

Vitamin D – Aspekte in Kindheit und Jugend

H. Hoyer-Kuhn

Die Knochengesundheit von Mädchen, Adolescentinnen, Frauen im reproduktiven und postmenopausalen Alter beschäftigt nicht nur Osteologen und Orthopäden sondern spielt auch im Kontext der frauenärztlichen Betreuung von Patientinnen mit gynäkologisch-endokrinologischen Erkrankungen eine Rolle.

Insbesondere vor dem Hintergrund, dass es keine flächendeckende kinder- und jugendgynäkologische Versorgung in Deutschland gibt, erscheint die Betreuung junger Mädchen als eine besondere Herausforderung. Um eine adäquate Beratung und gegebenenfalls medikamentöse Therapie im Hinblick auf die Knochengesundheit einzuleiten, ist es essenziell, sich die Knochenphysiologie von der Kindheit, über die Pubertät bis hin zur Menopause und die jeweils relevanten Einflussgrößen vor Augen zu führen. Neben den hormonellen Einflussfaktoren wie z. B. Östrogenen und Testosteron, Parathormon, Wachstumshormon spielen insbesondere die Muskulatur und der Lebensstil eine große Rolle bezüglich der Knochengesundheit.

Vitamin D gilt als eines der Schlüsselhormone nicht nur für den Knochenstoffwechsel. In den letzten 10–15 Jahren kamen zunehmend

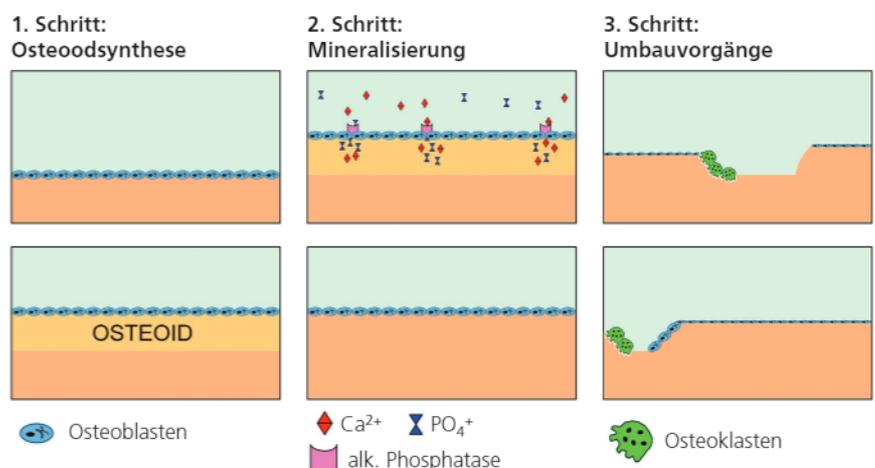
die pleiotropen Effekte des Steroidhormons in den Fokus. Im Gegensatz zu den klaren Empfehlungen zur Vitamin-D-Analyse und -Substitution im Hinblick auf die Knochengesundheit liegen für den Einsatz von Vitamin D im Rahmen kinder- und jugendgynäkologischer Fragestellungen bis dato keine ausreichend evidenten Untersuchungen vor. Dementsprechend ist die Analyse und Substitution von Vitamin-D-Spiegeln nicht flächendeckend zu empfehlen.

Eine präzise (Differential-)Diagnostik und Interpretation der erhobenen Befunde bei Skelettproblemen (z. B. Mineralisierungsstörungen

(Rachitis/Osteomalazie), Frakturen, Knochenschmerzen, Osteoporose) ist der Grundstein zur Einleitung einer adäquaten Therapie, welche nicht immer die Substitution von Vitamin D beinhaltet.

