenen Studienarme [1,5,22–24,29,32,35,49,53,56,66,73,78,79,89,93]

*Gabe erfolgte für nur eine Woche

5.2. 25-Hydroxyvitamin-D-Ausgangswerte

Die Ausgangswerte des 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegels der Interventionsgruppen finden sich in *Tabelle 2*; die der Kontrollgruppen in *Tabelle 3*. Im Durchschnitt betrug die 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration $42.48 \pm 17.82 \text{ nmol/l}$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) in den Interventionsgruppen und $41.42 \pm 16.74 \text{ nmol/l}$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) in den Kontrollgruppen. In nur fünf der siebzehn Studien waren die Ausgangswerte höher als der empfohlene Mindestwert von 50 nmol/l .

Zunächst wurde der Einfluss des Breitengrades auf den Ausgangswert des 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegels grafisch exploriert. Es zeigte sich hierbei kein signifikanter Einfluss des Breitengrades auf den Ausgangswert (vgl. *Abbildung 2*).

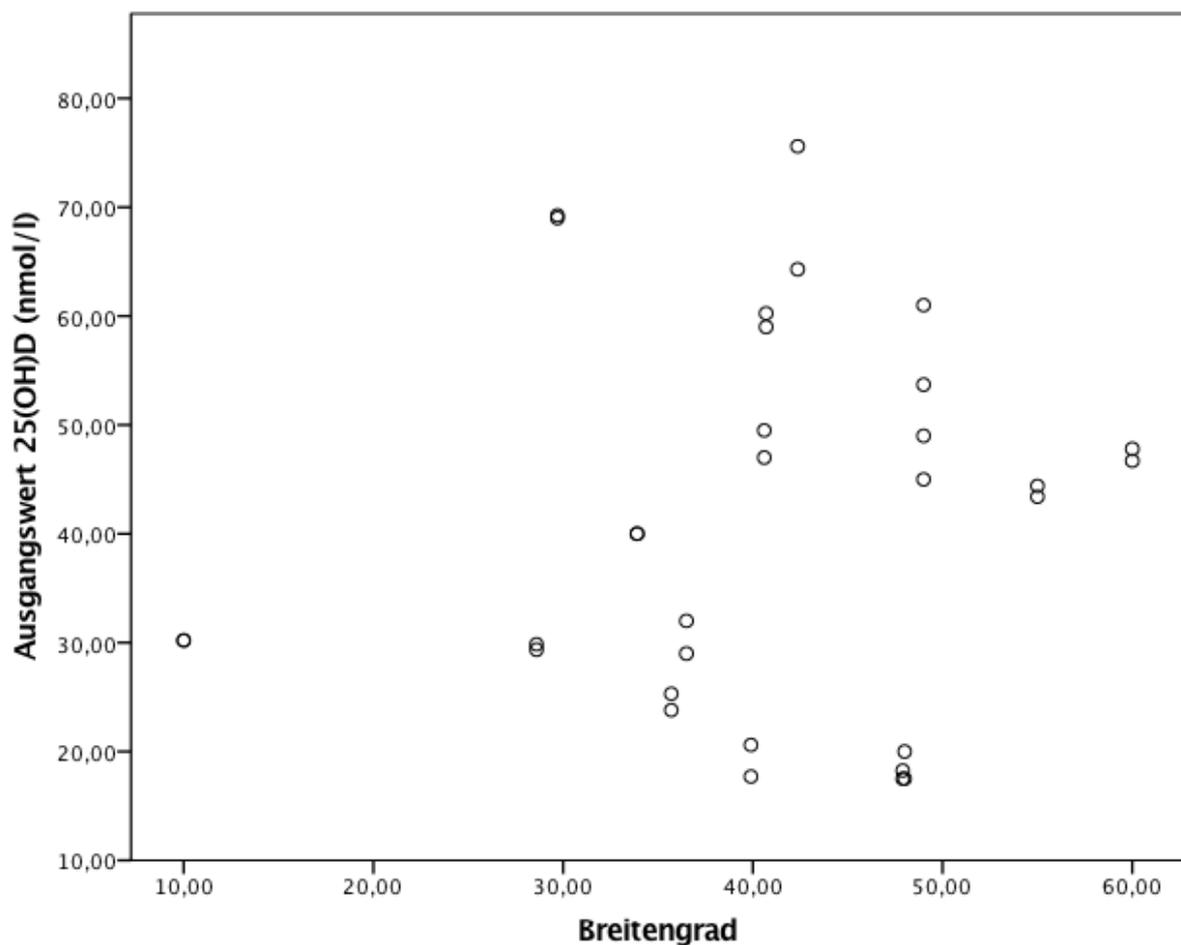


Abbildung 2. Einfluss des Breitengrades auf den Ausgangswert des 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegels

In insgesamt sieben Studien wurden die Ergebnisse geschlechtsspezifisch angegeben: Die durchschnittliche 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration betrug hier 31.50nmol/l (CI: 20.75, 43.15nmol/l) für Mädchen. In *Abbildung 3.* sind die Ausgangswerte des 25-Hydroxyvitamin-D-Wertes der Mädchen als Forest Plot dargestellt. Die 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration der Jungen betrug zu Beginn der Studien im Durchschnitt 42.61nmol/l (CI: 34.23, 50.99nmol/l) (vgl. *Abbildung 4.*).

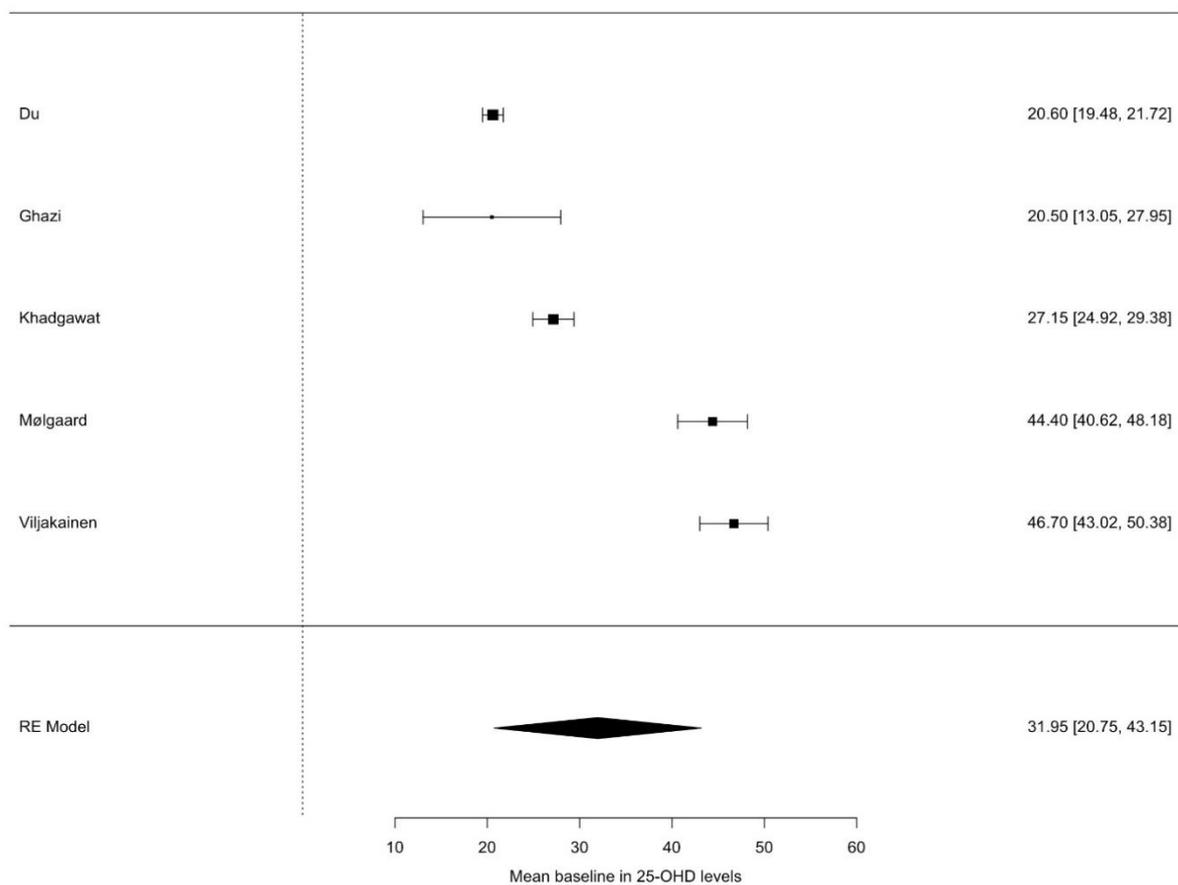


Abbildung 3. 25-Hydroxyvitamin-D-Ausgangswerte der Mädchen im Durchschnitt [Konfidenzintervall] [22,32,49,66,93]

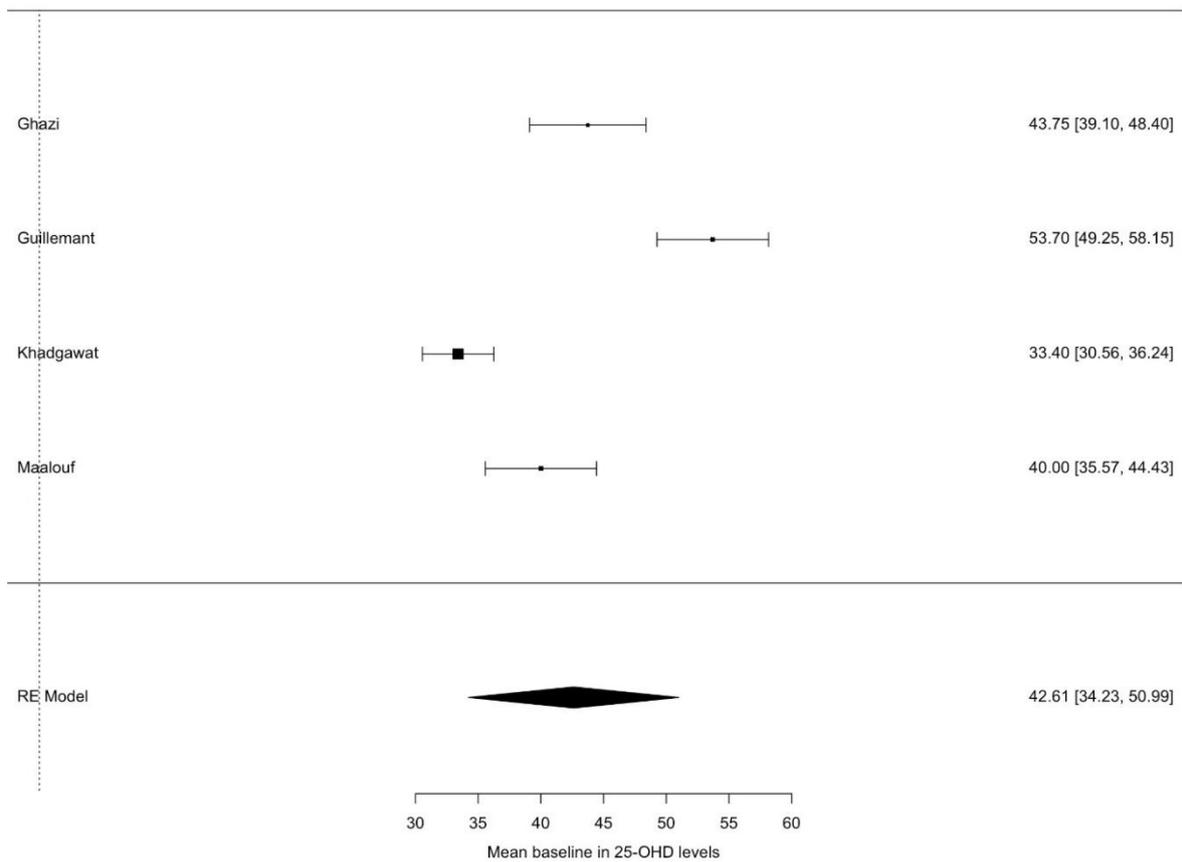


Abbildung 4. 25-Hydroxyvitamin-D-Ausgangswerte der Jungen im Durchschnitt [Konfidenzintervall] [32,35,49,53]

Studie	Beginn 25(OH)D- Mittelwert (nmol/l)	Beginn 25(OH)D- SD (nmol/l)	Ende 25(OH)D- Mittelwert (nmol/l)	Ende 25(OH)D- SD (nmol/l)	Change (nmol/l)
Abrams et al.	69.25	18.50	90.00	25.75	20.75
Arpadi et al.	60.25	22.75	81.00	22.50	20.75
Du et al.	20.60	8.80	47.60	23.40	27.00
Duhamel et al.	45.00	21.50	55.75	18.25	10.75
Economos et al.	75.60	27.20	95.90	27.70	20.40*
Ganmaa et al.	17.50	9.00	49.50	12.50	32.00
Ghazi et al.	32.00	22.00	60.00	27.50	28.00
Ghazi et al.	28.25	14.50	45.75	24.00	17.50
Guillemant et al.	53.70	12.20	55.20	11.50	1.50
Khadgawat et al.	28.55	13.10	57.18	16.88	28.63*
Khadgawat et al.	29.85	14.05	69.18	21.18	39.30*
Maalouf et al.	40.00	17.50	50.00	17.50	10.00
Maalouf et al.	40.00	17.50	87.50	22.50	47.50
Marchisio et al.	66.25	0.00	90.50	21.25	24.25*
Mølgaard et al.	41.90	17.60	54.50	12.00	12.60
Mølgaard et al.	44.40	16.60	59.40	13.20	15.00
Mølgaard et al.	41.90	17.60	52.90	16.30	11.00*
Mølgaard et al.	44.40	16.60	57.90	14.30	13.30*
Neyestani et al.	23.80	1.40	43.80	1.40	19.90*
Rajakumar et al.	49.50	19.00	66.75	19.00	16.25*
Rich-Edwards et al.	20.00	10.00	50.00	15.00	30.00
Rich-Edwards et al.	25.00	12.50	72.50	25.00	47.50
Rich-Edwards et al.	17.50	7.50	52.50	15.00	35.00
Rich-Edwards et al.	20.00	10.00	30.00	10.00	10.00
Thacher et al.	30.20	13.20	55.40	17.00	25.20
Viljakainen et al.	46.30	17.40	51.70	n.a.	5.40*
Viljakainen et al.	46.70	16.20	58.80	n.a.	12.10*

Tabelle 2. 25-Hydroxyvitamin-D-Werte der Interventionsgruppen [1,5,22–24,29,32,35,49,53,56,66,73,78,79,89,93]

*Change-Werte, die in den Studien angegeben wurden

Studie	Beginn 25(OH)D- Mittelwert (nmol/l)	Beginn 25(OH)D- SD (nmol/l)	Ende 25(OH)D- Mittelwert (nmol/l)	Ende 25(OH)D- SD (nmol/l)	Change (nmol/l)
Abrams et al.	69.00	18.25	74.75	31.00	5.75
Arpadi et al.	59.00	25.75	54.75	23.50	-4.25
Du et al.	17.70	8.70	17.90	9.00	0.20
Duhamel et al.	49.00	25.75	41.50	18.75	-7.50
Economos et al.	64.30	20.90	80.80	30.50	16.50*
Ganmaa et al.	18.25	9.75	24.00	10.00	5.75
Ghazi et al.	29.00	18.00	29.00	17.50	0.00
Guillemant et al.	61.00	15.50	20.20	0.50	-40.80
Khadgawat et al.	29.35	13.08	27.08	13.10	-2.28*
Maalouf et al.	40.00	15.00	42.50	15.00	2.50
Marchisio et al.	64.50	n.a.	46.75	17.50	-17.75*
Mølgaard et al.	43.40	17.10	47.00	20.00	3.60
Mølgaard et al.	43.40	17.10	39.70	17.70	-3.10*
Neyestani et al.	25.30	1.30	23.90	1.10	-1.30*
Rajakumar et al.	47.00	17.25	56.00	18.25	8.50*
Rich-Edwards et al.	20.00	10.00	20.00	10.00	0.00
Thacher et al.	30.20	13.20	37.90	20.00	7.70
Viljakainen et al.	47.80	18.20	42.80	n.a.	-5.00*

Tabelle 3. 25-Hydroxyvitamin-D-Werte der Kontrollgruppen [1,5,22–24,29,32,35,49,53,56,66,73,78,79,89,93]

*Change-Werte, die in den Studien angegeben wurden

5.3. Anstieg der 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration

Bei den Kindern der Interventionsgruppen kam es zu einem signifikanten Anstieg der 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration ($\Delta 25(\text{OH})\text{D}$) im Vergleich zu den Kindern der Kontrollgruppen. Dieser Effekt konnte auch in allen Einzelstudien bis auf die Studien von Abrams et al. und Economos et al. nachgewiesen werden. [1,24] In *Abbildung 4* sind die Ergebnisse als Forest Plot dargestellt. Der 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel stieg in den Interventionsgruppen im Vergleich zu den Kontrollgruppen im Durchschnitt um 25.57nmol/l (CI: 19.59, 31.56nmol/l, $p < .001$) an.

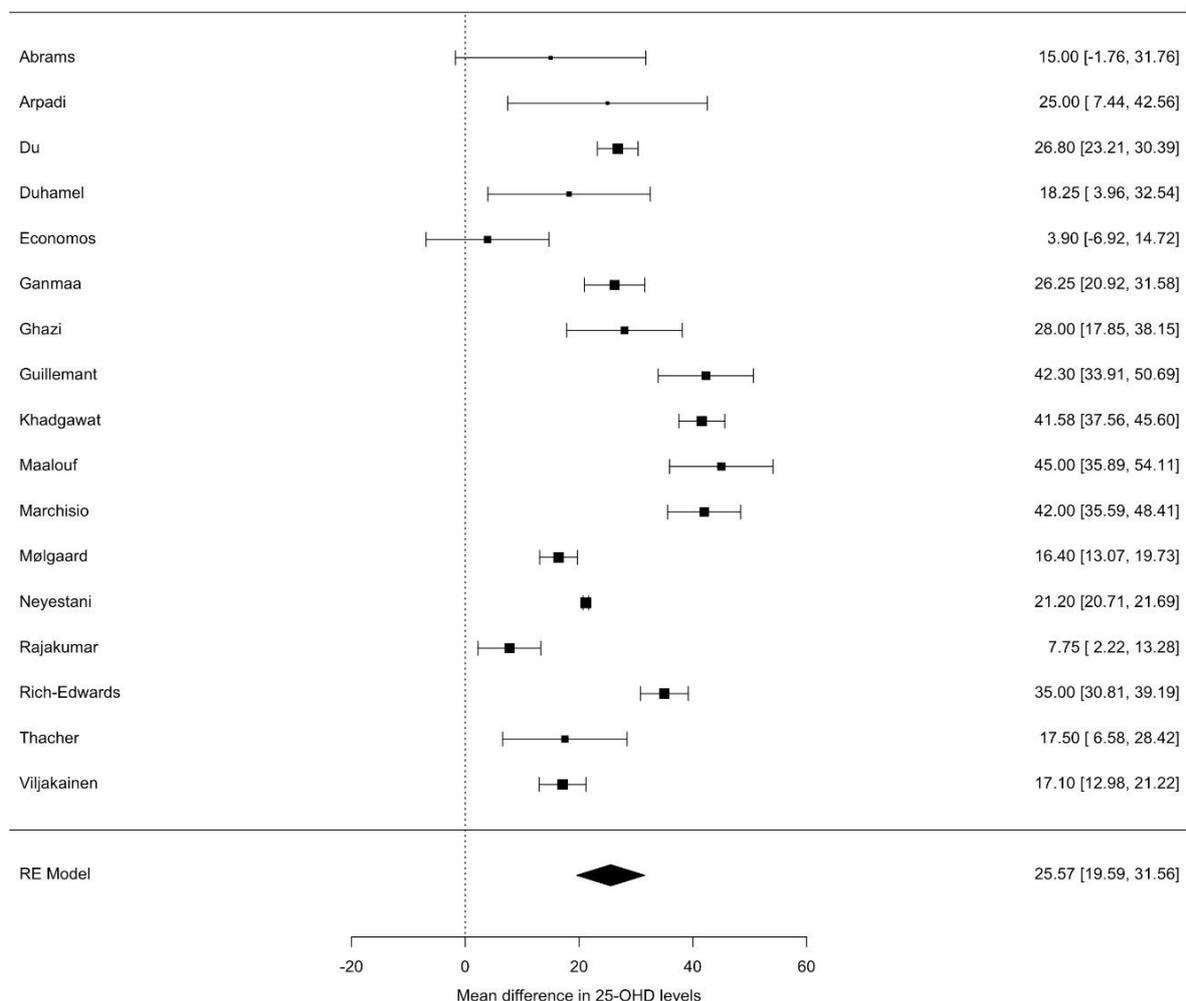


Abbildung 4. Anstieg der 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration in den Interventionsgruppen im Vergleich zu den Kontrollgruppen [1,5,22–24,29,32,35,49,53,56,66,73,78,79,89,93]

Studie	Breitengrad	Studiendauer (Wochen)	Medium	Gabe	Dosis (IU)	Gesamtdosis (IU)	Studienteilnehmer Interventionsgruppe	Studienteilnehmer Kontrollgruppe	Winter	Ausgangswert IG (nmol/l)	SE Ausgangswert IG	Ausgangswert CG (nmol/l)	SE Ausgangswert CG
Abrams et al.	29.70	8	Tablette	täglich	1000	56000	32	31	nein	69.25	3.27	69.00	3.28
Arpadi et al.	40.70	52	Tablette	alle 2 Monate	100000	600000	29	27	nein	60.25	4.22	59.00	4.96
Du et al.	39.90	104	Milch	täglich	133	97090	240	207	nein	20.60	0.57	17.70	0.60
Duhamel et al.	49.00	12	Tablette	alle 3 Monate	100000	100000	33	35	ja	45.00	3.74	49.00	4.35
Economos et al.	42.36	12	Saft	täglich	200	16800	40	48	nein	75.60	4.30	64.30	3.02
Ganmaa et al.	47.90	26	Tablette	täglich	800	145600	59	58	ja	17.50	1.17	18.25	1.28
Ghazi et al.	36.50	26	Tablette	monatlich	50000	300000	70	69	ja	32.00	2.63	29.00	2.17
Guillemant et al.	49.00	26	Tablette	alle 2 Monate	100000	300000	29	28	ja	53.70	2.27	61.00	2.93
Khadgawat et al.	28.60	12	Milch	täglich	1000	84000	233	237	n.a.	29.85	0.92	29.35	0.85
Maalouf et al.	33.90	52	Tablette	wöchentlich	14000	728000	60	56	nein	40.00	2.26	40.00	2.00
Marchisio et al.	45.50	16	Tablette	täglich	1000	120000	58	58	ja	66.25	n.a.	64.50	n.a.
Mølgaard et al.	55.00	26	Tablette	täglich	400	72800	74	74	nein	44.40	1.93	43.40	1.99
Mølgaard et al.	55.00	52	Tablette	täglich	400	145600	74	74	nein	44.40	1.93	43.40	1.99
Neyestani et al.	35.70	12	Tablette	täglich	200	16800	61	53	ja	23.80	0.18	25.30	0.18
Rajakumar et al.	40.60	26	Tablette	täglich	1000	182000	78	79	ja	49.50	2.15	47.00	1.94
Rich-Edwards et al.	48.00	7	Tablette	täglich	300	13700	109	101	ja	17.50	0.72	20.00	1.00
Thacher et al.	10.00	24	Tablette	monatlich	50000	300000	44	28	nein	30.20	1.99	30.20	2.49
Viljakainen et al.	60.00	52	Tablette	täglich	400	134400	74	73	nein	46.70	1.88	47.80	2.13

Tabelle 4. Studienübersicht zur Metaanalyse [1,5,22–24,29,32,35,49,53,56,66,73,78,79,89,93]

SE = Standardfehler. IG = Interventionsgruppe. CG = Kontrollgruppe. Ausgangswert (25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel (Mittelwert))

Bereits in den Studien mit kürzerer Studiendauer (< 16 Wochen) stieg der 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel signifikant an (gepoolter Schätzer: 26.23 nmol/l, $p < .001$). Die Vitamin-D-Gabe über einen längeren Zeitraum zeigte keinen wesentlich stärkeren Anstieg der 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentrationen, was in *Tabelle 5*. dargestellt ist.

Gruppe	Anzahl Studien	Anstieg 25(OH)D	CI Untergrenze	CI Obergrenze	I ² (%)	Q	p
Alle Studien	17	25.5721	19.5891	31.5552	96.93	286.431	< .001
Studiendauer < 16 Wochen	7	26.2097	15.3973	37.0221	97.45	186.405	< .001
Studiendauer 26 Wochen	6	22.0641	11.8090	37.3191	91.20	58.5982	< .001
Studiendauer 52 Wochen	4	25.4501	11.8397	39.0605	95.29	34.8653	< .001

Tabelle 5. Ergebnisse der Metaanalyse für alle Studien insgesamt sowie Studien unterteilt nach Studiendauer

Die Studie von Mølgaard et. al. wurde sowohl in Studiendauer 26 Wochen sowie Studiendauer 52 Wochen eingeschlossen, da zu beiden Zeitpunkten die 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration gemessen wurde. [66] Wie in *Tabelle 5* ersichtlich wird, zeigte sich sowohl insgesamt als auch in Subgruppen eine große Heterogenität ($I^2 > 90\%$). Mithilfe einer Metaregression wurden Gesamtdosis, Vitamin-D-Medium, Breitengrad sowie 25-Hydroxyvitamin-D-Ausgangswerte als mögliche Einflussfaktoren getestet. Dabei war keiner der Faktoren hochsignifikant mit dem 25-Hydroxyvitamin-D-Anstieg assoziiert. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 6* dargestellt. Die Gesamtdosis zeigt zwar mit $p = 0.0388$ einen p-Wert unterhalb der Signifikanzgrenze, ist aber bei einem Schätzer von <0.0001 nicht als relevanter Einflussfaktor zu werten.

Faktor	Schätzer	CI Untergrenze	CI Obergrenze	p
Breitengrad	0.3366	-0.3202	0.9933	0.3152
Medium	-11.1469	-30.8645	8.5707	0.2679
Gesamtdosis	<0.0001	<0.0001	0.0001	0.0388
25(OH)D-Ausgangswert	-0.3034	0.6729	0.0661	0.1076

Tabelle 6. Metaregression zu möglichen Einflussfaktoren auf 25-Hydroxyvitamin-D-Anstieg

Eine Analyse der acht Studien, die nur im Winter (zwischen September bis April) durchgeführt wurden, führte zu einem leicht stärkeren Anstieg des 25-Hydroxyvitamin D (gepoolter Schätzer: 27.69nmol/l (CI:19.29, 36.09nmol/l)) der Interventionsgruppen im Vergleich zu den Kontrollgruppen.

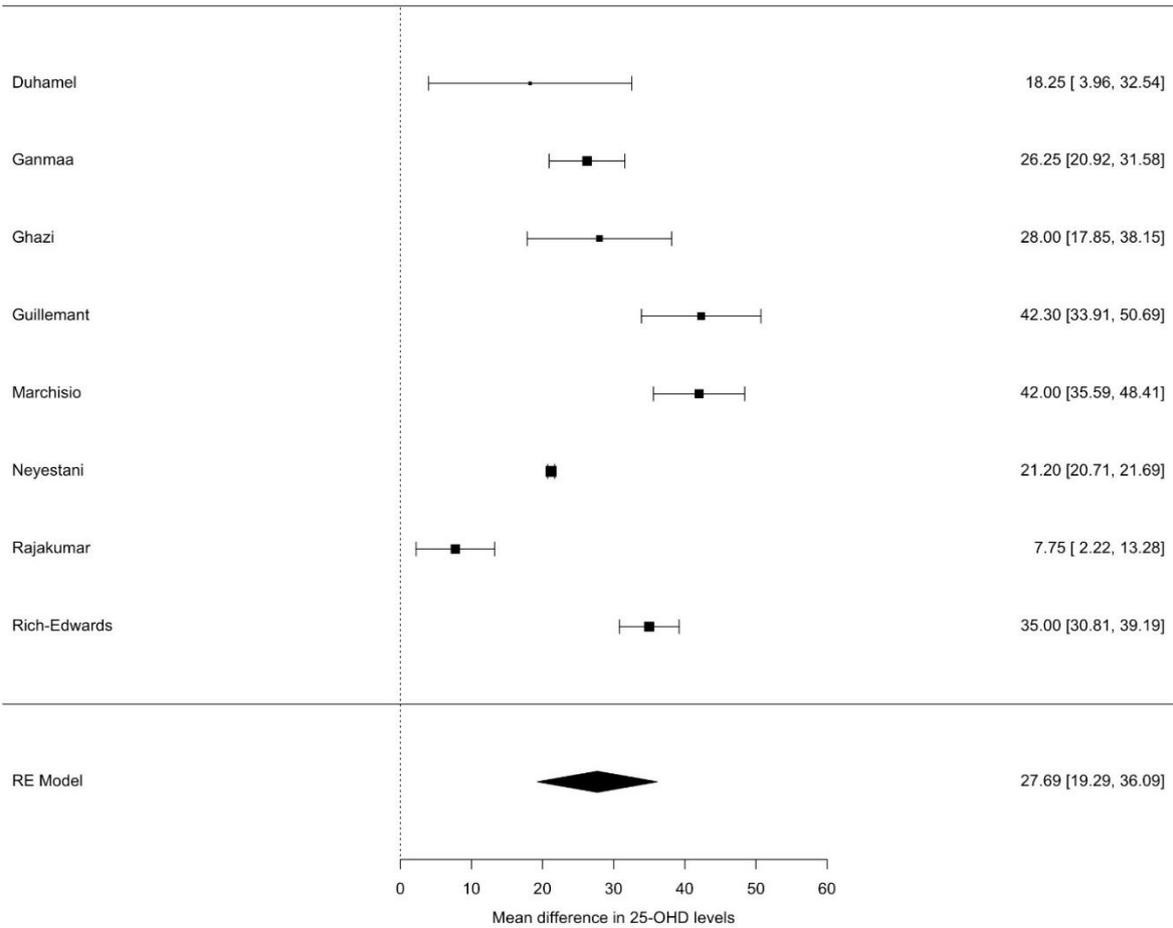


Abbildung 5. Anstieg der 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration in den Interventionsgruppen im Vergleich zu den Kontrollgruppen in den Studien, die zur Winterzeit durchgeführt wurden [23,29,32,35,56,73,78,79]

Auch die Gruppenanalyse der Studien, die mit über 800 IE Vitamin D eine höhere Tagesdosis verabreichten, zeigte einen leicht stärkeren Anstieg des Serumspiegels. Der gepoolte Schätzer lag hier bei 29.56nmol/l (CI: 21.13, 37.99nmol/l). Die Daten werden in *Abbildung 5.* und *Abbildung 6.* präsentiert. Obwohl die Metaregressionsrechnung zur verabreichten Gesamtdosis keinen signifikanten Effekt auf den 25-Hydroxyvitamin-D-Anstieg ergab, zeigt sich hier ein Trend im Hinblick auf die Tagesdosis und die Supplementation im Winter.

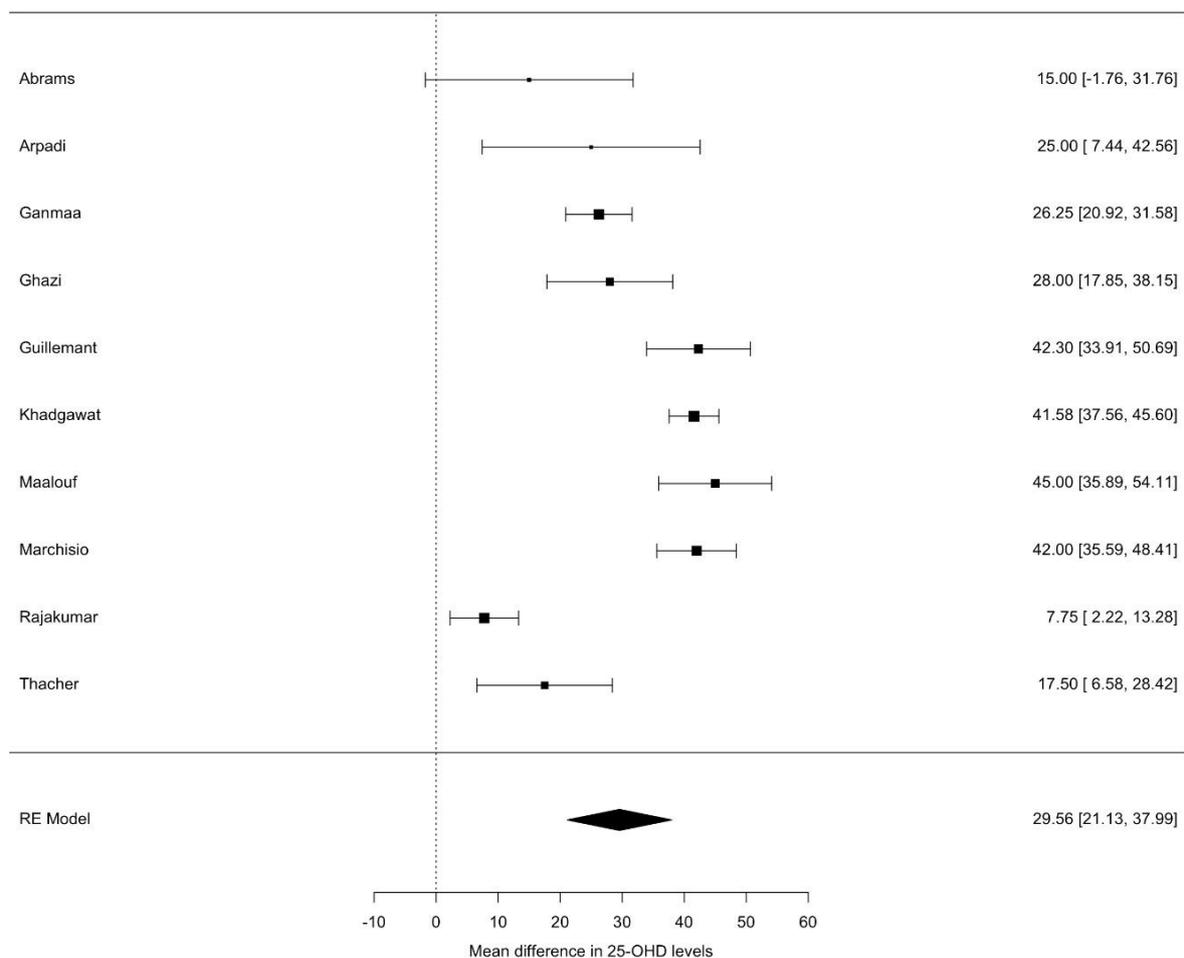


Abbildung 6. Anstieg der 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration in den Interventionsgruppen im Vergleich zu den Kontrollgruppen in den Studien, die eine höhere Tagesdosis als 800 IE verabreichten [1,5,29,32,35,49,53,56,78,89]

Eine Metaregression zu den Studien, die nur im Winter durchgeführt wurden, zeigte ebenfalls keine Faktoren, die mit dem Anstieg von 25-Hydroxyvitamin D signifikant verknüpft sind. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 7*. dargestellt.

Faktor	Schätzer	CI Untergrenze	CI Obergrenze	P
Gesamtdosis	0.0001	-0.0001	0.0003	0.3082
25(OH)D-Ausgangswert	0.0311	-0.5843	0.6465	0.9211
Studiendauer	-1.3939	-3.8936	1.1058	0.2744

Tabelle 7. Metaregression zu möglichen Einflussfaktoren auf den 25-Hydroxyvitamin-D-Anstieg in den Studien, die nur zur Winterzeit durchgeführt wurden

Studie	Geschlecht	Studiendauer (Wochen)	Medium	Gabe	Dosis (IU)	Gesamtdosis (IU)	Studienteilnehmer Interventionsgruppe	Studienteilnehmer Kontrollgruppe	Winter	Ausgangswert IG (nmol/l)	SE Ausgangswert IG	Ausgangswert CG (nmol/l)	SE Ausgangswert CG
Du et al.	w	104	Milch	täglich	133	97090	240	207	nein	20.60	0.57	17.70	0.60
Ghazi et al.	w	26	Tablette	monatlich	50000	300000	35	35	ja	20.50	3.80	19.75	2.49
Ghazi et al.	m	26	Tablette	monatlich	50000	300000	35	34	ja	43.75	2.37	38.75	2.74
Guillemant et al.	m	26	Tablette	alle 2 Monate	100000	300000	29	28	ja	53.70	2.27	61.00	2.93
Khadgawat et al.	w	12	Milch	taglich	1000	84000	132	135	n.a.	27.15	1.14	26.88	0.91
Khadgawat et al.	m	12	Milch	taglich	1000	84000	101	102	n.a.	33.40	1.45	32.63	1.52
Maalouf et al.	m	52	Tablette	wöchentlich	14000	728000	60	56	nein	40.00	2.26	40.00	2.00
Mølgaard et al.	w	52	Tablette	täglich	400	145600	74	74	nein	44.40	1.93	43.40	1.99
Viljakainen et al.	w	52	Tablette	täglich	400	134400	74	73	nein	46.70	1.88	47.80	2.13

Tabelle 8. Übersicht über die Studien, deren Ergebnisse geschlechtsspezifisch aufgeführt wurden [22,32,35,49,53,66,93]

In den sieben Studien (Studienübersicht vgl. *Tabelle 8.*), die ihre Ergebnisse geschlechtsspezifisch aufgeführt haben, fand sich ein signifikant höherer Anstieg in den Jungen mit einem gepoolten Schätzer von 40.50nmol/l (CI: 36.35, 44.65nmol/l) im Vergleich zu den Mädchen, deren gepoolter Schätzer bei 25.87nmol/l (CI: 16.22, 35.52nmol/l) lag. Die Ergebnisse sind in *Abbildung 7.* und *Abbildung 8.* zu finden.