Physiologie Knochenstoffwechsel allgemein

Insbesondere in Kindheit und Jugend unterliegt der Knochenstoffwechsel stetigen Adaptationen auf Grund des Längenwachstums. Aber nicht nur in der Wachstumsphase sind stetige Anpassungsvorgänge notwendig. Auch nach Erreichen der finalen Endgröße sind stetige Umbauvorgänge notwendig, um die Stabilität des Skelettsystems an



Einflussfaktoren: mechanische und nichtmechanische z. B. Muskulatur, Sexualhormone, Parathormon, Wachstumshormon

Abb. 1: Schematische Darstellung der Knochenphysiologie.

die jeweils aktuelle Beanspruchung zu adaptieren und damit eine langwährende Knochengesundheit zu gewährleisten.

Die Entwicklung und Anpassung des Skelettsystems lässt sich schematisch in 3 Schritte einteilen (► Abb. 1). An den langen Röhrenknochen wird im ersten Schritt an der Außenseite – periostal – durch die knochenaufbauenden Zellen (Osteoblasten) neue Knochengrundsubstanz synthetisiert. Im zweiten Schritt wird durch die alkalische Phosphatase die Mineralisierung dieser Knochengrundsubstanz (Osteoid) durch die Einlagerung von Hydroxylapatiten (Kalzium/Phosphat) katalysiert. Der schematisch dritte Schritt beschreibt dann die Umbauvorgänge, die zur Erhaltung eines stabilen Skelettsystems notwendig sind. An der Innenseite des Knochens – endostal – wird durch die Osteoklasten Knochen abgebaut. Die Aktivität sowohl der Osteoblasten als auch der Osteoklasten unterliegt verschiedenen Einflussfaktoren wie z. B. der Muskelaktivität, der Sexualhormone, Wachstumshormon, Parathormon und auch dem Vitamin-D-Stoffwechsel [1]. Nur durch einen ausgeglichenen Stoffwechsel können die stetigen Um-, Auf- und Abbauvorgänge analog der vorliegenden Belastung vom gesunden Körper durchgeführt werden und ein koordiniertes Längenwachstum erreicht werden. Zu betonen ist allerdings, dass die Muskulatur der entscheidende osteoanabole Stimulus ist [2].

Physiologie Vitamin D allgemein

Die Synthese von aktivem Vitamin D im menschlichen Körper ist auf das Einwirken von UV-Licht auf die Haut angewiesen. In der Haut wird unter Einfluss von UVB-Strahlen aus 7-Dehydrocholesterol Cholecalciferol (Vitamin D₃) synthetisiert (► Abb. 2). An das Vitamin-D-Bin-

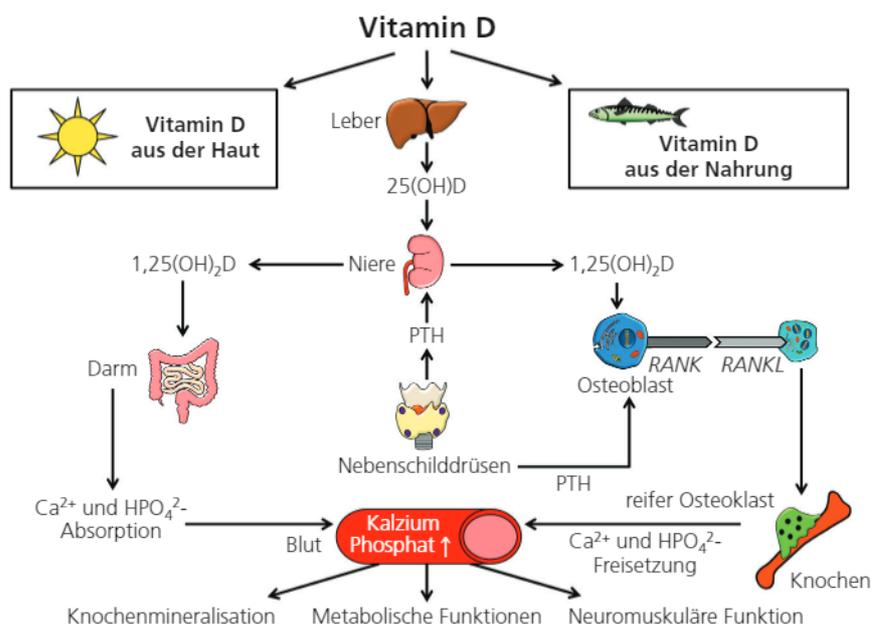


Abb. 2: Vitamin-D-Synthese; mod. nach [17].