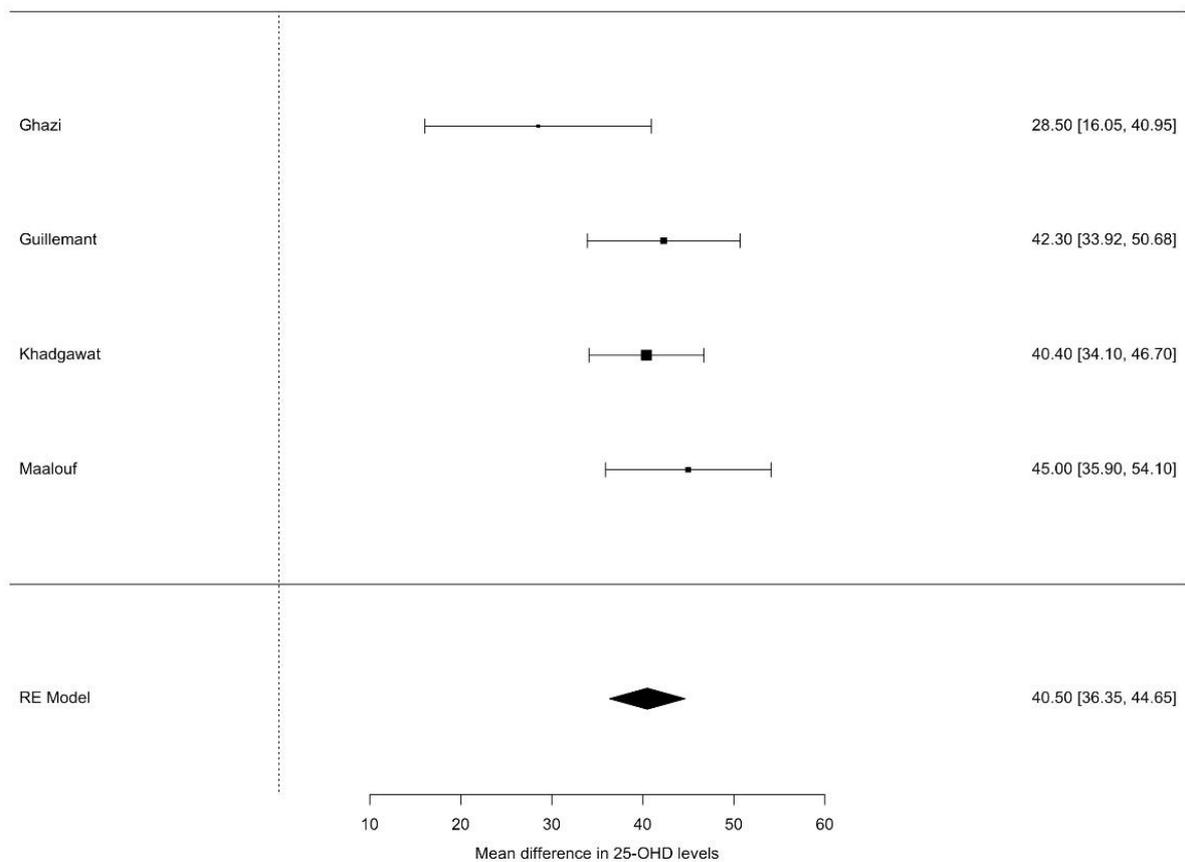


Abbildung 7. Anstieg der 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration in den Interventionsgruppen im Vergleich zu den Kontrollgruppen in den Studien, die geschlechtsspezifisch für Jungen Daten präsentiert haben [32,35,49,53]

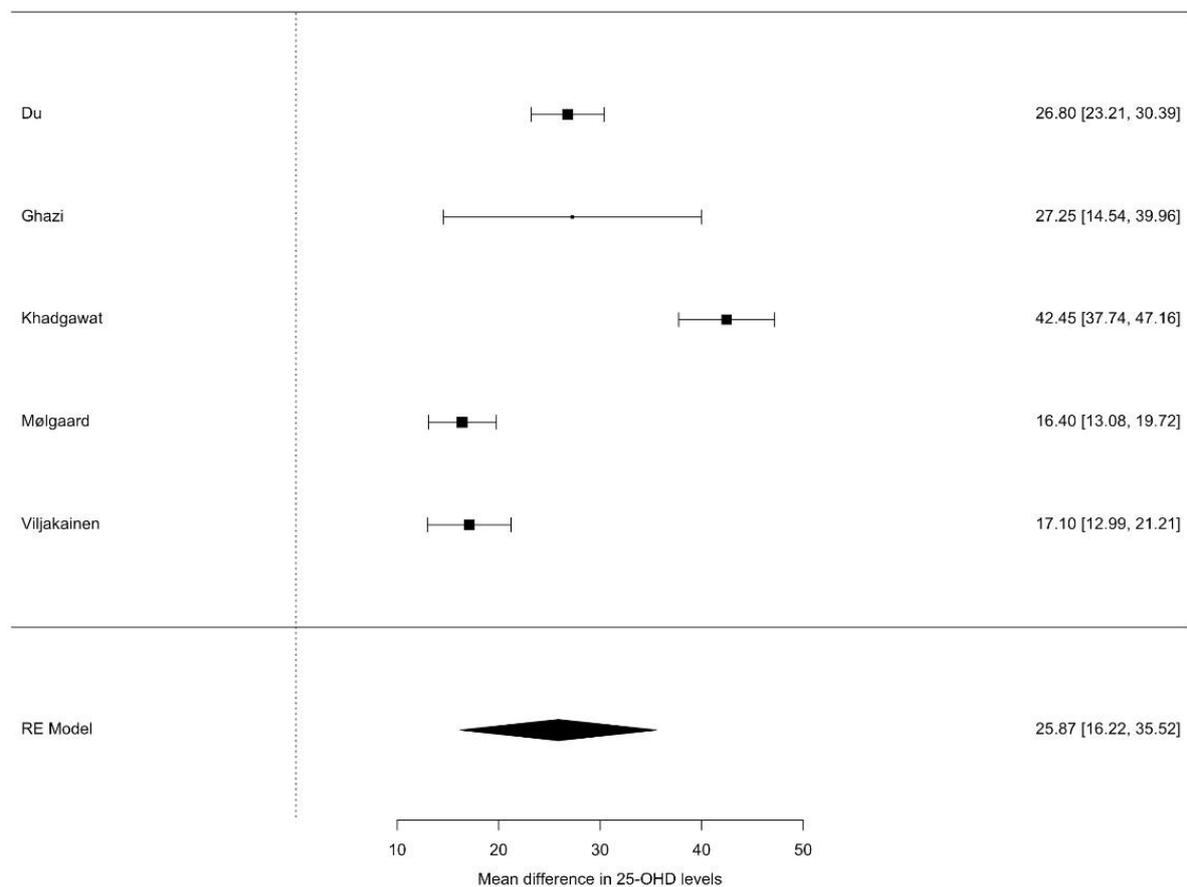


Abbildung 8. Anstieg der 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration in den Interventionsgruppen im Vergleich zu den Kontrollgruppen in den Studien, die geschlechtsspezifisch für Mädchen Daten präsentiert haben [22,32,49,66,93]

Zuletzt wurde noch ein Vergleich zwischen mit Vitamin-D-angereicherten Lebensmitteln und Vitamin-D-Präparaten gezogen. *Tabelle 9.* gibt noch einmal eine Übersicht über die Studien. [1,5,22–24,29,32,35,49,53,56,66,73,78,79,79,89,93]

In *Abbildung 9.* sind dabei die Studien gezeigt, die Vitamin D als Vitamin-D-Präparat, zum Beispiel in Form einer Weichkapsel oder Kautablette verabreichten. In *Abbildung 10.* sind die Studien gezeigt, die Vitamin-D-angereicherte Lebensmittel (Milch, Orangensaft) verabreichten.

Studie	Breitengrad	Studiendauer (Wochen)	Medium	Gabe	Dosis (IU)	Gesamtdosis (IU)	Studienteilnehmer Interventionsgruppe	Studienteilnehmer Kontrollgruppe	Winter	Ausgangswert IG (nmol/l)	SE Ausgangswert IG	Ausgangswert CG (nmol/l)	SE Ausgangswert CG
Vitamin D - Präparat													
Abrams et al.	29.70	8	Tablette	täglich	1000	56000	32	31	nein	69.25	3.27	69.00	3.28
Arpadi et al.	40.70	52	Tablette	alle 2 Monate	100000	600000	29	27	nein	60.25	4.22	59.00	4.96
Duhamel et al.	49.00	12	Tablette	alle 3 Monate	100000	100000	33	35	ja	45.00	3.74	49.00	4.35
Ganmaa et al.	47.90	26	Tablette	täglich	800	145600	59	58	ja	17.50	1.17	18.25	1.28
Ghazi et al.	36.50	26	Tablette	monatlich	50000	300000	70	69	ja	32.00	2.63	29.00	2.17
Guillemant et al.	49.00	26	Tablette	alle 2 Monate	100000	300000	29	28	ja	53.70	2.27	61.00	2.93
Maalouf et al.	33.90	52	Tablette	wöchentlich	14000	728000	60	56	nein	40.00	2.26	40.00	2.00
Marchisio et al.	45.50	16	Tablette	täglich	1000	120000	58	58	ja	66.25	n.a.	64.50	n.a.
Mølgaard et al.	55.00	52	Tablette	täglich	400	145600	74	74	nein	44.40	1.93	43.40	1.99
Neyestani et al.	35.70	12	Tablette	täglich	200	16800	61	53	ja	23.80	0.18	25.30	0.18
Rajakumar et al.	40.60	26	Tablette	täglich	1000	182000	78	79	ja	49.50	2.15	47.00	1.94
Rich-Edwards et al.	48.00	7	Tablette	täglich	300	13700	109	101	ja	17.50	0.72	20.00	1.00
Thacher et al.	10.00	24	Tablette	monatlich	50000	300000	44	28	nein	30.20	1.99	30.20	2.49
Viljakainen et al.	60.00	52	Tablette	täglich	400	134400	74	73	nein	46.70	1.88	47.80	2.13
Angereicherte Lebensmittel													
Du et al.	39.90	104	Milch	täglich	133	97090	240	207	nein	20.60	0.57	17.70	0.60
Economos et al.	42.36	12	Orangensaft	täglich	200	16800	40	48	nein	75.60	4.30	64.30	3.02
Khadgawat et al.	28.60	12	Milch	täglich	1000	84000	233	237	n.a.	29.85	0.92	29.35	0.85
Rich-Edwards et al.	48.00	7	Milch	täglich	300	13700	137	101	ja	25.00	1.07	20.00	1.00

Tabelle 9. Übersicht der Studien, in denen entweder Vitamin D in Tablettenform oder als angereichertes Lebensmittel verabreicht wurde [1,5,22–24,29,32,35,49,53,56,66,73,78,79,79,89,93]

Die Supplementation von Vitamin-D-angereicherten Lebensmitteln führte zu einem signifikanten Anstieg von durchschnittlich 30.36nmol/l (CI: 11.82, 48.90nmol/l, p=0.0013). Die Vitamin-D-Präparate steigerten den 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel um durchschnittlich 25.67nmol/l (CI: 19.40, 31.93nmol/l, p < .001). Die angereicherten Lebensmittel hoben damit im Vergleich den 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel sogar noch etwas stärker an. Im größeren Teil der Lebensmittel-Studien wurde Milch mit Vitamin D angereichert, bis auf die Studie von Economos et al., wo Orangensaft, der mit Vitamin D sowie Vitamin A und E versetzt war, verabreicht wurde. In dem Studienarm von Economos et al., der in unsere Analyse einbezogen wurde, konnte für den angereicherten Saft jedoch kein signifikanter 25-Hydroxyvitamin-D-Anstieg nachgewiesen werden. [24]

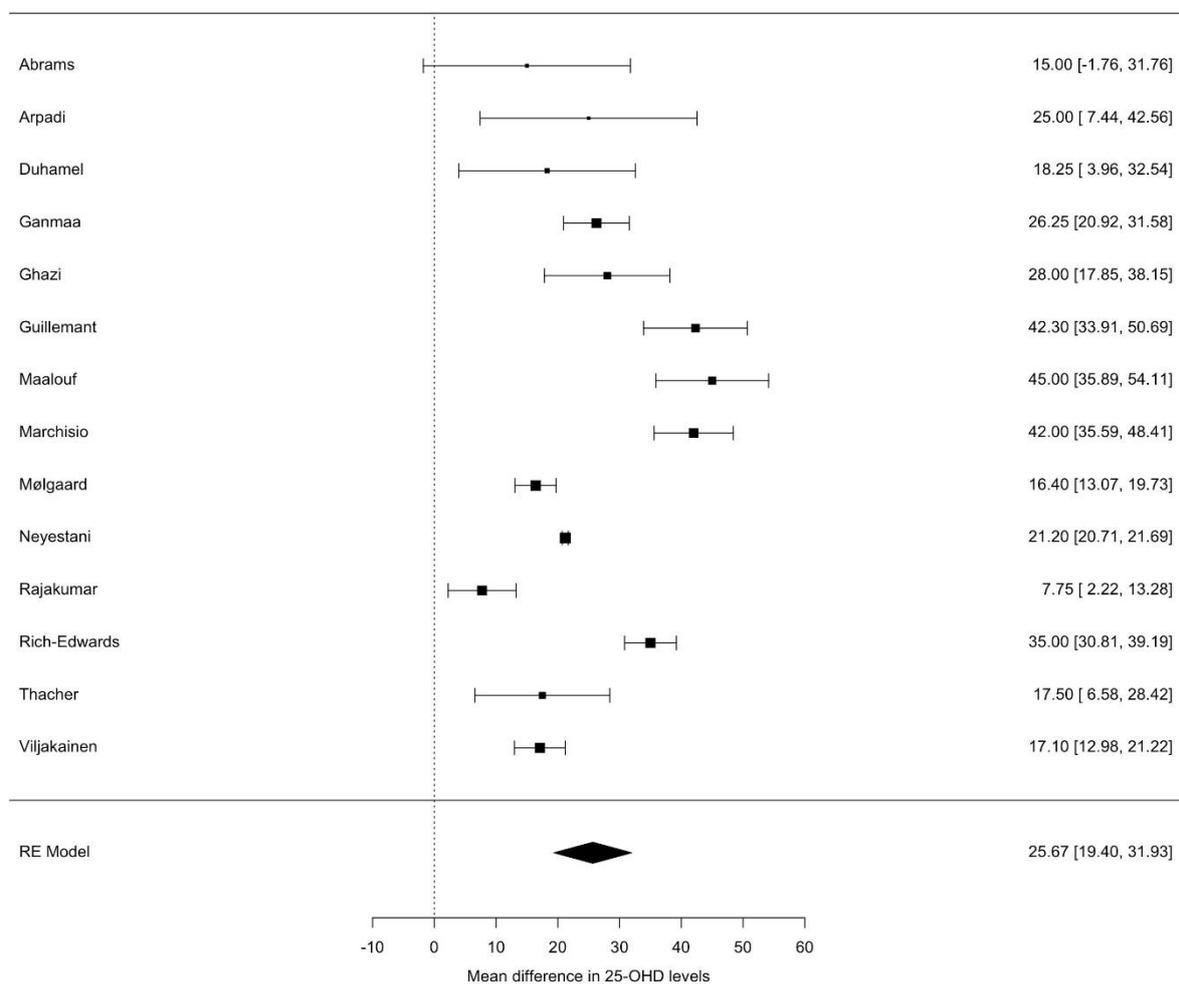


Abbildung 9. Anstieg der 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration in den Interventionsgruppen im Vergleich zu den Kontrollgruppen in den Studien, die ein Vitamin-D-Präparat verabreichten [1,5,23,29,32,35,53,56,66,73,78,79,89,93]

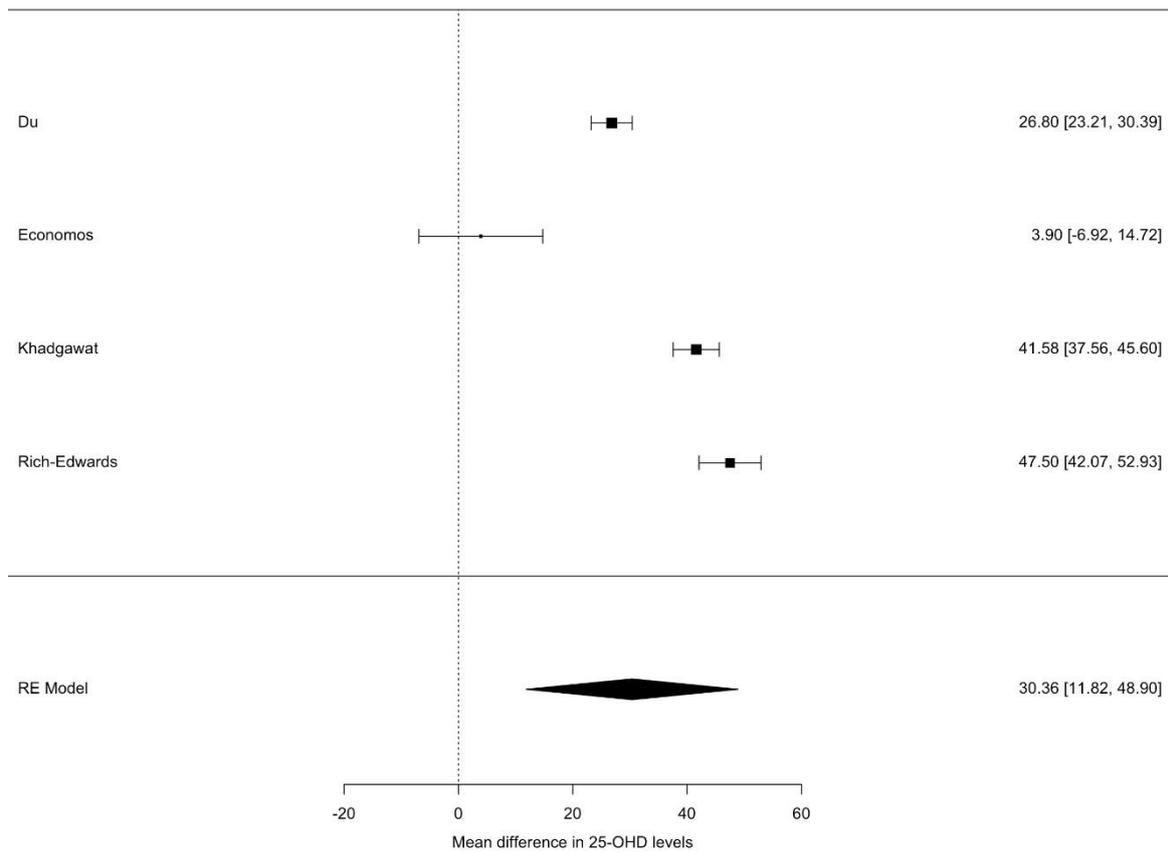


Abbildung 10. Anstieg der 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration in den Interventionsgruppen im Vergleich zu den Kontrollgruppen in den Studien, die ein Vitamin-D-angereichertes Lebensmittel verabreichten [22,24,49,79]

5.4. Absinken der 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration während des Winters

In einer weiteren Analyse wurde der Verlauf der 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration im Winter ohne Supplementation von Vitamin D untersucht. Dazu wurden die Kontrollgruppen der Studien herangezogen, die nur im Winter (September bis April) durchgeführt wurden. Zu Beginn der Studien betrug die durchschnittliche 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration 34,68nmol/l (CI: 23,41, 45,95nmol/l) in den Kontrollgruppen. Die Studien wurden wieder nach Messzeitpunkt in Untergruppen unterteilt. In den Studien, in denen der 25-Hydroxyvitamin-D-Wert nach acht Wochen noch einmal kontrolliert wurde, zeigte sich ein Abfall um 1,58nmol/l. Nach 12 Wochen war die Konzentration um 4,95nmol/l gesunken und nach 26 Wochen um 5,2nmol/l. Der Abfall der 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration wurde in *Tabelle 10.* als Übersicht sowie in *Abbildung 11.* graphisch dargestellt. Aufgrund der großen Heterogenität der Ergebnisse wurde keine Berechnung zur Halbwertszeit vorgenommen.

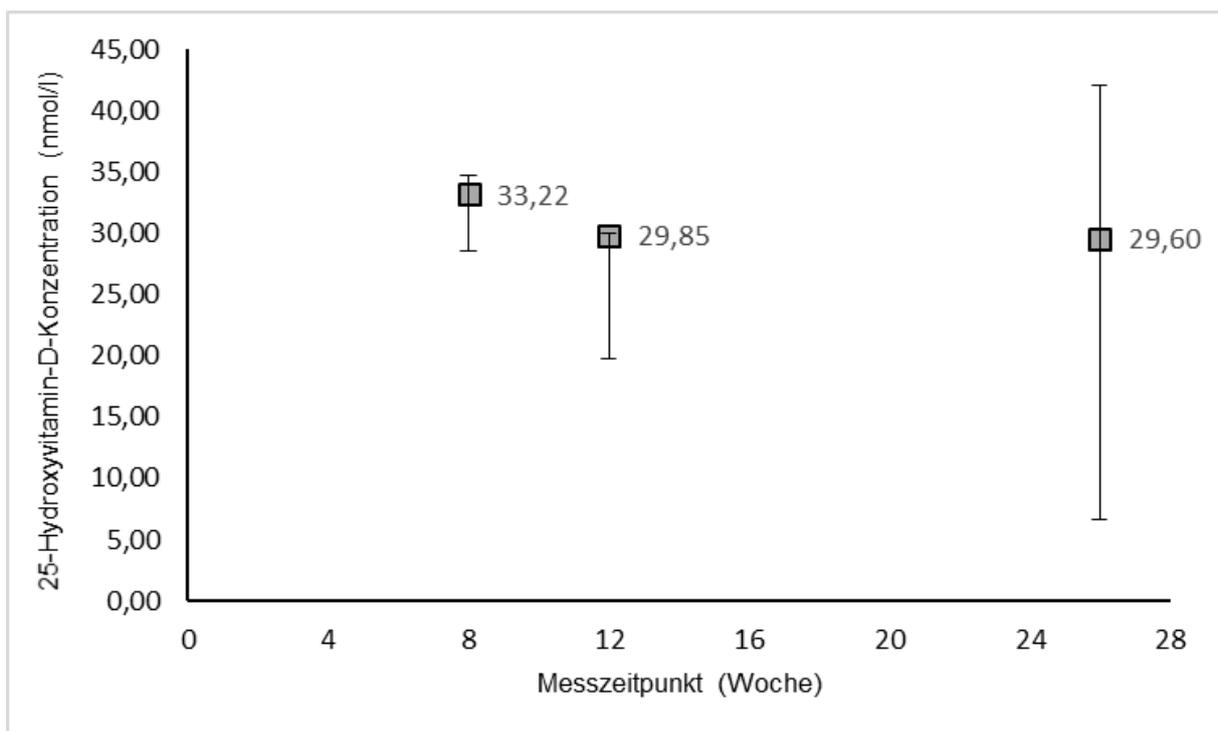


Abbildung 11. Abfall der 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration (Durchschnitt und Konfidenzintervall) in den Kontrollgruppen im Winter

Studie	Breitengrad	Messzeitpunkt	Studiendauer (Wochen)	Studienteilnehmer Kontrollgruppe	Mittelwert Ausgangswert (nmol/l)	SD Ausgangswert (nmol/l)	Mittelwert Endpunkt (nmol/l)	SD Endpunkt (nmol/l)	Mittelwert Change (nmol/l)
Duhamel et al.	49.00	n.a.	12	35	49.00	25.75	41.50	18.75	-7.50
Ganmaa et al.	46.90	3 Monate	12	58	18.25	9.75	10.25	1.75	-8.00
Ganmaa et al.	47.90	6 Monate	26	58	18.25	9.75	24.00	10.00	5.75
Ghazi et al.	36.50	2 Monate (w)	8	35	19.75	14.74	17.25	11.50	-2.50
Ghazi et al.	36.50	2 Monate (m)	8	34	38.75	16.00	30.75	13.50	-8.00
Ghazi et al.	36.50	6 Monate (w)	26	35	19.75	14.74	20.00	14.00	0.25
Ghazi et al.	36.50	6 Monate (m)	26	34	38.75	16.00	39.00	16.00	0.25
Guillemant et al.	49.00	n.a.	26	28	61.00	15.50	20.20	0.50	-40.80
Marchisio et al.	45.50	n.a.	16	58	64.50	n.a.	46.75	17.50	-17.75
Neyestani et al.	35.70	n.a.	12	53	25.30	1.30	23.90	1.10	-1.40
Rajakumar et al.	39.60	2 Monate	8	79	47.00	17.25	47.25	20.25	0.25
Rajakumar et al.	40.60	6 Monate	26	79	47.00	17.25	56.00	18.25	9.00
Rich-Edwards et al.	48.00	n.a.	7	101	20.00	10.00	20.00	10.00	0.00

Tabelle 10. Übersicht über den Verlauf der 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel in den Kontrollgruppen während des Winters [23,29,32,35,56,73,79]

SD = Standardabweichung. Change = Konzentrationsabfall im Vergleich zum Ausgangswert. (w) = geschlechtsspezifisch für Mädchen präsentierte Daten. (m) = geschlechtsspezifisch für Jungen präsentierte Daten

5.5. Egger-Test

Mit dem Egger-Test (vgl. *Abbildung 12.*) wurde ein eventuell bestehender Publikationsbias ausgeschlossen.

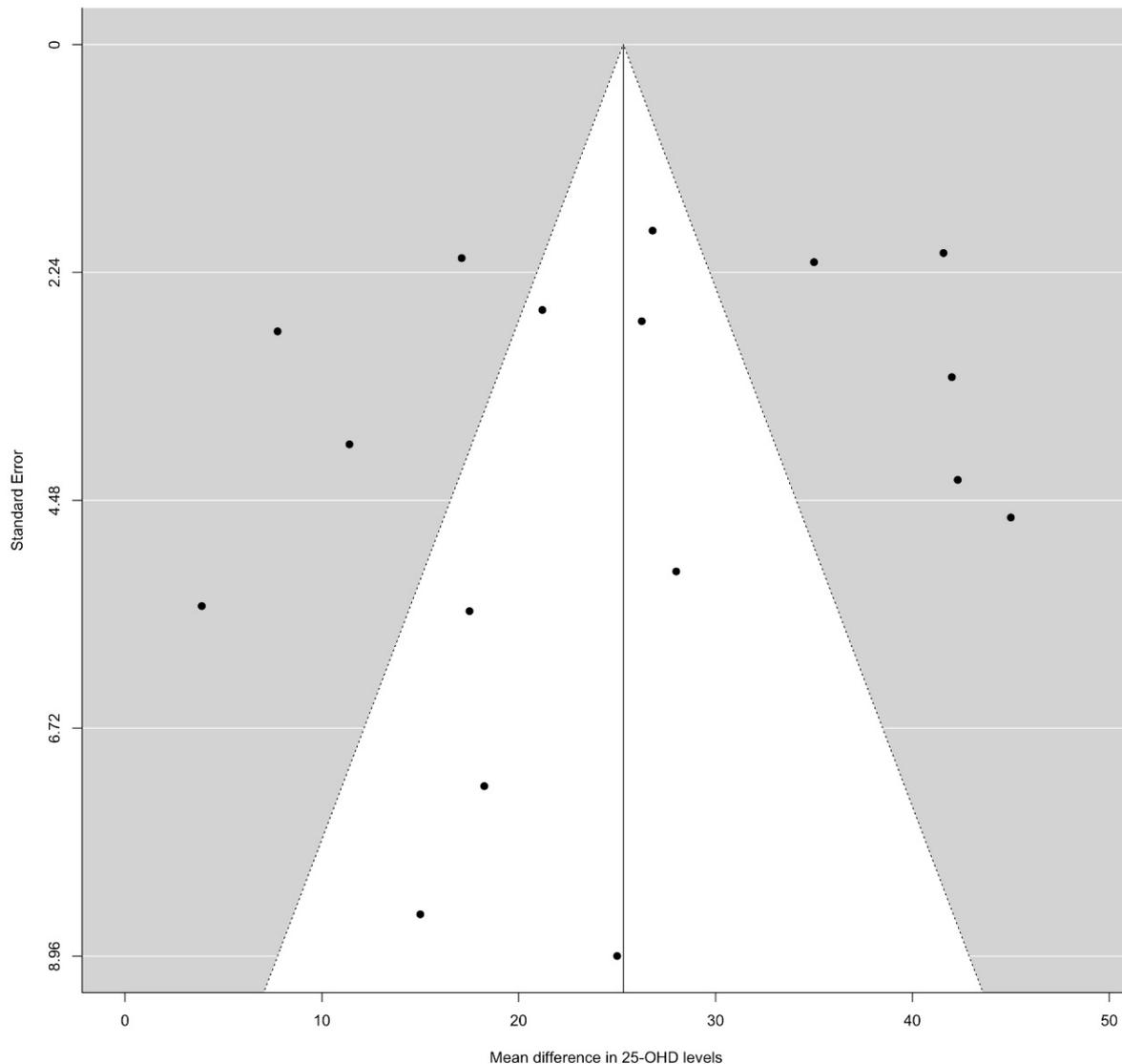


Abbildung 12. Egger-Test

5.6. Qualitätsbeurteilung der Studien mittels Jadad-Score

Mithilfe des Jadad-Scores wurden die Qualität der randomisiert-kontrollierten Studien untersucht. Dabei wurden für jede Studie die in der Tabelle angegebenen Fragen beantwortet. [104] Lediglich eine Studie (Thacher et al. [89]) wurde gemäß der Jadad-Skala als Studie schlechter Qualität bewertet.

Studie	1. Wurde die Studie randomisiert?	2. War die Randomisierung sachgerecht?	3. Wurde die Studie als doppelblind beschrieben?	4. War die Verblindung sachgerecht?	5. Wurden die Ausfälle (<i>Drop-outs</i>) begründet?	Gesamtpunktzahl
Abrams et al.	1	1	1	1	1	5
Arpadi et al.	1	1	0	0	1	3
Du et al.	1	1	1	1	1	5
Duhamel et al.	1	1	0	0	1	3
Economos et al.	1	1	1	1	1	5
Ganmaa et al.	1	1	1	1	1	5
Ghazi et al.	1	1	1	1	1	5
Guillemant et al.	1	1	0	0	1	5
Khadgawat et al.	1	1	1	0	1	4
Maalouf et al.	1	0	1	0	1	3
Marchisio et al.	1	1	1	1	0	4
Mølgaard et al.	1	1	1	0	0	3
Neyestani et al.	1	1	1	1	1	5
Rajakumar et al.	1	1	1	1	0	4
Rich-Edwards et al.	1	1	0	0	1	3
Thacher et al.	1	0	0	0	1	2
Viljakainen et al.	1	1	1	1	1	5

Tabelle 11. Qualitätsbeurteilung der Studien mittels Jadad-Score: Ja = 1 Punkt, Nein = kein Punkt (0)

[1,5,22–24,29,32,35,49,53,56,66,73,78,79,79,89,93]

5.7. Anstieg des 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegels pro Tag pro 100 IE Vitamin D

Studie	Teilnehmerzahl IG	Teilnehmerzahl CG	Teilnehmerzahl gesamt	Delta (nmol/l) (IG vs CG)	Studiendauer (Tage)	errechnete Tagesdosis (IU)	Delta (nmol/l) / Tag / 100 IE Vitamin D
Abrams et al.	32	31	63	15.00	56	1000	0.027
Arpadi et al.	29	27	56	25.00	364	1666	0.004
Du et al.	240	207	447	26.80	728	133	0.028
Duhamel et al.	33	35	68	18.25	84	1111	0.020
Economos et al.	40	48	88	3.90	84	200	0.023
Ganmaa et al.	59	58	117	26.25	182	800	0.018
Ghazi et al.	70	69	139	28.00	182	1666	0.009
Guillemant et al.	29	28	57	42.30	182	1666	0.014
Khadgawat et al.	233	237	470	41.58	84	1000	0.049
Maalouf et al.	60	56	116	45.00	364	2000	0.006
Marchisio et al.	58	58	116	42.00	112	1000	0.038
Mølgaard et al.	74	74	148	16.40	364	400	0.011
Neyestani et al.	61	53	114	21.20	84	200	0.126
Rajakumar et al.	78	79	157	7.75	182	1000	0.004
Rich-Edwards et al.	109	101	210	35.00	49	300	0.238
Thacher et al.	44	28	72	17.50	168	1666	0.006
Viljakainen et al.	74	73	147	17.10	364	400	0.012

Tabelle 12. Anstieg des 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegels pro 100IE Vitamin D pro Tag (nmol/l) [1,5,22–24,29,32,35,49,53,56,65,72,77,78,87,91]

Im Median zeigte sich in den Interventionsgruppen ein Anstieg des 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegels um 0.018 nmol/l pro Tag pro 100 IE Vitamin D im Vergleich zu den Kontrollgruppen. In *Abbildung 13.* werden die einzelnen Anstiege noch einmal graphisch dargestellt

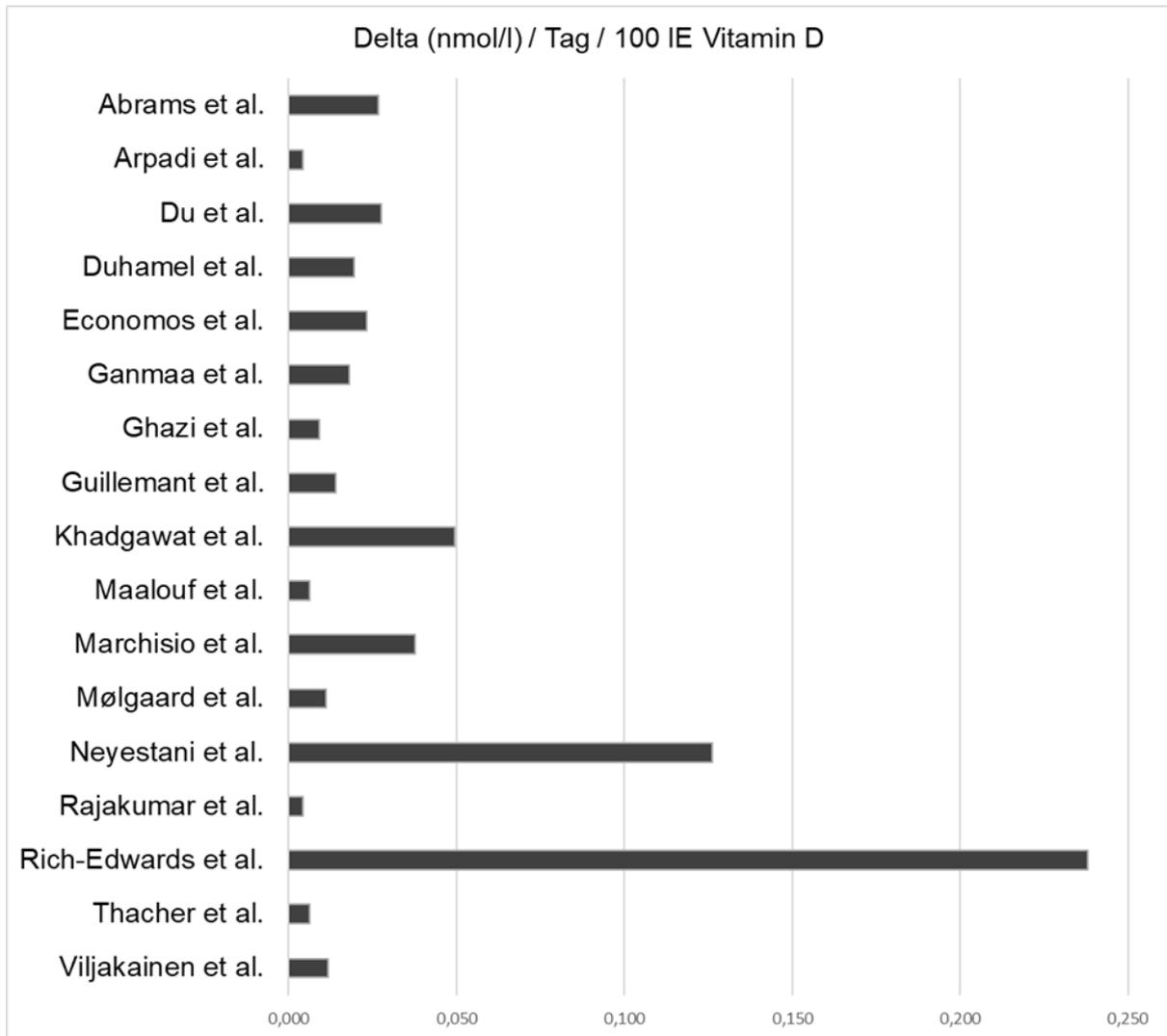


Abbildung 13. Anstieg des 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegels pro 100IE Vitamin D pro Tag (nmol/l)

[1,5,22–24,29,32,35,49,53,56,66,73,78,79,79,89,93]

5.8. Sicherheit der Vitamin-D-Supplementation

Um die Sicherheit der Vitamin-D-Gabe zu evaluieren, wurde *Tabelle 13* erstellt. Hier wurden die Studien auf überhöhte 25-Hydroxyvitamin-D-Werte sowie potenzielle Nebenwirkungen wie Hyperkalzämie (Gesamtcalcium $>2.65\text{mmol/l}$ bzw. ionisiertes Calcium $>1.35\text{mmol/l}$) und Hyperkalziurie ($5\text{--}7.5\text{mmol}(200\text{--}250\text{mg})$ Calcium/24 h Urin, Calcium/Kreatinin-Ratio < 0.57) nach Vitamin-D-Gabe untersucht. Dabei zeigten sich lediglich in der Studie von Maalouf et al., die wöchentlich 14000 IE Vitamin D supplementierten, überhöhte 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel. Hier kam es begleitend in einem Fall auch zu einer Hyperkalzämie. [53] In zwei weiteren Studien kam es ebenfalls zu Hyperkalzämien (Du et al. und Thacher et. al. [22,89]). In beiden Studien wurde zusätzlich Calcium substituiert. In vier weiteren Studien wurde das Serumcalcium nicht bestimmt und in zwei Studien wurde zwar das Serumcalcium gemessen; es wurde jedoch nicht berichtet, ob Hyperkalzämien auftraten. Die Calciumausscheidung wurde nur in sieben Studien gemessen. Hyperkalziurien traten in diesen Studien nicht auf.