dungsprotein gebunden wird Cholecalciferol aus der Haut in die Leber transportiert, wo die Hydroxylierung in den Hepatozyten durch die 25-Hydroxylase erfolgt. Im Weiteren erfolgt dann der Transport in die Niere, wo in den Mitochondrien des Tubulussystems die erneute Hydroxylierung durch die 25-Hydroxyvitamin-D₃-1-alpha-Hydroxylase zu 1,25-Di-Hydroxy-Vitamin-D (Calcitriol) als aktives Vitamin D erfolgt. Das aktive Vitamin bindet an den Vitamin-D-Rezeptor, wodurch dieser wiederum aktiviert wird und letztlich als Heterodimer an der DNA (Transkriptionsfaktor) zu einer Synthese von Kalziumstoffwechselregulierenden Proteinen führt. Vitamin-D-Rezeptoren kommen neben dem Knochen als Kernrezeptoren auch in zahlreichen anderen Geweben des menschlichen Organismus wie z. B. den Gonaden vor, was unter anderem die pleiotropen Wirkungen des aktiven Vitamin D erklärt.

Die Tatsache, dass der menschliche Körper unter den oben genannten Einflussfaktoren de novo aktives Vitamin D synthetisieren kann, führt

zu der Annahme, dass Vitamin D vielmehr ein Hormon und kein Vitamin im klassischen Sinn (externe Zufuhr essenziell) ist.

Vitamin D im Kontext Knochengesundheit

Bezogen auf den Knochenstoffwechsel ist die Bedeutung von aktivem Vitamin D schon seit langem bekannt. Nach Synthese des aktiven Vitamin D bindet dieses wie oben beschrieben an den Vitamin-D-Rezeptor. Folgend wird die intestinale Kalziumaufnahme gesteigert. Zusätzlich werden unter dem Einfluss von Calcitriol mehrere Stoffwechselwege aktiviert, die zu einer gesteigerten Aktivität der alkalischen Phosphatase führen. Das Vorhandensein von aktivem Vitamin D (aber auch dessen Vorstufen) ist damit essenziell für die Mineralisierung der Knochengrundsubstanz (Schritt 2 des oben beschriebenen Schemas zur Knochenformation).

Ein Mangel an Vitamin D führt zu einer reduzierten Mineralisierung des Osteoids und damit letztlich zu dem Krankheitsbild der Vitamin-D-Mangelrachitis (hypocalcämische Ra-

chitis). Sobald das Längenwachstum abgeschlossen ist, werden die im Zusammenhang mit dem Vitamin-D-Mangel auftretenden Veränderungen als Osteomalazie bezeichnet. Zu beachten ist, dass das Krankheitsbild der Rachitis/Osteomalazie erst dann vorliegt, wenn nicht nur laborchemische Veränderungen, sondern auch Veränderungen an den Epiphysen in der konventionellen Röntgenaufnahme von Hand oder Knie nachweisbar sind. Eine alleinige Veränderung der Laborwerte wird als Vitamin-D-Mangel bezeichnet. Diese Differenzierung ist für das praktische Vorgehen wichtig, da die Therapie der Vitamin-D-Mangelrachitis im Gegensatz zum Vitamin-D-Mangel gemäß AWMF-Leitlinie mit hochdosiertem Vitamin D und einer zusätzlichen Kalziumgabe erfolgen sollte [3] und nicht nur eine niedrig dosierte Substitutionstherapie erfordert.