Studie	Gabe	Dosis (IU)	25-Hydroxyvitamin D - Werte > 250 nmol/l nach Supplementation	Hyperkalzämie	Hyperkalziurie
Abrams et al.	täglich	1000	nein	nein	nein
Arpadi et al.	alle 2 Monate	100000	nein	nein	nein
Du et al.	täglich	133	nein	ja*	nein
Duhamel et al.	alle 3 Monate	100000	nein	nein	nein
Economos et al.	täglich	200	nein	nein	nicht untersucht
Ganmaa et al.	täglich	800	nein	nicht untersucht	nicht untersucht
Ghazi et al.	monatlich	50000	nein	nein	nein
Guillemant et al.	alle 2 Monate	100000	nein	nicht untersucht	nicht untersucht
Khadgawat et al.	täglich	1000	nein	nein	nein
Maalouf et al.	wöchentlich	14000	ja	ja	nicht untersucht
Marchisio et al.	täglich	1000	nein	nicht untersucht	nicht untersucht
Mølgaard et al.	täglich	400	nein	nicht berichtet	nicht untersucht
Neyestani et al.	täglich	200	nein	nein	nicht untersucht
Rajakumar et al.	täglich	1000	nein	nein	nicht untersucht
Rich-Edwards et al.	täglich	300	nein	nicht untersucht	nicht untersucht
Thacher et al.	monatlich	50000	nein	ja*	nicht untersucht
Viljakainen et al.	täglich	400	nein	nicht berichtet	nein

Tabelle 13. Sicherheit der Vitamin-D-Supplementation * gleichzeitige Calciumsubstitution
[1,5,22–24,29,32,35,49,53,56,66,73,78,79,79,89,93]

5.9. Dosisempfehlung

Nach den im Material und Methodenteil aufgeführten Formeln wurde, mithilfe der durchschnittlichen Ausgangswerte der Interventionsgruppen, den erreichten 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentrationen nach Supplementation, sowie der errechneten Vitamin-D-Dosis pro Tag der Serumanstieg pro 2.5 µg/d Vitamin D berechnet. Anschließend wurde das 5. Perzentil der durchschnittlichen Ausgangswerte und Standardabweichung unter Zuhilfenahme der Standardnormalverteilung bestimmt und schlussendlich die Dosisempfehlung berechnet, die für 97.5% der Studienpopulation notwendig ist, um mindestens eine 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration von 50nmol/l zu erreichen. In der

folgenden *Tabelle 14*. werden die Berechnungen für die einzelnen Studien, sowie für alle Studien gemeinsam noch einmal dargestellt.

Studie	Anzahl Studien- teilnehmer IG	Ausgangs- wert IG 25(OH)D (nmol/l)	Endpunkt 25(OH)D (nmol/l)	SD (nmol/l)	Dosis (IE/d)	Serumanstieg (nmol/l) je 2.5µg/d Vitamin D	5. Perzentil	Dosis- empfehlung (IE/d)
Alle Studien	1397	35.2	62.1	13.4	762	3.53	9.6	1145.3
Abrams et al.	32	69.3	90.0	18.5	1000	2.08	34.5	749.1
Arpadi et al.	29	60.3	81.0	22.8	1666	1.25	17.5	2612.5
Du et al.	240	20.6	47.6	8.8	133	20.30	4.0	226.4
Duhamel et al.	33	45.0	55.8	21.5	1111	0.97	4.6	4695.9
Economos et al.	40	75.6	95.9	27.2	200	10.15	24.4	251.8
Ganmaa et al.	59	17.5	49.5	9.0	800	4.00	0.6	1235.7
Ghazi et al.	70	32.0	60.0	22.0	1666	1.68	-9.4	3533.0
Guillemant et al.	29	53.7	55.2	12.2	1666	0.09	30.8	21375.6
Khadgawat et al.	233	29.9	69.2	14.1	1000	3.93	3.4	1184.2
Maalouf et al.	60	40.0	87.5	17.5	2000	2.38	7.1	1806.9
Marchisio et al.	58	66.3	90.5	0.0	1000	2.43	66.3	-670.1

Studie	Anzahl Studien- teilnehmer IG	Ausgangs- wert IG 25(OH)D (nmol/l)	Endpunkt 25(OH)D (nmol/l)	SD (nmol/l)	Dosis (IE/d)	Serumanstieg (nmol/l) je 2.5µg/d Vitamin D	5. Perzentil	Dosis- empfehlung (IE/d)
Mølgaard et al.	74	44.4	59.4	17.6	400	3.75	11.3	1032.1
Mølgaard et al.	74	44.4	57.9	17.6	400	3.38	11.3	1146.7
Neyestani et al.	61	23.8	43.8	1.4	200	10.00	21.2	288.3
Rajakumar et al.	78	49.5	66.8	19.0	1000	1.73	13.8	2100.6
Rich-Edwards et al.	109	17.5	52.5	7.5	300	11.67	3.4	399.5
Thacher et al.	44	30.2	55.4	13.2	1666	1.51	5.4	2950.3
Viljakainen et al.	74	46.7	58.8	16.2	400	3.03	16.2	1116.3

Tabelle 14. Berechnung der Vitamin-D-Dosis, die 97.5% der Studienpopulation in einen Bereich über 50nmol/l 25-Hydroxyvitamin D ansteigen ließe [1,5,22–24,29,32,35,49,53,56,66,73,78,79,79,89,93]

In allen Studien zusammen ließ sich mittels der gewichteten Mittelwerte eine Vitamin-D-Dosis von 1145 IE pro Tag errechnen, um den gewünschten Zielwert über 50nmol/l zu erreichen. In der Tabelle ist jedoch ersichtlich, dass die Dosisempfehlungen in den einzelnen Studien deutlich variieren, passend zu den doch unterschiedlichen Anstiegen des 25-Hydroxyvitamin-D-Wertes.

5.10. Beurteilung der Evidenz mithilfe der GRADE-Methode

In der folgenden *Tabelle 15*. erfolgte die Einschätzung der Evidenzqualität der Ergebnisse mithilfe der GRADE-Methode. Dabei wurden die Ergebnisse auf das Risiko für Bias, auf Inkonsistenz (Widersprüchlichkeit zwischen den Daten), Indirektheit, fehlende Präzision und Publikationsbias überprüft gemäß *Abbildung 0*. (Kapitel 4. Material und Methoden). Eine hohe Evidenzqualität ließ sich für die Effektivität und die Sicherheit der Supplementation ableiten.

Anzahl der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	fehlende Präzision	Publikationsbias	großer Effekt	Dosis-Wirk-Beziehung	Qualität des Evidenzkörpers
Vitamin-D-Mangel ist häufig bei Kindern (Analyse der 25-Hydroxyvitamin-D-Ausgangswerte)									
17	RCT	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend a)	nicht schwerwiegend	unwahrscheinlich	kein großer Effekt	nicht vorhanden	moderat +++
Vitamin-D-Mangel ist bei Mädchen stärker ausgeprägt als bei Jungen									
7	RCT	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend a)	schwerwiegend b)	unwahrscheinlich	großer Effekt	nicht vorhanden	moderat +++
Vitamin-D-Supplementation führt zu einem signifikanten Anstieg des 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegels									
17	RCT	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	unwahrscheinlich	großer Effekt	nicht vorhanden	hoch ++++
Eine höhere Vitamin-D-Dosis führt zu einem leicht stärkeren Anstieg des 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegels									
10	RCT	nicht schwerwiegend	schwerwiegend c)	nicht schwerwiegend	sehr schwerwiegend d)	unwahrscheinlich	kein großer Effekt	nicht vorhanden	sehr niedrig +
Männliches Geschlecht ist mit einem signifikant höheren Anstieg des 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegels assoziiert									
7	RCT	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	sehr schwerwiegend e)	schwerwiegend b)	unwahrscheinlich	kein großer Effekt	nicht vorhanden	sehr niedrig +
Vitamin-D-Medium, Breitengrad sowie 25-Hydroxyvitamin-D-Ausgangswerte sind nicht signifikant mit dem 25-Hydroxyvitamin-D-Anstieg assoziiert									
17	RCT	nicht schwerwiegend	sehr schwerwiegend c)	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	unwahrscheinlich	kein großer Effekt	kein großer Effekt	niedrig ++
Vitamin-D-angereicherte Lebensmittel heben den 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel ebenso effektiv an wie ein Vitamin-D-Präparat									
4	RCT	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend e)	schwerwiegend b)	unwahrscheinlich	kein großer Effekt	kein großer Effekt	niedrig ++
Die Supplementation von 1000IE Vitamin D pro Tag ist sicher im Hinblick auf Nebenwirkungen									
16	RCT	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	unwahrscheinlich	kein großer Effekt	nicht vorhanden	hoch ++++

Tabelle 15. Beurteilung der Evidenz mithilfe der GRADE-Methode

- a) zur Analyse der Prävalenz von Vitamin-D-Mangel bei Kindern hätten noch viele weitere Studien betrachtet werden können (keine RCTs notwendig)
- b) nur wenige Studien verfügbar, daher Abstufung
- c) sehr große Heterogenität
- d) kein signifikant höherer Anstieg
- e) Vergleich verschiedener Dosis-Regime

5.11. Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt wurden siebzehn Studien im Hinblick auf den Effekt einer Vitamin-D-Supplementierung auf den 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel untersucht. Die durchschnittliche Dauer der Studien betrug 29 Wochen, die durchschnittliche Gesamtdosis betrug 187646 IE Vitamin D pro Studienteilnehmer. Im Durchschnitt betrug die 25-Hydroxyvitamin-D-Ausgangskonzentration 42.48 +/- 17.82nmol/l in den Interventionsgruppen und 41.42 +/- 16.74nmol/l in den Kontrollgruppen. In 41% der Studien lag zu Beginn ein manifester Vitamin-D-Mangel vor, in 30% der Studien lag der durchschnittliche 25-Hydroxyvitamin-D-Wert im insuffizienten Bereich. Der Ausgangswert der Mädchen war mit 31.50nmol/l (CI: 20.75, 43.15nmol/l) niedriger als der Ausgangswert der Jungen (42.61nmol/l (CI: 34.23, 50.99nmol/l)).

Nach Vitamin-D-Supplementierung kam es zu einem signifikanten Anstieg der 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration in den Interventionsgruppen im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Der 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel stieg dabei im Durchschnitt um 25.57nmol/l (CI: 19.59, 31.56nmol/l, $p < .001$) an. Der Effekt war bereits nach wenigen Wochen (Studien mit kürzerer Dauer als 16 Wochen) signifikant nachweisbar (Anstieg um 26.23nmol/l) und die Vitamin-D-Gabe über einen längeren Zeitraum zeigte keinen stärkeren Anstieg der 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentrationen (Anstieg um 25.45nmol/l nach 52 Wochen). Studien mit Vitamin-D-angereicherten Lebensmitteln konnten eine ebenso hohe 25-Hydroxyvitamin-D-Steigerung erreichen, wie Studien, in denen ein Vitamin-D-Präparat verabreicht wurde (Anstieg um 30.36nmol/l (CI: 11.82, 48.90nmol/l) vs. Anstieg um 25.67nmol/l (CI: 19.40, 31.93nmol/l)). Die Beschränkung auf Studien, die nur im Winter durchgeführt wurden, oder die eine höhere Dosis von über 800 IE Vitamin D pro Tag verabreicht hatten, führte zu einem leicht stärkeren 25-Hydroxyvitamin-D-Anstieg (gepoolter Schätzer: 27.69nmol/l (CI: 19.29, 36.09nmol/l); 29.56nmol/l (CI: 21.13, 37.99nmol/l)) vs. 25.57nmol/l Anstieg in allen Interventionsgruppen.

Es zeigte sich insgesamt eine große Heterogenität der Studien, deren Grund nicht gefunden werden konnte. Vitamin-D-Medium, Breitengrad sowie 25-Hydroxyvitamin-D-Ausgangswerte wurden in der Metaregression als mögliche Einflussfaktoren getestet und waren nicht signifikant mit dem 25-Hydroxyvitamin-D-Anstieg assoziiert. Auch die Gesamtdosis hatte keinen relevanten Einfluss. Eine Dosis-Wirk-Beziehung konnte aufgrund der heterogenen Ergebnisse nicht errechnet werden. Der Egger-Test erbrachte keinen Publikationsbias.

Männliches Geschlecht war mit einem signifikant höheren 25-Hydroxyvitamin-D-Anstieg assoziiert. Jungen stiegen im Mittel um 40.50nmol/l (CI: 36.35, 44.65nmol/l) an; Mädchen hingegen um durchschnittlich 25.87nmol/l (CI: 16.22, 35.52nmol/l).

Nach Supplementation lag in keiner der Interventionsgruppen mehr ein Vitamin-D-Mangel vor, jedoch lag in 18% Prozent der Studien der Vitamin-D-Spiegel noch im insuffizienten Bereich unter 50nmol/l.

Um Rückschlüsse über die 25-Hydroxyvitamin-D-Halbwertszeit zu ziehen, wurden die Kontrollgruppen der Studien, die nur im Winter durchgeführt wurden, untersucht. Die 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration sank in acht Wochen um durchschnittlich 1.58nmol/l; nach 12 Wochen war die Konzentration um 4.95nmol/l gesunken und nach 26 Wochen um 5.2nmol/l bei einer Ausgangskonzentration von 34.68nmol/l (CI: 23.41, 45.95nmol/l).

In der durchgeführten Qualitätsbeurteilung mittels Jadad-Score fand sich lediglich eine Studie schwächerer Qualität (Thacher et al. [89]).

Bezüglich der Sicherheit einer Vitamin-D-Supplementation wurde in den einzelnen Studien nach potenziellen Nebenwirkungen sowie überhöhten 25-Hydroxyvitamin-D-Werten gefahndet. Dabei fanden sich lediglich in einer Studie zu hohe 25-Hydroxyvitamin-D-Werte. Hyperkalzämien traten in drei Studien auf; hier wurde jedoch begleitend Calcium substituiert. Hyperkalziurien wurden nicht festgestellt, allerdings wurde die Calciumausscheidung nur in sieben Studien dokumentiert.

Um eine Dosisempfehlung auszusprechen, wurde die tägliche Vitamin-D-Dosis ermittelt, mit der 97.5% der Studienpopulation in einen Bereich über 50nmol/l ansteigen würde. Wurden alle Studien betrachtet, betrug die Dosis 1145 IE Vitamin D – eine Dosis, die gemäß der zuvor durchgeführten Analyse auch als sicher anzusehen ist.

Zuletzt wurde die Qualität der Evidenz mithilfe der GRADE-Methode beurteilt (vgl. *Tabelle 15*). Hier ließ sich für die Effektivität der Vitamin-D-Supplementation und die Sicherheit im Hinblick auf den Anstieg des 25-Hydroxyvitamin-D-Wertes eine hohe Evidenzqualität ableiten. Ursachen für die Herabstufung der Evidenzqualität waren die geringe Anzahl der vorhandenen RCTs, die große Heterogenität, sowie der Vergleich verschiedener Dosen und Supplementationsregime.

6. Diskussion

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, ist das Thema Vitamin D seit Jahren Gegenstand vieler Diskussionen. Da Vitamin-D-Mangel auch häufig bei Kindern vorkommt, sollte mit meiner Studie der Effekt einer Vitamin-D-Supplementation in Kindern untersucht werden. [52] Eine Review der bisher durchgeführten RCTs zum Thema Vitamin-D-Supplementation in Kindern sollte erstellt werden und mithilfe einer Metaanalyse sollte untersucht werden, ob der 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel der Kinder durch eine orale Vitamin-D-Supplementierung angehoben und ob ein bestehender Mangel durch eine Substitution ausgeglichen werden kann. Dabei sollten verschiedene Einnahmeschemata, Dosierungen und Darreichungsformen im Hinblick auf ihre Effektivität und Sicherheit untersucht werden, um so die bestehenden Einnahmeempfehlungen überprüfen und gegebenenfalls optimieren zu können. Um einen Überblick zur Vitamin-D-Versorgung und der Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels zu gewinnen, wurden die Ausgangswerte analysiert und nach Risikofaktoren für einen Vitamin-D-Mangel gesucht. Außerdem sollte die Serumhalbwertszeit von 25-Hydroxyvitamin D untersucht werden. Die aktuellen Vitamin-D-Einnahmeempfehlungen für Kinder beruhen vor allem auf Einzelstudien. Eine Metaanalyse zum Thema Vitamin-D-Supplementation und Knochengesundheit wurde bereits 2010 von Winzenberg et al. durchgeführt, dabei lag das Augenmerk jedoch auf der Wirkung der Vitamin-D-Supplementation auf die Knochendichte der Kinder. [99] Der Effekt auf den 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel wurde nicht analysiert. Um möglichst vergleichbare Daten zu erhalten, wurden in dieser Metaanalyse nur randomisiert-kontrollierte Studien eingeschlossen und die Mindestanzahl von 50 analysierten Teilnehmern pro Studie gewählt. Die siebzehn eingeschlossenen Studien waren bis auf die Studie von Guillemant et al. Placebo-kontrolliert. [35] Die Analyse der 25-Hydroxyvitamin-D-Ausgangswerte unterstreicht noch einmal die Bedeutung des Themas, da die Kinder durchschnittlich Werte unter 50nmol/l zeigten (42.48 +/- 17.82nmol/l in den Interventionsgruppen und 41.42 +/- 16.74nmol/l in den Kontrollgruppen) und somit zumindest im Vitamin-D-insuffizienten Bereich lagen. In nur fünf Studien war der Ausgangswert über der Untergrenze des Normwertes. [1,5,24,35,56] Im Gegensatz dazu lagen die Ausgangswerte von sieben Studien um oder noch deutlich unter 30nmol/l, was als manifester Vitamin-D-Mangel laut der Deutschen Gesellschaft für Ernährung gilt. [22,29,32,49,73,79,89,105] Es haben bereits verschiedene Studien darauf hingewiesen, dass Vitamin-D-Mangel häufiger bei Mädchen als bei Jungen vorkommt und die Ergebnisse dieser Arbeit stützen diese These (Ausgangswert der Mädchen: 31.50nmol/l (CI: 20.75, 43.15nmol/l) versus Ausgangswert der Jungen: 42.61nmol/l (CI: 34.23, 50.99nmol/l)). [28,55,63] Manios et al. beschreiben in ihrer Studie zum Vitamin-D-Status von griechischen Schulkindern, dass Mädchen ein 1.79-fach so hohes Vitamin-D-Insuffizienzrisiko haben; bei Mädchen also fast doppelt so häufig wie bei