Vitamin D im Kontext kinder- und jugendgynäkologischer Aspekte

Auf Grund des zunehmenden Wissens über das Vorliegen und die Funktion des Vitamin-D-Rezeptors ergaben sich in den letzten Jahren wissenschaftliche Fragestellungen, die die Bedeutung der Vitamin-D-Versorgung im Hinblick auf das Risiko eine Krebserkrankung zu entwickeln oder aber den Erhalt der kardiovaskulären Gesundheit evaluieren sollten. Zusätzlich erschienen zahlreiche Publikationen, welche den Einfluss der Vitamin-D-Versorgung im Kontext verschiedener in der kinder- und Jugendgynäkologie relevanter Fragestellung wie z. B. das Auftreten einer Pubertas präcox, des Menarchealters evaluiert haben. 2011 veröffentlichten Villamor et al. Daten einer prospektiven Studie, in welcher der Vitamin-D-Status in Assoziation zum Alter bei Menarche analysiert wurde. Es zeigte sich, dass ein defizienter Vitamin-D-Status mit einem im Mittel ein Jahr früheren

Menarche Alter einhergeht [4]. Inwieweit dieser Zusammenhang mit den äußeren Lebensbedingungen zu erklären ist, ließen die Autoren offen. Ein kausaler Zusammenhang konnte nicht gezeigt werden. Zahlreiche Arbeiten beschreiben ebenfalls die Assoziation zwischen einer idiopathischen zentralen Pubertas präcox und einer Vitamin-D-Defizienz [5,6]. Auch hier konnte keine Kausalität nachgewiesen werden. Vielmehr erscheint die Frage, ob die Pubertätsentwicklung den Vitamin-D-Spiegel beeinflusst, oder ob der Vitamin-D-Spiegel die Pubertätsentwicklung beeinflusst, ungeklärt. 2017 zeigten Duhil de Benaze und Kollegen in einer retrospektiven Untersuchung an 493 Mädchen mit einer zentralen Pubertas präcox, dass die postulierte Assoziation zwischen erniedrigten Vitamin-D-Spiegeln und Pubertas präcox keinen Einfluss auf die Charakteristika der Pubertätsentwicklung hat [7].

Im Weiteren zeigten sowohl in vitro als auch in vivo Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Stoffwechsel und der Ovarialfunktion [8, 9]. Die Follikulogenese per se aber auch die Ovarialreserve werden durch Vitamin D abhängige Stoffwechselwege modifiziert. So konnte gezeigt werden, dass eine positive Korrelation zwischen Vitamin D und Anti-Müller-Hormon vorliegt [10]. Eine Vitamin-D-Substitution in den Wintermonaten führte zu einer Zunahme der AMH-Spiegel, was wiederum die Korrelation unterstreicht. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass zumindest synergistische Effekte von AMH und Vitamin D vorliegen [10]. Neben dem Einfluss auf die Follikulogenese wird auch ein Einfluss von Vitamin D auf die Steoridhormonsynthese (Progesteron, Östrogen) im Ovar postuliert [11]. Granulosazellen zeigten einen Anstieg der Estradiol- und Estronproduk-

tion und eine gesteigerte Expression der Aromatase, welche für die Umwandlung von Androgenen zu Östrogenen essenziell ist [12, 13].

Das Vorhandensein des Vitamin-D-Rezeptors im aromatasenkodierenden Gen wird für die oben beschriebenen Effekte von Vitamin D auf die ovarielle Hormonsynthese verantwortlich gemacht.