Jungen eine Vitamin-D-Insuffizienz festgestellt wurde. Für einen manifesten Vitamin-D-Mangel war das Risiko 1.5-fach erhöht. Die Mädchen wiesen im Schnitt einen um 3.8nmol/l signifikant niedrigeren 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel auf als die Jungen ($p < .001$). [55] In einer weiteren Studie von Fuleihan et al. zum Vitamin-D-Status von Jugendlichen im Libanon wiesen Jungen im Frühjahr mit durchschnittlich 19 +/- 7ng/ml (entspricht 47.5 +/- 17.5nmol/l) im Vergleich zu Mädchen (15 +/- 8ng/ml, entspricht 37.5 +/- 20nmol/l) ebenfalls einen signifikant höheren 25-Hydroxyvitamin-D-Wert auf ($p < .001$). Dennoch lagen auch die Jungen im Mittel unter dem gewünschten Serumspiegel von 50nmol/l. [28] In der Übersichtsarbeit von Mithal et al. zu Einflussfaktoren auf den 25-Hydroxyvitamin-D-Status mit besonderem Augenmerk auf kontinentale Unterschiede zeigte sich weibliches Geschlecht alters- und länderübergreifend als Risikofaktor für Vitamin-D-Insuffizienz. [63] Mithal et al. beschrieben ebenfalls, dass die Vitamin-D-Spiegel der nordeuropäischen Bevölkerung tendenziell höher lagen als die der südeuropäischen. Sie vermuteten als Ursache den höheren Konsum von fettem Fisch oder Lebertran in den entsprechenden Ländern, da in vielen anderen Studien die den Breitengrad als Einflussfaktor auf die 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration untersucht haben, nachgewiesen wurde, dass ein höherer Breitengrad eher mit einem niedrigeren 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel assoziiert ist. Im Gegensatz zum Geschlecht zeigte sich der Breitengrad in meiner Studie nicht mit dem 25-Hydroxyvitamin-D-Ausgangswert assoziiert, was zum Teil im Gegensatz zu bisherigen Studien steht. [51,95]

Diese Meta-Analyse konnte nachweisen, dass eine Vitamin-D-Supplementation den 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel in Kindern signifikant steigert (Evidenzlevel hoch ++++); ein Effekt, der auch in den Meta-Analysen zur Vitamin-D-Supplementation von Erwachsenen gefunden werden konnte. [6,85] Eine Meta-Analyse von Mo et al. [64] betrachtete auch den Effekt einer Vitamin-D-Supplementation in Kindern. Die großen Unterschiede im Vergleich zu meiner Arbeit lagen darin, dass nur gesunde Kinder eingeschlossen wurden; mit Vitamin-D-angereicherte Nahrungsmittel ausgeschlossen wurden und auch kleinere Studien mit weniger als 50 Teilnehmern berücksichtigt wurden. Die durchschnittlichen Serum 25-Hydroxyvitamin-D-Ausgangswerte in der Meta-Analyse von Mo et al. [64] lagen mit 60nmol/l, 47nmol/l und 69nmol/l (in der Meta-Analyse wurden Subgruppen betrachtet) nahezu alle im Normbereich, was einen weiteren Unterschied zu meiner Arbeit darstellt. In der Arbeit von Mo et al. wurden dosisabhängige Anstiege von durchschnittlich 7nmol/l, 21nmol/l und 31nmol/l beschrieben (Subgruppen wurden hier nach durchschnittlicher Vitamin-D-Dosis stratifiziert: 404 IE/d, 939 IE/d, 2236 IE/d). [64] Im Vergleich zu den Kontrollgruppen lag der nachgewiesene Anstieg des 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegels in meiner Meta-Analyse bei 25.57nmol/l (CI:19.59, 31.56, $p < .001$). Shab-Bidar et al. beschreiben in ihrer Meta-Analyse einen Anstieg von 37nmol/l (CI: 33, 41, $p < .001$) bei einem 25-Hydroxyvitamin-D-Ausgangswert von durchschnittlich 50.4nmol/l. [85] Zu Beginn fanden auch sie in 48% der Studien durchschnittliche 25-Hydroxyvitamin-D-

Konzentrationen, die unter 50nmol/l, also im Bereich der insuffizienten Vitamin-D-Versorgung lagen. In der Studie von Autier et al. fand sich ebenfalls ein signifikanter 25-Hydroxyvitamin-D-Anstieg von 38.94nmol/l bei einem Ausgangswert von 49.67nmol/l. Dabei zeigten Autier et al., dass die gleiche Vitamin-D-Dosis in manchen Studien zum Teil zu drei- bis viermal stärkeren 25-Hydroxyvitamin-D-Anstiegen führte als in anderen Studien. [6] Dies zeigte sich auch in den eingeschlossenen Studien meiner Arbeit. Ein Grund dafür könnte die Adhärenz der Teilnehmer an die Vitamin-D-Einnahme sein, die jedoch in den eingeschlossenen Studien meiner Arbeit nur selten erfasst wurde, weshalb keine weiterführende Analyse diesbezüglich möglich war. Das Gewicht (beziehungsweise der BMI) gilt als weiterer Einflussfaktor auf den 25-Hydroxyvitamin-D-Anstieg. [100] Dieser konnte nicht analysiert werden, da nur sehr selten Angaben über Gewicht oder BMI gemacht wurden. In der Studie von Economos, die den Einfluss des BMI-Wertes in ihrer Studie untersuchten, zeigten sich bei einem höherem BMI niedrigere 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentrationen. Ein weiterer Einflussfaktor, der nicht analysiert werden konnte, war die Sonnenlichtexposition der Kinder, da diese nur vereinzelt angegeben wurde. [80] Es gibt bereits mehrere Studien, die nachweisen konnten, dass eine dunklere Hautfarbe einen Risikofaktor für Vitamin-D-Mangel darstellt, da aufgrund des höheren Melamingehaltes im Vergleich zu hellerer Haut eine höhere Dosis UV-Strahlung benötigt wird, um die gleiche Menge an Vitamin D zu produzieren. [17,36] Leider konnte die Hautpigmentierung als Einflussfaktor auf den Anstieg des 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegels nicht getestet werden, da auch hier zu selten Ergebnisse für verschiedene Hauttypen präsentiert wurden. Nur in der Studie von Rajakumar et al. wurden Daten getrennt nach Hautpigmentierung präsentiert. Hier zeigten sich insgesamt signifikant niedrigere 25-Hydroxyvitamin-D-Werte in der Gruppe der stärker pigmentierten Kinder (durchschnittlich 41nmol/l) als in der Gruppe der Kinder mit hellerem Hauttyp (durchschnittlich 55nmol/l); der 25-Hydroxyvitamin-D-Anstieg war jedoch vergleichbar nach sechs Monaten Supplementation. [78] Hinweise für ein geringeres Ansprechen bei Kindern mit dunklerem Hauttyp auf eine Supplementation gab es in dieser Studie nicht. Trotz der strengen Einschlusskriterien, um eine größtmögliche Homogenität der Studien zu erhalten, zeigte sich genau wie bei Shab-Bidar et al. in der Analyse eine sehr große Heterogenität ($I^2 > 90\%$). [85] Daher sind die Ergebnisse dieser Studie möglicherweise nicht allgemeingültig übertragbar. Es wurden verschiedene Faktoren getestet, die diese Heterogenität erklären sollten, aber weder das Vitamin-D-Medium, der Breitengrad noch die 25-Hydroxyvitamin-D-Ausgangskonzentration waren signifikant mit einem höheren Anstieg assoziiert. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Shab-Bidar et al., die Dosis und Dauer der Vitamin-D-Einnahme, 25-Hydroxyvitamin-D-Ausgangswerte und Alter als signifikant assoziierte Faktoren nachwiesen ($p < .001$). [85] Auch in der Meta-Analyse von O'Donnell et al. und Mo et al. hatte der Ausgangswert einen signifikanten Einfluss auf den Anstieg. [64,74] Als weiterer möglicher Grund der großen

Heterogenität kommen die angewandten 25-Hydroxyvitamin-D-Nachweisverfahren in Frage. In *Tabelle 1*. (Übersicht über die Studienschemata) werden diese für jede Studie noch einmal einzeln aufgeführt und gezeigt, dass viele unterschiedliche Verfahren genutzt wurden. In mehreren Studien wurde bereits auf die zum Teil differierenden Ergebnisse bei verschiedenen 25-Hydroxyvitamin-D-Nachweisverfahren hingewiesen. [9,13] Im Hinblick auf den Effekt der Vitamin-D-Supplementation kann dieser jedoch trotz der großen Heterogenität als signifikant angesehen werden, da auch jede Einzelstudie bis auf Abrams et al. und Economos et al. durch die Vitamin-D-Supplementation einen signifikanten Anstieg der 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentrationen in den Interventionsgruppen im Vergleich zu den Kontrollgruppen erzielen konnte. [1,24] In der Studie von Economos et al. gab es zudem einen Studienarm, der eine signifikante Steigerung des 25-Hydroxyvitamin D nach Supplementation von Vitamin-D-angereichertem Fruchtsaft im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen konnte. Dieser konnte aufgrund eines unplausiblen Wertes im Konfidenzintervall des Ausgangswertes jedoch nicht eingeschlossen werden. [24] In der zweiten Studie, die keinen signifikanten Anstieg nachweisen konnte, lag der 25-Hydroxyvitamin-D-Ausgangswert bereits zu Beginn der Studie im Normbereich über 50nmol/l, was als Indiz dienen kann, dass eine Supplementation bei Vitamin-D-Mangel bzw. -Insuffizienz effektiver ist. [5] Nach Intervention lag der 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel bei den Interventionsgruppen in fast allen Studien im Normbereich über 50nmol/l. Studien, in denen die 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration, nicht auf ein normales Niveau gehoben werden konnte, waren Du et al. (tägliche Dosis: 133 IE), Ganmaa et al. (tägliche Dosis: 800 IE), der Studienarm mit der niedrigeren Dosis in der Studie von Ghazi et al. (50000 IE alle 2 Monate), Neyestani et al. (tägliche Dosis: 200 IE), sowie ein Studienarm von Rich-Edwards et al., wo jedoch rund 2000 IE Vitamin D eine Woche lang verabreicht und der 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel dann erst nach sieben Wochen gemessen wurde. [22,29,32,73,79] In den meisten Studien bis auf Ganmaa et al. wurden eher niedrige Vitamin-D-Dosen eingesetzt, was ein möglicher Grund sein kann, warum der 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel nicht auf das Normalniveau gesteigert werden konnte. [29] Jedoch vermochten andererseits auch geringe Dosen die 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration stark zu steigern, wie zum Beispiel in der Studie von Du et al., wo eine Dosis von nur 133 IE täglich ausreichte, um einen Anstieg um 27nmol/l zu erreichen. [22] Auch in der Studie von Rich-Edwards et al. konnte mit 300 IE die 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration im Vergleich mit der Kontrollgruppe um 47.5nmol/l gesteigert werden, was auch der größte Anstieg im Vergleich mit allen anderen Interventionsgruppen war. [79] Maalouf et al. verabreichten mit wöchentlich 14000 IE eine der höchsten Dosen und konnten einen ähnlich hohen Anstieg von 45nmol/l im Vergleich zur Kontrollgruppe verzeichnen. [53] In der Meta-Analyse konnten die Studien, die mit mehr als 800 IE Vitamin D pro Tag die höheren Tagesdosen verabreicht hatten, einen etwas stärkeren Anstieg (gepoolter Schätzer: 29.56nmol/l, CI: 21.13, 37.99nmol/l) als die

Gesamtheit aller Studien verzeichnen, was auf eine dosisabhängige Wirkung des Vitamin D hindeutet. Da dieser Effekt jedoch nicht signifikant war, kann die dosisabhängige Wirkung in dieser Arbeit nicht bewiesen werden. Mo et al., Shab-Bidar et al. und Autier et al. konnten eine signifikante Assoziation von Vitamin-D-Dosis und 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel nachweisen. Für Kinder finden sich in der Literatur bis auf die Subgruppenanalyse von Mo et al. noch keine allgemeingültigen Daten. [6,64,85]

Der Effekt der Supplementation war bereits in der Meta-Analyse der Studien mit einer Studiendauer von weniger als sechzehn Wochen signifikant nachweisbar (26.21nmol/l) und in den Studien mit einer längeren Studiendauer von sechs Monaten oder über einem Jahr nicht stärker, sondern geringer ausgeprägt (22.06nmol/l und 25.45nmol/l). Bei Shab-Bidar et al. wurde dieser Effekt erst nach einer Supplementation über sechs Monate nachgewiesen. Hier stieg der 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel um 25.6nmol/l in den Studien, die kürzer als sechs Monate dauerten. In den Studien mit einer Dauer von sechs bis zwölf Monaten kam es hier jedoch zu einem deutlichen größeren Anstieg bis 41.7nmol/l und in den Studien mit einer Studiendauer von über einem Jahr lag der Anstieg bei 39.5nmol/l. [85] Von einer Plateauphase unter Supplementierung kann daher ausgegangen werden. Ob diese altersabhängig ist, könnte in einer weiterführenden Meta-Analyse unter Einbeziehung beider Datenpools getestet werden.

Dass weibliches Geschlecht ein Risikofaktor für einen Vitamin-D-Mangel bzw. -Insuffizienz ist, wurde bereits zuvor erläutert. Um den Einfluss des Geschlechts auf den Anstieg zu testen, wurde eine Subgruppenanalyse für Jungen und Mädchen durchgeführt (vgl. *Abbildung 7.* und *8.*) Hier stiegen Jungen mit einem gepoolten Schätzer von 40.50nmol/l (CI: 36.35, 44.65nmol/l) im Vergleich zu den Mädchen, deren gepoolter Schätzer bei 25.87nmol/l (CI: 16.22, 35.52nmol/l) lag, deutlich stärker an. Da nur wenige Studien zur Verfügung standen und diese sich zum Teil im Studiendesign unterschieden, muss diese Aussage jedoch mit Vorsicht interpretiert werden (vgl. *Tabelle 15.*: Evidenzlevel nach der GRADE-Methode: sehr niedrig +). In den Einzelstudien von Ghazi, Khadgawat und Maalouf et al., die Mädchen und Jungen direkt verglichen, zeigte sich dieser Effekt nicht. [32,49,53]

Eine weitere Subgruppenanalyse mit Studien, deren Durchführung auf die Wintermonate limitiert war, wurde durchgeführt, um den Einfluss des Sonnenlichts auf den Anstieg des 25-Hydroxyvitamin D zu minimieren. In der Analyse war ein Trend zu einem höheren Anstieg der Interventionsgruppen im Vergleich zu den Kontrollgruppen erkennbar. Der Anstieg in den Winterstudien war um etwa 2nmol/l stärker als der Anstieg in den Studien, die ganzjährig durchgeführt wurden oder deren Jahreszeit nicht angegeben war. Erklären lässt sich dies vor allem durch den stärkeren Abfall des 25-Hydroxyvitamin-D-Wertes der Kontrollgruppen im Winter, welcher in Subgruppen noch einmal genauer untersucht wurde. UV-Strahlung wird,

wie in der Einleitung bereits dargestellt, benötigt, um Vitamin D zu bilden. [80] Die Absenkung der 25-Hydroxyvitamin D in den Kontrollgruppen geht daher am ehesten auf die fehlende Sonneneinstrahlung im Winter zurück. Dafür spricht der kontinuierliche Abfall der Werte, die nach 26 Wochen ihren niedrigsten Wert erreichen, was dem Ende des Winters entspricht. In der Kohortenstudie von Shakeri et al. wurde das Verhalten des Vitamin-D-Levels bei Kindern und Jugendlichen während verschiedener Jahreszeiten untersucht. Hier wurde ein durchschnittlicher Abfall des 25-Hydroxyvitamin D um 15ng/ml, also rund 37.5nmol/l während des Winters beschrieben. Die Ausgangswerte lagen in diesem Studienkollektiv mit durchschnittlich 46.5 +/- 10.1ng/ml (entspricht 116.25 +/- 25.25nmol/l) jedoch deutlich höher als in den Gruppen meiner Arbeit, wo der Ausgangswert bei lediglich 34.68nmol/l (CI: 23.41, 45.95nmol/l) lag. [86] In der Studie von Shakeri et al. zeigte sich zudem, dass das Vitamin-D-Level von Jugendlichen (13 bis 18 Jahre alt) stärker sank, als das der jüngeren Kinder (7 bis 12 Jahre alt). Bei ähnlichem Ausgangswert (rund 45ng/ml (entspricht 112.5nmol/l)) sanken die Kinder lediglich um 11.2 +/- 12.3ng/ml (28 +/- 30.75nmol/l), die Jugendlichen sanken um 18.7 +/- 11.5ng/ml (46.75 +/- 28.75nmol/l). [86] In einer Studie von Guillemant et al. wurde während des Winters ein durchschnittlicher Abfall 23.31 +/- 6.6ng/ml (entspricht 58.27 +/- 16.5nmol/l) bei einem Ausgangswert von 74,9 +/- 18.65nmol/l im September beschrieben. [34] Ala-Houhala et al. beobachteten bei finnischen Kindern und Jugendlichen ebenfalls signifikant niedrigere 25-Hydroxyvitamin-D-Werte im Winter (33.25 +/- 27nmol/l versus 68 +/- 25.75nmol/l im Sommer). Die Differenz betrug hier rund 35nmol/l, was vergleichbar mit den Ergebnissen von Shakeri et al. ist. [2,86] Bei einem niedrigen Ausgangswert zu Beginn des Winters kann daher möglicherweise von einem geringeren Abfall der 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration im Winter ausgegangen werden. Für die Subgruppenanalyse standen in meiner Arbeit bedauerlicherweise nur sehr wenige Studien zur Verfügung, weshalb diese Werte möglicherweise nicht allgemeingültig sind. Außerdem scheint der Abfall der 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration sehr variabel zu sein.