Letztlich bleibt jedoch anzumerken, dass die dargestellten in vitro und in vivo Ergebnisse keine kausale Zuordnung bzw. kein mechanistisches Verständnis ergeben haben, sodass eine Vitamin-D-Substitution im Kontext kinder- und jugendgynäkologischer Fragestellungen derzeit keinen evidenzbasierten Therapieansatz darstellt. Auch in aktuell verfügbaren Leitlinien gibt es keine Empfehlung zur Vitamin-D-Substitution. Es bleibt abzuwarten, ob in der Zukunft die beschriebenen Assoziationen auf molekularer Ebene beschrieben werden können und nach Klärung der physiologischen Zusammenhänge eine Kausalität zwischen Vitamin-D-Defizienz und den oben beschriebenen Krankheitsbildern wie z. B. der Pubertas Präcox dargestellt werden können.

Diagnostik: Vitamin-D-Stoffwechsel – wann und was?

Die Frage, wann eine Untersuchung des Vitamin-D-Stoffwechsels bei Jugendlichen erfolgen sollte, lässt sich trotz der oben dargestellten Assoziationen von Vitamin-D-Mangel und verschiedenen Erkrankungen nicht pauschal beantworten.

Auch im Rahmen der Diagnostik muss zwischen Vitamin-D-Spiegelbestimmung im Kontext der Knochengesundheit und im Kontext anderer Erkrankungen bzw. dem Risiko an einem Vitamin-D-Mangel zu leiden unterschieden werden. Die Ernährungskommission der deut-

schen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ) und die Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) empfehlen in einem gemeinsamen Konsensuspapier eine Vitamin-D-Bestimmung bei folgenden Risikogruppen [14]:

- Säuglinge, die bei ausschließlicher Muttermilchernährung keine Vitamin-D-Prophylaxe erhalten
- Menschen mit sehr geringer Sonnenexposition, z. B. chronisch immobilisierte Kinder und Jugendliche
- Kinder und Jugendliche mit Migrationshintergrund (durch Einfluss von Pigmentierung, Ernährung und Sonnenexposition)
- Kinder/Jugendliche, welche unter einem Malabsorptionssyndrom leiden (Zöliakie, M. Crohn, Mukoviszidose)
- Menschen mit chronischer Leber-/Nierenerkrankung
- Kinder/Jugendliche, welche mit Medikamenten dauerhaft behandelt werden, die den Kalzium-/Vitamin-D-Stoffwechsel beeinflussen (z. B. Antiepileptika, antivirale Medikation, Fungizide oder hochdosierte Glukokortikoidtherapie)

Geht es um die reine Statuserhebung der Vitamin-D-Versorgung bei den aufgeführten Risikopatientinnen und Risikopatienten empfiehlt sich die Bestimmung von 25-OH-Vitamin-D in akkreditierten Laboratorien per High performance liquid chromatography (HPLC) oder liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS). Nach einem internationalen Konsensuspapier werden folgende 25-OH-Vitamin-D-Spiegel als suffizient, insuffizient und defizient eingeordnet: Suffizienz > 50 nmol/L; Insuffizienz 30–50 nmol/L, und einer Defizienz < 30 nmol/L [15].

Sollte als Fragestellung eine generalisierte Knochenstoffwechselstörung im Sinne einer Rachitis zu einer Diagnostik des Vitamin-D-Stoffwechsels

führen, sollte neben dem 25-OH-Vitamin-D auch das Serum Kalzium, Phosphat, die alkalische Phosphatase und das Parathormon bestimmt werden. Nur so lässt sich beurteilen, ob es zu einer generellen Veränderung des Knochenstoffwechsels im Rahmen eines Vitamin-D-Mangels mit Mineralisierungsstörung gekommen ist. Wie oben bereits erwähnt, ist eine additive konventionelle Röntgenaufnahme im Falle einer Laborkonstellation, welche auf das Vorliegen einer Mineralisierungsstörung hindeutet, sinnvoll, um die Epiphysen am Unterarm bzw. Knie darzustellen. Bei Irregularitäten in diesem Bereich in Kombination mit einer Hypocalcämie, Hyperphosphatasie (Erhöhung der alkalischen Phosphatase), Hypovitaminosis D und einem Hyperparathyreoidismus bei in der Regel normwertigem Phosphat ist die Diagnose einer

Vitamin-D-Mangelrachitis (hypocalcämische Rachitis) gesichert.