In der Studie von Shakeri et al. wurde noch einmal betont, dass die Studie nur mit gesunden Kindern durchgeführt wurde, während meine Studie auch bestimmte Kollektive mit (zum Teil chronischen) Krankheiten einschloss. Im Speziellen wurde dabei von Arpadi et al. die Auswirkung einer oralen Vitamin-D-Gabe im Hinblick auf den Erfolg der antiviralen Behandlung einer HIV-Infektion, beziehungsweise den Anstieg der Viruslast und die Anzahl der CD4-Zellen untersucht. Ein signifikanter Effekt auf die Krankheitsaktivität konnte hier nicht festgestellt werden. [5] Ganmaa et al. untersuchten den Effekt einer Vitamin-D-Supplementation auf den Tuberkulin-Hauttest. Hier zeigte sich in der Interventionsgruppe eine reduzierte Neuinfektionsrate. Außerdem wuchsen Kinder in der Vitamin-D-supplementierten Gruppe signifikant stärker (um etwa einen Zentimeter mehr) als Kinder der Kontrollgruppe. [29] In einer weiterführenden Studie von Morcos et al. zeigten sich zudem ein besseres

Therapieansprechen bei tuberkulosekranken Kindern unter Vitamin-D-Substitution. [67] In der Studie von Marchisio et al. zeigten sich signifikant weniger unkomplizierte Mittelohrentzündungen unter Vitamin-D-Substitution. Bei niedrigeren 25-Hydroxyvitamin-D-Werten kam es häufiger zu Mittelohrentzündungen. [56] In der Studie von Thacher et al. die eine zusätzliche Vitamin-D-Substitution zur Calciumsubstitution bei Calciummangel-Rachitis untersuchten, zeigte sich eine schnellere Heilungsrate der Rachitis in der Interventionsgruppe. [89] Erwähnenswert ist, dass in den genannten Studien auch bei (chronisch) kranken Kindern ein signifikanter Anstieg der 25-Hydroxyvitamin-D-Level regelhaft nachzuweisen war.

In allen eingeschlossenen Studien wurden in den Interventionsgruppen keine Symptome einer Vitamin-D-Intoxikation berichtet. Lediglich in der Studie von Maalouf et al. zeigten sich überhöhte 25-Hydroxyvitamin-D-Werte bis zu 195ng/ml (entspricht 487.5nmol/l) bei einer Supplementation von 2000 IE Vitamin D täglich. [53] In allen anderen Studien, die eine geringere Dosis supplementierten zeigten sich keine überhöhten 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel. In zwei weiteren Studien kam es zu Hyperkalzämien (vgl. *Tabelle 13*. Sicherheit der Vitamin-D-Supplementation), in beiden Studien wurde jedoch parallel Calcium substituiert, sodass möglicherweise nicht die Vitamin-D-, sondern die Calciumgabe Ursache der erhöhten Calciumspiegel war. Hyperkalziurien wurden nicht beobachtet. In sieben Studien wurden jedoch diesbezüglich keine Daten präsentiert. Es ist auf dem Boden der erhobenen Daten anzunehmen, dass eine Supplementation von 1000 IE Vitamin D pro Tag und die monatliche Gabe von bis zu 100 000 IE Vitamin D für Kinder sicher ist (Evidenzlevel hoch ++++). Rund 1000 IE Vitamin D wären auch gemäß der in Kapitel 5.9. aufgeführten Berechnung notwendig, um 97.5% der Studienpopulation dieser Arbeit in den gewünschten Bereich von 50nmol/l zu bringen. In der Meta-Analyse von Mo et al. wurde eine ähnliche Berechnung durchgeführt und eine Dosis von 1340 IE angegeben, um deren Studienkollektiv in einen Bereich über 75nmol/l zu bringen.

Da Säuglinge bis zum ersten Lebensjahr in meiner Arbeit nicht in die Untersuchung eingeschlossen wurden, gelten diese Aussagen nicht für sie. Im Median waren die Kinder etwa 10 Jahre alt. Eine weiterführende Analyse bezüglich unterschiedlichen Anstieges im Kindes- oder Jugendalter war aufgrund der geringen Studienanzahl nicht möglich. Ob eine monatliche Gabe oder eine tägliche Gabe effektiver ist, konnte aufgrund der unterschiedlichen Messzeitpunkte nicht evaluiert werden. In der Studie von Rich-Edwards et al. führte die tägliche Gabe zu einem deutlich stärkeren Anstieg des 25-Hydroxyvitamin D als die Stoßgabe zu Beginn der Studie bei insgesamt gleicher Gesamtdosis von insgesamt 13700 IE Vitamin D. In der Gruppe, die über sieben Wochen täglich Vitamin D substituierte, kam es zu einem Anstieg von 35nmol/l; in der Gruppe, die zu Beginn der Studie bereits die Gesamtdosis erhielt, stieg die 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration um lediglich 15nmol/l. Dies deutet darauf hin,

dass die tägliche Gabe einer monatlichen Stoßgabe überlegen ist. Dieser Effekt wurde von Chel et al. bereits bei Senioren gezeigt. Hier war die tägliche Gabe der wöchentlichen und die wöchentliche der monatlichen Gabe überlegen im Hinblick auf den 25-Hydroxyvitamin-D-Anstieg. [14] Dennoch zeigte sich auch in den Studien, die monatlich substituierten, ein signifikanter Anstieg der 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration.

In nur einer Studie wurde Ergocalciferol (Vitamin D₂) substituiert, weswegen kein Vergleich zwischen der Vitamin-D₂- und Vitamin-D₃-Substitution gezogen werden konnte. In der Studie von Thacher et al. vermochte die monatliche Substitution von 50 000 IE Ergocalciferol den 25-Hydroxyvitamin-D-Wert signifikant um rund 25nmol/l innerhalb von sechs Monaten zu steigern. [89] In bisherigen Studien gilt Vitamin D₂ jedoch als weniger effektiv als Vitamin D₃. Armas et al. wiesen in ihrer Studie auf eine kürzere Halbwertszeit und schwächere Potenz bezüglich Steigerung des 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegels durch Vitamin D₂ hin. Die Substitution von Vitamin D₂ führte nach vierzehn Tagen, im Gegensatz zu der Gruppe die Vitamin D₃ erhielt, in der randomisiert-kontrollierten Studie nicht zu einem Anstieg des 25-Hydroxyvitamin-D-Wertes. Die Autoren bezifferten die Potenz des Vitamin D₂ als etwa ein Drittel der Potenz von Vitamin D₃. [4] Heaney et al. beschrieb sogar eine um 87% höhere Potenz des Vitamin D₃ und empfahlen daher die Vitamin-D₃-Substitution. [37] Oliveri et al. fanden in ihrer Studie ebenfalls den Effekt, dass Vitamin D₂ and D₃ initial beide den 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel anhoben. Nach längerer Zeit zeigte sich aber nur in der Gruppe, die Vitamin D₃ erhielt ein signifikanter Unterschied zur Placebogruppe. [75] In einer Metaanalyse von Tripkovic et al. zu diesem Thema wurde studienübergreifend festgestellt, dass Vitamin D₃ effektiver den 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel anhob, sodass die Autoren zur Einnahme von Vitamin D₃ rieten. [90] In der Metaanalyse von Autier et al. zeigte sich unter Vitamin-D₃-Supplementation ebenfalls ein signifikant höherer Anstieg als unter Vitamin D₂. [6] Während die Supplementation von Vitamin D₃ scheinbar effektiver ist, als die Supplementation von Vitamin D₂, zeigte sich in der Metaanalyse die Gabe von Vitamin D in Form eines angereicherten Lebensmittels wie Saft oder Milch im Hinblick auf den 25-Hydroxyvitamin-D-Anstieg als gleichwertig oder sogar überlegen gegenüber der Gabe in Tablettenform (vgl. Abbildung 9. und 10.). Aufgrund der wenigen Studien, die diesbezüglich Daten präsentierten, musste das Evidenzlevel dieser Aussage jedoch auf niedrig ++ herabgesetzt werden. Dass die Anreicherung von Lebensmittel eine gute Möglichkeit ist, um den Vitamin-D-Spiegel anzuheben, wurde bereits in der Meta-Analyse von O'Donnell et al. bei Erwachsenen beschrieben. Hier zeigte sich wie in meiner Arbeit eine große Heterogenität, jedoch wurde insgesamt davon ausgegangen, dass angereicherte Lebensmittel den 25-Hydroxyvitamin-D-Wert signifikant verbesserten. [74] Bei Kindern konnte dies in meiner Arbeit ebenfalls bestätigt werden. In meiner Meta-Analyse stieg der 25-Hydroxyvitamin-D-Wert um rund 30nmol/l im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Ein Grund für den insgesamt höheren Anstieg im Vergleich

zum Vitamin-D-Präparat in Form einer Weichkapsel oder Kautablette (30.36nmol/l versus 25.67nmol/l) mag möglicherweise die bessere Akzeptanz eines Lebensmittels sein, da die Einnahme von Tabletten bei Kindern nicht unbedingt üblich ist. In einigen Ländern wie Finnland, Norwegen und den USA werden bereits regelhaft Milch und Milchprodukte mit Vitamin D angereichert. In Schweden und Kanada ist der Zusatz von 1µg Vitamin D pro 100g homogenisierter fettarmer Milch sogar verpflichtend. Im Vergleich lag die Vitamin-D-Zufuhr über die Nahrung bei Kindern in den zuvor genannten Ländern bei etwa 4.4 bis 5.9 µg Vitamin D pro Tag (was 176 bis 236 IE entspricht), wovon 2.3 bis 3.3µg Vitamin D (92 bis 132 IE) aus den angereicherten Milchprodukten stammte. Im Vergleich dazu, zeigte sich in einem Land wie Großbritannien, wo nur vereinzelt Milchprodukte angereichert werden, eine deutlich geringere Zufuhr von 1.6 bis 2.6µg pro Tag (64 bis 106 IE), wovon lediglich 0.4µg (16 IE) aus angereicherter Milch stammten. [46] In Deutschland wurde in der EsKiMo-Studie in der Gruppe der sechs- bis elfjährigen Jungen eine mediane Zufuhr von 1.4µg (entspricht 56 IE Vitamin D) und bei gleichaltrigen Mädchen eine mediane Zufuhr von 1.3 µg Vitamin D (52 IE) über die Nahrung pro Tag beschrieben. Jungen im Alter von zwölf bis siebzehn Jahren hatten eine mediane Vitamin-D-Zufuhr von 2.2µg (88 IE) und Mädchen dieser Altersgruppe eine Zufuhr von 1.7µg Vitamin D (68 IE) pro Tag. [52,62] Im Jahr 2012 wurden in Deutschland, Österreich und der Schweiz die Einnahmeempfehlung auf 800 IE Vitamin D pro Tag erhöht. Trotz dieser veränderten Einnahmeempfehlungen kam es jedoch laut der Studie von Kunz et al. zu keiner Änderung der 25-Hydroxyvitamin-D-Werte bei den Kindern. In seiner Studie wurden der 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel von ein- bis siebzehnjährigen Kinder im Zeitraum von 2009 bis 2014 untersucht. In den zwei Zeitspannen von 2009 bis 2012 und 2013 bis 2014 zeigte sich kein signifikanter Unterschied der 25-Hydroxyvitamin-D-Werte. Vor 2012 betrug die mediane 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration 17ng/ml (42.5nmol/l), in den Jahren danach 16.8ng/ml (42nmol/l). [50] Eine gute Möglichkeit, die Vitamin-D-Zufuhr für Kinder zu erhöhen, wäre demnach die Anreicherung von Lebensmitteln. Neben Milchprodukten kämen hier zum Beispiel angereicherte Säfte in Frage. Diese vermögen ebenfalls den Vitamin-D-Spiegel effektiv zu steigern. Biancuzzo et al. führten eine randomisiert-kontrollierte Studie mit Vitamin-D-angereichertem Orangensaft im Vergleich zur Einnahme als Kapsel durch. Eine Kontrollgruppe erhielt Orangensaft ohne Vitamin D. Es zeigte sich in beiden supplementierten Gruppen ein etwa gleich starker Anstieg der 25-Hydroxyvitamin-D-Werte (12.8 +/- 10.1ng/ml (entspricht 32 +/- 25nmol/l) in der Gruppe, die angereicherten Orangensaft erhielt im Vergleich zu 9.3 ± 7.1ng/ml (entspricht 23.25 +/- 17.75nmol/l) in der Gruppe, die Vitamin-D-Kapseln erhielt), während die nicht supplementierte Kontrollgruppe einen etwas niedrigeren 25-Hydroxyvitamin-D-Wert aufwies, als zu Beginn der Studie (Verringerung um 1.7 +/- 5.8ng/ml (entspricht 4.25 +/- 14.5nmol/l)). [8] Auch in der Studie von Tangpricha et al. konnte durch angereicherten Orangensaft ein signifikanter Anstieg des 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel

erreicht werden. [88] Ein Vorteil des Anreicherns von Saft ist sicherlich, dass so auch Menschen mit Laktose- oder Milcheiweißunverträglichkeit erreicht werden könnten, ebenso wie vegan lebende Personen. Weitere Lebensmittel, die in Studien mit Vitamin D angereichert wurden und eine signifikante Steigerung des Vitamin-D-Spiegels erreichten, waren zum Beispiel außerdem Käse und Brot. [72,97] Für Deutschland wurde von Jonathan Brown et al. mittels eines mathematischen Modells bereits unter Berücksichtigung anderweitiger Vitamin-D-Zufuhr über Sonnenlicht, Vitamin-D-Präparate und Nahrung eine Dosis berechnet mit der im Winter eine 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration von 75nmol/l erreicht werden würde. Um diesen Wert zu erreichen, müssten laut Brown et al. 100g Brot mit 11.3µg Vitamin D angereichert werden, was 452 IE Vitamin D entspricht. Brown et al. weisen jedoch explizit darauf hin, dass bei der Anreicherung eines einzelnen Lebensmittels ein höheres Risiko einer Überdosierung besteht. [12] Kinder wurden in diesem Modell nicht berücksichtigt.

Häufig scheinen Kinder bei dem Thema Vitamin-D in den Hintergrund zu rücken – kommt es in der Altersgruppe der Senioren doch viel häufiger zu „direkten“ Auswirkungen eines Vitamin-D-Mangels wie das damit assoziierte erhöhte Sturzrisiko. [52] Rachitis und Osteomalazie sind dank der in den ersten Lebensmonaten praktizierten Rachitisprophylaxe selten geworden. [87] Dennoch ist es auch Hinblick auf die Ergebnisse meiner Studie wichtig, den Vitamin-D-Status und die Auswirkungen einer Supplementation weiter zu erforschen. Die Stärke der Arbeit liegt vor allem darin, dass bisher noch nie eine so detaillierte Metaanalyse zu der Einnahme von Vitamin D in Kindern durchgeführt wurde. Betrachtet man noch einmal die Ergebnisse zum Vitamin-D-Haushalt der Kinder wird klar, dass Vitamin-D-Insuffizienz bzw. sogar -Mangel häufig vorkommt (Evidenzlevel moderat +++) und Strategien notwendig sind, dieser Mangelversorgung zu begegnen. Meine Arbeit zeigt, dass durch Supplementation der Kinder, sei es in Form von Vitamin-D-Präparaten oder auch angereicherten Lebensmitteln dazu führt, dass der 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel angehoben werden kann (Evidenzlevel hoch ++++). Dosen um 1000 IE Vitamin D pro Tag führten dabei nicht zu überhöhten 25-Hydroxyvitamin-D-Werten und können als sicher angesehen werden (Evidenzlevel hoch ++++). Von der Endocrine Society wurde zur Korrektur eines Vitamin-D-Mangels eine Therapie mit 2000 IE pro Tag über sechs Wochen empfohlen – was nach dieser Zeitspanne möglicherweise zur Korrektur des Vitamin-D-Mangels führen kann, in der Arbeit von Maalouf et al. jedoch zu überhöhten 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentrationen nach längerer Zeit der Supplementation führte. Bei höher dosierten Vitamin-D-Gaben sollte daher ein regelmäßiges Monitoring der 25-Hydroxyvitamin-D-Werte stattfinden. [43,53] Die von der Expertengruppe der Endocrine Society empfohlene doppelte bis dreifache Dosis für Kinder unter bestimmter Medikation als Therapie bei Vitamin-D-Mangel konnte durch meine Arbeit nicht evaluiert werden. Trotz Supplementation konnten suffiziente Vitamin-D-Werte zum Teil nicht erreicht werden. [43] Dass die Altersgruppe der Kinder in den bisherigen Untersuchungen zur Vitamin-D-

Supplementation vernachlässigt wurde, zeigt sich auch in der geringen Anzahl der durchgeführten randomisiert-kontrollierten Studien, die auch Bezug auf die Änderung des 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegels nahmen. Es bestanden zudem zum Teil große Unterschiede in Studiendesign, -dauer und -zielsetzung. Hier besteht dringender Bedarf an großen randomisiert-kontrollierten Studien, die unterschiedliche Dosen Vitamin D verabreichen, um den Effekt der Supplementation noch einmal zu konkretisieren und mögliche Einflussfaktoren auf den 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel noch einmal genauer zu untersuchen, was aufgrund fehlender Datenerhebung oder nicht eindeutiger Ergebnisse in meiner Arbeit nicht möglich war. In meiner Arbeit zeigte sich, wie auch in den Meta-Analysen zu dem Thema, die bei Erwachsenen durchgeführt wurden, eine große Heterogenität, weshalb manche Ergebnisse möglicherweise nicht allgemeingültig übertragbar sind. Die Ergebnisse meiner Arbeit unterstreichen jedoch sicher noch einmal die weltweite Unterversorgung der Kinder mit Vitamin D (Evidenzlevel moderat +++). Dies gilt auch für Deutschland, wo die 2012 geänderte Einnahmeempfehlung für Kinder scheinbar nicht ausreichte, um die Versorgung zu verbessern. [50] Möglichkeiten, wie eine generelle Anreicherung von Lebensmitteln mit Vitamin D sollten daher diskutiert werden, um auch bei Kindern eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung sicherzustellen. Dabei sollte besonders an die Mädchen gedacht werden, da bei ihnen noch häufiger als bei Jungen eine Vitamin-D-Insuffizienz oder -Mangel vorliegt (Evidenzlevel moderat +++). Obwohl für Erwachsene der geringere Effekt einer Vitamin-D₂-Supplementierung belegt ist, kann für Kinder hier noch keine Aussage getroffen werden aufgrund der geringen Studienzahl. In der eingeschlossenen Studie von Thacher et al. führte auch die Supplementation von Vitamin D₂ zu einem signifikanten Anstieg des 25-Hydroxyvitamin-D-Wertes. Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass wie bei Erwachsenen Vitamin-D-Insuffizienz häufig auch bei Kindern vorkommt (Evidenzlevel moderat +++). Eine Supplementation mittels Vitamin D lässt dabei den 25-Hydroxyvitamin-D-Wert signifikant ansteigen; Kinder steigen jedoch möglicherweise weniger stark an als Erwachsene. Wie in anderen Metaanalysen zur Vitamin-D-Supplementation von Erwachsenen fand sich auch in meiner Metaanalyse eine sehr große Heterogenität, die durch Analyse von Einflussfaktoren nur unzureichend erklären ließ. Einflussfaktoren wie ein niedriger Ausgangswert oder die verabreichte Dosis konnte in meiner Arbeit nicht als assoziiert bewiesen werden. Eine Möglichkeit Vitamin-D-Mangel bei Kindern zu beheben oder diesem vorzubeugen sind nicht nur Vitamin-D-Präparate, sondern auch Vitamin-D-angereicherte Nahrungsmittel wie Milch, Säfte oder Brot. Die empfohlene Dosis sollte gemäß meiner Untersuchung bei 1000 IE Vitamin D täglich liegen.