Empfehlungen zu einer Vitamin-D-Bestimmung im Kontext anderer Fragestellungen bei Kindern und Jugendlichen sind nicht verfügbar und nach aktuellem Stand auch nicht empfehlenswert, da die Erhebung des Vitamin-D-Wertes zu keinerlei evidenzbasierter Substitution führt. Eine flächendeckende Substitution, wie sie derzeit in Deutschland mit 500 I. E. Vitamin D täglich bis zum Ende des zweiten erlebten Winters empfohlen ist, ist im weiteren Verlauf von Kindheit und Jugend bis dato nicht empfohlen [14].

Sollte der Verdacht auf eine Beeinträchtigung des Knochenstoffwechsels im Sinne von Knochenschmerzen, Frakturen, Deformitä-

Zusammenfassung

Vitamin D spielt eine Rolle sowohl für den Knochenstoffwechsel als auch für zahlreiche andere Stoffwechselwege. Die Bedeutung für die Knochengesundheit ist klar definiert, dementsprechend hat Vitamin D, die laborchemische Messung und bei einem Mangel oder mit einem Mangel assoziierten Krankheitsbildern die Substitution bzw. Therapie einen hohen Stellenwert. Eine Substitution des Hormons sollte bei allen Säuglingen und Kleinkindern bis über den zweiten erlebten Winter mit täglich 500 I. E. durchgeführt werden. Im Falle eines Vitamin-D-Mangels, welcher zum Krankheitsbild einer hypocalcämischen Vitamin-D-Mangelrachitis geführt hat, sollte gemäß der AWMF-Leitlinie therapiert werden. Jenseits des zweiten Lebensjahres kann eine Bestimmung bei Kindern/Jugendlichen aus bestimmten Risikokollektiven einen Nutzen bezogen auf die Knochengesundheit haben, da im Falle eines Mangels eine Substitution empfohlen ist. Zusätzlich hat Vitamin D über den in verschiedensten Geweben vorliegenden Vitamin-D-Rezeptor pleiotrope Wirkungen, welche auch im Rahmen kinder- und jugendgynäkologischer Fragestellung zunehmend untersucht werden. Bis dato zeigten sich jedoch keine kausalen Zusammenhänge z. B. zwischen dem Auftreten einer Pubertas præcox oder dem Menarchealter. Weitere prospektive Studien erscheinen notwendig, um auch bei nicht skeletalen Fragestellungen, die Wirkungen und Zusammenhänge von Vitamin D auf die verschiedenen Gewebearten zu evaluieren. Derzeit erscheint eine flächendeckende Substitution nicht sinnvoll.

Schlüsselwörter: Vitamin D – Menarche – Knochengesundheit – Substitution – Mineralisierung

Summary

Vitamin D – aspects in childhood and adolescence
H. Hoyer-Kuhn

Vitamin D plays an important role for bone health as it is an essential hormone for mineralization processes of the bone and the calcium metabolism in general. There are clear recommendations for assessment of vitamin D levels in context to bone health. In Germany every newborn/baby should receive a vitamin D substitution with 500 international units per day until the second winter is over. In case of a vitamin D deficiency or a confirmed diagnosis of rickets vitamin D substitution and/or treatment is recommended according to common AWMF-guidelines. After the second year of life assessment of vitamin D status is only recommended in patient cohorts presenting with an increased risk for insufficient vitamin D levels due to life style or nutritional aspects. In the meantime pleiotropic effects of vitamin D have been elucidated based on the knowledge that the vitamin D receptor is present in different tissues. Therefore one could assume that vitamin D plays also a role in questions to pediatric and adolescent gynecologists (e. g. precocious puberty, age of menarche). By now only associations between vitamin D levels and aspects of pubertal disorders have been demonstrated. Further research projects and trials are necessary to assess the impact of vitamin D status and the mechanistic context to disorders in the field of pediatric and adolescent gynecology as it is evidenced in the context of bone health. Currently a nationwide substitution of vitamin D beyond the second year of life seems not to be reasonable.

Keywords: vitamin D – menarche – bone health – substitution – mineralization

ten der Extremitäten auftreten, ist eine weiterführende Abklärung der skeletalen Situation in einem Zentrum mit kinderosteologischer Expertise empfehlenswert.

Therapeutische Aspekte allgemein

Basierend auf dem anzunehmenden Bedarf von 400 I. E. (10 µg) Vitamin D bis zum Lebensalter von 12 Monaten und anschließend in Kindheit, Adoleszenz und Erwachsenen-

alter von 600 I. E. (15 µg) kann im Falle eines diagnostizierten Mangels bei Risikopatientinnen und Risikopatienten nach Bestimmung des 25-OH-Vitamin-D-Spiegels substituiert werden [14]. Die Therapie bei einer bestätigten Knochenstoffwechselstörung richtet sich nach der zugrundeliegenden Veränderung.

Im Falle einer Mineralisationsstörung ist die Gabe von Kalzium, Vitamin D und ggfs. Phosphat essenziell. Bei

Störungen aufgrund einer Immobilisation steht die Aktivierung der Muskulatur an erster Stelle, um einen osteoanabolen Stimulus zu setzen. Hier kann eine kontinuierliche physiotherapeutische Anleitung hilfreich sein. Bei Nachweis einer kindlichen Osteoporose gemäß den veröffentlichten Konsensuspapieren (reduzierte Knochenflächendichte kombiniert mit Frakturen der langen Röhrenknochen/Wirbelkörperfrakturen) kommen antiresorptive Präparate im off label-Einsatz in Frage [16]. Auch hier empfiehlt es sich Kinder an ein entsprechendes pädiatrisches Zentrum zu überweisen.

Literatur unter:

<https://medizin.mgo-fachverlage.de/gyne/literatur-gyne/>

Interessenkonflikt:

Die Autorin erklärt, dass bei der Erstellung des Beitrags keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors bestanden.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Heike Hoyer-Kuhn
Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin,
Kinder-Endokrinologie und
-Diabetologie
Pädiatrische Osteologin (DVO)
Klinik und Poliklinik Kinder- und
Jugendmedizin
Uniklinik Köln (AÖR)
Kerpenerstraße 62
50937 Köln
Tel. +49-221-478-84747
heike-katharina.hoyer-kuhn@uk-koeln.de

PD Dr. med.
Heike Hoyer-Kuhn



Korasion-Impressum

Schriftleitung: Prof. Dr. Patricia G. Oepelt, Dr. Stefanie Lehmann-Kannt

Redaktion: Dr. Heike-Katharina Hoyer-Kuhn

Bezug: korasion erscheint 4-mal im Jahr (Bezug für Mitglieder der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e.V. kostenlos – kann aus technisch-wirtschaftlichen Gründen nur zusammen mit der gyne bezogen werden); Jahresbezugspreis für alle 8 Fachzeitschriften gyne: 128,- Euro inkl. Porto und MwSt.

Herausgeber und Verleger: Mediengruppe Oberfranken – Fachverlage GmbH & Co. KG, E.-C.-Baumann-Str. 5, 95326 Kulmbach.

Geschäftsführer: Walter Schweinsberg, Bernd Müller

Druck: mgo360 GmbH & Co. KG, Bamberg

Bei Einsendung von Manuskripten wird das Einverständnis zur vollen/teilweisen Veröffentlichung vorausgesetzt. Für veröffentlichte Beiträge behält sich der Verlag das ausschließliche Recht der Verbreitung/Vervielfältigung/Übersetzung (auch v. Auszügen) vor. Nachdruck (auch auszugsweise) nur mit Genehmigung des Verlages.

ISSN 0179 9185