7. Literaturverzeichnis

1. Abrams SA, Hawthorne KM, Chen Z (2013) Supplementation with 1000 IU vitamin D/d leads to parathyroid hormone suppression, but not increased fractional calcium absorption, in 4-8-y-old children: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 97:217–23
2. Ala-Houhala M, Parviainen MT, Pyykkö K, Visakorpi JK (1984) Serum 25-hydroxyvitamin D levels in Finnish children aged 2 to 17 years. *Acta Paediatr Scand* 73:232–236
3. Alshahrani F, Aljohani N (2013) Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients* 5:3605–16
4. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP (2004) Vitamin D₂ is much less effective than vitamin D₃ in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5387–5391
5. Arpadi SM, McMahon D, Abrams EJ, Bamji M, Purswani M, Engelson ES, Horlick M, Shane E (2009) Effect of bimonthly supplementation with oral cholecalciferol on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in HIV-infected children and adolescents. *Pediatrics* 123:e121-6
6. Autier P, Gandini S, Mullie P (2012) A systematic review: influence of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2606–13
7. Bener A, Ehlayel MS, Tulic MK, Hamid Q (2012) Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *Int Arch Allergy Immunol* 157:168–75
8. Biancuzzo RM, Young A, Bibuld D, Cai MH, Winter MR, Klein EK, Ameri A, Reitz R, Salameh W, Chen TC, Holick MF (2010) Fortification of orange juice with vitamin D(2) or vitamin D(3) is as effective as an oral supplement in maintaining vitamin D status in adults.
9. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Lake E, Hansen KE, DeLuca HF, Drezner MK (2004) Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3152–3157
10. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B (2006) Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 84:18–28

11. Bjorkman M, Sorva A, Tilvis R (2009) Responses of parathyroid hormone to vitamin D supplementation: a systematic review of clinical trials. *Arch Gerontol Geriatr* 48:160–6
12. Brown J, Sandmann A, Ignatius A, Amling M, Barvencik F (2013) New perspectives on vitamin D food fortification based on a modeling of 25(OH)D concentrations. *Nutr J* 12:151
13. Carter GD (2010) Accuracy of 25-Hydroxyvitamin D Assays: Confronting the Issues. URL: <http://www.eurekaselect.com/72893/article>
14. Chel V, Wijnhoven H a. H, Smit JH, Ooms M, Lips P (2008) Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 19:663–671
15. Chick DH (1976) Study of rickets in Vienna 1919-1922. *Med Hist* 20:41–51
16. Cochran WG (1950) The comparison of percentages in matched samples. *Biometrika* 37:256–66
17. Dawson-Hughes B (2004) Racial/ethnic considerations in making recommendations for vitamin D for adult and elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 80:1763S–6S
18. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R (2005) Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 16:713–6
19. DeLuca HF (2004) Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 80:1689s–96s
20. DeLuca HF (2014) History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *Bonekey Rep* 3:
21. Dong Y, Pollock N, Stallmann-Jorgensen IS, Gutin B, Lan L, Chen TC, Keeton D, Petty K, Holick MF, Zhu H (2010) Low 25-hydroxyvitamin D levels in adolescents: race, season, adiposity, physical activity, and fitness. *Pediatrics* 125:1104–11
22. Du X, Zhu K, Trube A, Zhang Q, Ma G, Hu X, Fraser DR, Greenfield H (2004) School-milk intervention trial enhances growth and bone mineral accretion in Chinese girls aged 10-12 years in Beijing. *Br J Nutr* 92:159–68
23. Duhamel JF, Zeghoud F, Sempe M, Boudailliez B, Odievre M, Laurans M, Garabedian M, Mallet E (2000) [Prevention of vitamin D deficiency in adolescents and pre-

- adolescents. An interventional multicenter study on the biological effect of repeated doses of 100,000 IU of vitamin D3]. *Arch Pediatr* 7:148–53
24. Economos CD, Moore CE, Hyatt RR, Kuder J, Chen T, Meydani SN, Meydani M, Klein E, Biancuzzo RM, Holick MF (2014) Multinutrient-fortified juices improve vitamin D and vitamin E status in children: a randomized controlled trial. *J Acad Nutr Diet* 114:709–17
 25. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C (1997) Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj* 315:629–34
 26. Esvelt RP, Schnoes HK, DeLuca HF (1978) Vitamin D3 from rat skins irradiated in vitro with ultraviolet light. *Arch Biochem Biophys* 188:282–6
 27. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ (2014) The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer* 14:342–57
 28. Fuleihan GE-H, Nabulsi M, Choucair M, Salamoun M, Shahine CH, Kizirian A, Tannous R (2001) Hypovitaminosis D in Healthy Schoolchildren. *Pediatrics* 107:e53–e53
 29. Ganmaa D, Giovannucci E, Bloom BR, Fawzi W, Burr W, Batbaatar D, Sumberzul N, Holick MF, Willett WC (2012) Vitamin D, tuberculin skin test conversion, and latent tuberculosis in Mongolian school-age children: a randomized, double-blind, placebo-controlled feasibility trial. *Am J Clin Nutr* 96:391–6
 30. Garland CF, Kim JJ, Mohr SB, Gorham ED, Grant WB, Giovannucci EL, Baggerly L, Hofflich H, Ramsdell JW, Zeng K, Heaney RP (2014) Meta-analysis of all-cause mortality according to serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Public Health* 104:e43-50
 31. German Nutrition Society, Bonn, Germany (2012) New Reference Values for Vitamin D. *Ann Nutr Metab* 60:241–246
 32. Ghazi AA, Hosseinpanah F, E MA, Ghazi S, Hedayati M, Azizi F (2010) Effects of different doses of oral cholecalciferol on serum 25(OH)D, PTH, calcium and bone markers during fall and winter in schoolchildren. *Eur J Clin Nutr* 64:1415–22
 33. Gordon CM, Zemel BS, Wren TAL, Leonard MB, Bachrach LK, Rauch F, Gilsanz V, Rosen CJ, Winer KK (2017) The Determinants of Peak Bone Mass. *J Pediatr* 180:261–269
 34. Guillemant J, Cabrol S, Allemandou A, Peres G, Guillemant S (1995) Vitamin D-dependent seasonal variation of PTH in growing male adolescents. *Bone* 17:513–516

35. Guillemant J, Le HT, Maria A, Allemandou A, Peres G, Guillemant S (2001) Wintertime vitamin D deficiency in male adolescents: effect on parathyroid function and response to vitamin D3 supplements. *Osteoporos Int* 12:875–9
36. Harris SS (2006) Vitamin D and African Americans. *J Nutr* 136:1126–1129
37. Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LAG (2011) Vitamin D(3) is more potent than vitamin D(2) in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 96:E447-452
38. Hess AF, Unger LJ, Pappenheimer AM (1922) Experimental rickets in rats: VII. The prevention of rickets by sunlight, by the rays of mercury vapor lamp, and by the carbon arc lamp. *J Exp Med* 36:427–46
39. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG (2003) Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj* 327:557–60
40. Holick MF (2006) High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 81:353–73
41. Holick MF (2006) Resurrection of vitamin D deficiency and rickets.
42. Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357:266–81
43. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM (2011) Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1911–30
44. Hypponen 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* 358:1500–3
45. Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and C (2011) *The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health*. National Academies Press (US) National Academy of Sciences., Washington (DC)
46. Itkonen ST, Erkkola M, Lamberg-Allardt CJE (2018) Vitamin D Fortification of Fluid Milk Products and Their Contribution to Vitamin D Intake and Vitamin D Status in Observational Studies—A Review. *Nutrients* 10:
47. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF (1998) Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 78:1193–231

48. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL (2010) Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc* 85:752–7; quiz 757–8
49. Khadgawat R, Marwaha RK, Garg MK, Ramot R, Oberoi AK, Sreenivas V, Gahlot M, Mehan N, Mathur P, Gupta N (2013) Impact of vitamin D fortified milk supplementation on vitamin D status of healthy school children aged 10-14 years. *Osteoporos Int* 24:2335–43
50. Kunz C, Hower J, Knoll A, Ritzenthaler KL, Lamberti T (2019) No improvement in vitamin D status in German infants and adolescents between 2009 and 2014 despite public recommendations to increase vitamin D intake in 2012. *Eur J Nutr* 58:1711–1722
51. Leary PF, Zamfirova I, Au J, McCracken WH (2017) Effect of Latitude on Vitamin D Levels. *J Am Osteopath Assoc* 117:433–439
52. Linseisen J, Bechthold A, Bischoff-Ferrari HA, Hintzpeter B, Leschik-Bonnet E, Reichrath J, Stehle P, Volkert D, Wolfram G, Zittermann A Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten. 47
53. 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* 93:2693–701
54. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF (1998) Redefining vitamin D insufficiency. England
55. Manios Y, Moschonis G, Hulshof T, Bourhis AS, Hull GLJ, Dowling KG, Kiely ME, Cashman KD (2017) Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency among schoolchildren in Greece: the role of sex, degree of urbanisation and seasonality. *Br J Nutr* 118:550–558
56. Marchisio P, Consonni D, Baggi E, Zampiero A, Bianchini S, Terranova L, Tirelli S, Esposito S, Principi N (2013) Vitamin D supplementation reduces the risk of acute otitis media in otitis-prone children. *Pediatr Infect J* 32:1055–60
57. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbańska M, Łukaszkiwicz J, Płudowski P, Jones G (2018) Vitamin D Toxicity—A Clinical Perspective. *Front Endocrinol* 9:
58. McCollum EV, Simmonds N, Kinney M, Shipley PG, Park EA (1995) Studies on experimental rickets. XVII. The effects of diets deficient in calcium and in fat-soluble A

- in modifying the histological structure of the bones. 1921. *Am J Epidemiol* 141:280–96; discussion 279
59. Medicine S for A (2013) Recommended vitamin D intake and management of low vitamin D status in adolescents: a position statement of the society for adolescent health and medicine. *J Adolesc Health* 52:801–3
 60. Meerpohl JJ, Langer G, Perleth M, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schünemann H (2012) GRADE Guidelines: 3. Rating the quality of evidence (confidence in the estimates of effect). *Z Für Evidenz Fortbild Qual Im Gesundheitswesen* 106:449–456
 61. Mellanby E (1976) Nutrition Classics. *The Lancet* 1:407-12, 1919. An experimental investigation of rickets. Edward Mellanby. *Nutr Rev* 34:338–40
 62. Mensink GBM, Bauch A, Vohmann C, Stahl A, Six J, Kohler S, Fischer J, Hesecker H (2007) EsKiMo – Das Ernährungsmodul im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 50:902–908
 63. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, El-Hajj Fuleihan G, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J (2009) Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 20:1807–20
 64. Mo M, Wang S, Chen Z, Muyiduli X, Wang S, Shen Y, Shao B, Li M, Chen D, Chen Z, Yu Y (2019) A systematic review and meta-analysis of the response of serum 25-hydroxyvitamin D concentration to vitamin D supplementation from RCTs from around the globe. *Eur J Clin Nutr* 73:816–834
 65. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 151:264–9, w64
 66. Molgaard C, Larnkjaer A, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Jakobsen J, Michaelsen KF (2010) Does vitamin D supplementation of healthy Danish Caucasian girls affect bone turnover and bone mineralization? *Bone* 46:432–9
 67. Morcos MM, Gabr AA, Samuel S, Kamel M, el Baz M, el Beshry M, Michail RR (1998) Vitamin D administration to tuberculous children and its value. *Boll Chim Farm* 137:157–164

68. Mouli VP, Ananthakrishnan AN (2014) Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 39:125–36
69. Moussavi M, Heidarpour R, Aminorroaya A, Pournaghshband Z, Amini M (2005) Prevalence of vitamin D deficiency in Isfahani high school students in 2004. *Horm Res* 64:144–8
70. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A (2006) Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *Jama* 296:2832–8
71. 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* 185:268–72
72. Natri A-M, Salo P, Vikstedt T, Palssa A, Huttunen M, Kärkkäinen MUM, Salovaara H, Piironen V, Jakobsen J, Lamberg-Allardt CJ (2006) Bread fortified with cholecalciferol increases the serum 25-hydroxyvitamin D concentration in women as effectively as a cholecalciferol supplement. *J Nutr* 136:123–127
73. Neyestani TR, Hajifaraji M, Omidvar N, Nikooyeh B, Eshraghian MR, Shariatzadeh N, Kalayi A, Khalaji N, Zahedirad M, Abtahi M, Asadzadeh S (2014) Calcium-vitamin D-fortified milk is as effective on circulating bone biomarkers as fortified juice and supplement but has less acceptance: a randomised controlled school-based trial. *J Hum Nutr Diet* 27:606–16
74. O'Donnell S, Cranney A, Horsley T, Weiler HA, Atkinson SA, Hanley DA, Ooi DS, Ward L, Barrowman N, Fang M, Sampson M, Tsertsvadze A, Yazdi F (2008) Efficacy of food fortification on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations: systematic review. *Am J Clin Nutr* 88:1528–1534
75. Oliveri B, Mastaglia SR, Brito GM, Seijo M, Keller GA, Somoza J, Diez RA, Di Girolamo G (2015) Vitamin D3 seems more appropriate than D2 to sustain adequate levels of 25OHD: a pharmacokinetic approach. *Eur J Clin Nutr* 69:697–702
76. O'Riordan JLH, Bijvoet OLM (2014) Rickets before the discovery of vitamin D. *Bonekey Rep* 3:
77. Puri S, Marwaha RK, Agarwal N, Tandon N, Agarwal R, Grewal K, Reddy DH, Singh S (2008) Vitamin D status of apparently healthy schoolgirls from two different socioeconomic strata in Delhi: relation to nutrition and lifestyle. *Br J Nutr* 99:876–82

78. Rajakumar K, Moore CG, Yabes J, Olabopo F, Haralam MA, Comer D, Bogusz J, Nucci A, Sereika S, Dunbar-Jacob J, Holick MF, Greenspan SL (2015) Effect of Vitamin D3 Supplementation in Black and in White Children: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 100:3183–92
79. Rich-Edwards JW, Ganmaa D, Kleinman K, Sumberzul N, Holick MF, Lkhagvasuren T, Dulguun B, Burke A, Frazier AL (2011) Randomized trial of fortified milk and supplements to raise 25-hydroxyvitamin D concentrations in schoolchildren in Mongolia. *Am J Clin Nutr* 94:578–84
80. Rosecrans R, Dohnal JC (2014) Seasonal vitamin D changes and the impact on health risk assessment. *Clin Biochem* 47:670–2
81. Roth HJ, Schmidt-Gayk H, Weber H, Niederau C (2008) Accuracy and clinical implications of seven 25-hydroxyvitamin D methods compared with liquid chromatography-tandem mass spectrometry as a reference. *Ann Clin Biochem* 45:153–9
82. Rupprecht M (2023) Effekt oraler Vitamin D - Einnahme auf den 25-Hydroxyvitamin D Serumspiegel bei gesunden Erwachsenen in Europa : Ein systematischer Review und Meta-Analyse. Saarländische Universitäts- und Landesbibliothek URL: <https://publikationen.sulb.uni-saarland.de/handle/20.500.11880/35698>
83. Sachan A, Gupta R, Das V, Agarwal A, Awasthi PK, Bhatia V (2005) High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr* 81:1060–4
84. Schünemann HJ (2009) GRADE: Von der Evidenz zur Empfehlung.: Beschreibung des Systems und Lösungsbeitrag zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen. *Z Für Evidenz Fortbild Qual Im Gesundheitswesen* 103:391–400
85. Shab-Bidar S, Bours S, Geusens PP, Kessels AG, van den Bergh JP (2014) Serum 25(OH)D response to vitamin D3 supplementation: a meta-regression analysis. *Nutrition* 30:975–85
86. Shakeri H, Pournaghi S-J, Hashemi J, Mohammad-Zadeh M, Akaberi A (2017) Do sufficient vitamin D levels at the end of summer in children and adolescents provide an assurance of vitamin D sufficiency at the end of winter? A cohort study. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM* 30:1041–1046

87. Siafarikas A, Deichl A, Jahreis G, Pieplow A, Vogel H, Kauf E, Kapuhs A-E, Badeke E, Berger G, Kändler H, Hesse V (2017) Cross-sectional analysis of universal vitamin D supplementation in former East Germany during the first year of life. *J Pediatr Endocrinol Metab* 30:395–404
88. Tangpricha V, Koutkia P, Rieke SM, Chen TC, Perez AA, Holick MF (2003) Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach for enhancing vitamin D nutritional health. *Am J Clin Nutr* 77:1478–1483
89. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM (2014) Vitamin D treatment in calcium-deficiency rickets: a randomised controlled trial. *Arch Child* 99:807–11
90. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, Chope G, Hyppönen E, Berry J, Vieth R, Lanham-New S (2012) Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 95:1357–1364
91. 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* 91:1255–60
92. Vieth R (1999) Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 69:842–856
93. Viljakainen HT, Natri AM, Karkkainen M, Huttunen MM, Palssa A, Jakobsen J, Cashman KD, Molgaard C, Lamberg-Allardt C (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 Min Res* 21:836–44
94. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD (2014) Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab* 99:1132–41
95. Wacker M, Holick MF (2013) Vitamin D—Effects on Skeletal and Extraskeletal Health and the Need for Supplementation.
96. Wacker M, Holick MF (2013) Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol* 5:51–108

97. Wagner D, Sidhom G, Whiting SJ, Rousseau D, Vieth R (2008) The Bioavailability of Vitamin D from Fortified Cheeses and Supplements Is Equivalent in Adults. *J Nutr* 138:1365–1371
98. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, O’Karma M, Wallace TC, Zemel BS (2016) The National Osteoporosis Foundation’s position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 27:1281–1386
99. Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, Jones G (2010) Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev* Cd006944
100. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF (2000) Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 72:690–693
101. Zheng Y, Zhu J, Zhou M, Cui L, Yao W, Liu Y (2013) Meta-analysis of long-term vitamin D supplementation on overall mortality. *PLoS One* 8:e82109
102. Zittermann A (2006) Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 92:39–48
103. Zittermann A (2010) The estimated benefits of vitamin D for Germany. *Mol Nutr Food Res* 54:1164–71
104. (2005) Appendix: Jadad Scale for Reporting Randomized Controlled Trials. John Wiley & Sons, Ltd URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470988343.app1>
105. Selected Questions and Answers on Vitamin D. URL: <https://www.dge.de/en/faqs/faqs-on-vitamin-d/>
106. Office of Dietary Supplements - Vitamin D. URL: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>
107. Quantile_Standardnormalverteilung.pdf. URL: https://www.uni-ulm.de/fileadmin/website_uni_ulm/mawi.inst.110/lehre/ss15/Oekonometrie/Quantile_Standardnormalverteilung.pdf

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Reichrath für die ausgezeichnete Betreuung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Ebenfalls möchte ich Herrn Jakob Schöpe und Herrn Julius Weise vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik für die statistische Mitbetreuung danken.

Meinem Ehemann Christian und meinen Eltern danke ich für ihre Ermutigungen während der Arbeit an dieser Dissertation.

9. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.