



## **Diplomarbeit**

# **Vitamin D Versorgung bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus**

eingereicht von

**Lisbeth Münzer**

Geb. Dat.: 04.11.1988

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Allgemeine Pädiatrie  
der Univ.- Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde**

unter der Anleitung von

**Priv. Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Elke Fröhlich-Reiterer und  
Univ.-Prof. Dr. Helmuth Martin Borkenstein**

Graz, im August 2013

---

Lisbeth Münzer

## **EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG**

---

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 8. August 2013

---

Lisbeth Münzer

## DANKSAGUNGEN

---

In erster Linie möchte ich mich bei Frau Priv. Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Elke Fröhlich-Reiterer bedanken. Sie stand mir immer mit ihrem kompetenten Wissen und Ratschlägen zur Seite und zeichnete sich durch ihre Verlässlichkeit und Hilfsbereitschaft aus. Ebenso danke ich Herrn Univ.- Prof. Dr. Borkenstein für die Übernahme der Zweitbetreuung sowie Herrn Ao.Univ.- Prof. Dipl.- Ing. Dr. Haas und Herrn Mag. Dr. Avian, die mir bei statistischen Fragen weitergeholfen haben.

Ein besonderes Dankeschön möchte ich aber an meine Eltern richten. Sie haben es mir ermöglicht, meinen Traum eines Medizinstudiums zu verwirklichen und mich tatkräftig und finanziell dabei unterstützt. Sie hatten immer ein offenes Ohr für meine Anliegen und ermutigten mich immer wieder aufs Neue - vielen, vielen Dank!

Auch meinen Bruder Florian möchte ich hier nicht unerwähnt lassen. Ohne ihn hätte ich viele meiner computertechnischen Probleme nicht lösen können.

Ein riesengroßes Dankeschön gilt auch meinem Freund Hanspeter, der mir bei statistischen Problemen eine große Hilfe war, aber mich auch durch seine aufmunternden Worte, sein Verständnis und seine Geduld in dieser Zeit sehr unterstützt hat.

Weiters danke ich meinen Studienkolleginnen Elisabeth, Angelika und Iris, die während meiner Studienzzeit immer für mich da waren und mit denen ich viele schöne Stunden erleben durfte.

Ein Dankeschön möchte ich meinen vielen lieben Freundinnen und Freunden für die oft notwendige Ablenkung, ihre Unterstützung jeglicher Art und ihr Verständnis, wenn ich nicht so viel Zeit für sie hatte, aussprechen.

Ebenfalls bedanke ich mich noch bei Denise, Julia und Alexander für deren Unterstützung.

# INHALTSVERZEICHNIS

---

ABKÜRZUNGEN .....	I
ZUSAMMENFASSUNG.....	II
ABSTRACT .....	III
1 EINLEITUNG.....	4
1.1. Was versteht man unter Diabetes mellitus? .....	5
1.1.1. Definition.....	5
1.1.2. Klassifikation nach der Ätiologie (WHO und ADA 1999).....	5
1.1.3. Klinik .....	7
1.1.4. Diagnostik.....	7
1.2. Typ-1-Diabetes.....	9
1.2.1. Ätiopathogenese.....	9
1.2.2. Aktuelle Theorien zur Entstehung des Typ-1-Diabetes.....	15
1.2.3. Prädiktion.....	18
1.2.4. Inzidenz .....	21
1.2.5. Typ-1-Diabetes und assoziierte Autoimmunerkrankungen .....	22
1.3. Vitamin D (Calcitriol, Calciferol).....	24
1.3.1. Definition und Vorkommen.....	24
1.3.2. Vitamin D Stoffwechsel.....	25
1.3.3. Wirkungen von Vitamin D (1,25-Dihydroxyvitamin D) .....	26
1.3.4. Vitamin D Mangel versus Hypervitaminose .....	28
1.3.5. Supplementation von Vitamin D.....	29
1.3.6. Vitamin D in der Schwangerschaft und bei gestillten Kindern.....	29
1.3.7. Vitamin D und verschiedene Erkrankungen.....	30
1.3.8. Vitamin D und Typ-1-Diabetes.....	32
2 PATIENTINNEN UND METHODEN.....	36
2.1. PatientInnen .....	36
2.2. Datensammlung .....	36

2.3.	Statistik.....	38
2.3.1.	Angewandte Verfahren .....	38
2.3.2.	Durchgeführte Vergleiche .....	39
2.4.	Anonymisierung der Daten .....	39
2.5.	Ethikkommission .....	40
3	ERGEBNISSE .....	41
3.1.	Verteilung der Vitamin D Werte in der Gruppe Jahresuntersuchung (JU) .....	42
3.2.	Verteilung der Vitamin D Werte in der Gruppe mit assoziierten Autoimmunerkrankungen (AA).....	43
3.3.	Verteilung der Vitamin D Werte in der Gruppe Erstmanifestation (EM) ...	44
3.4.	Verteilung der Vitamin D Werte in den Gruppen JU, AA, EM .....	45
3.5.	Verteilung der Vitamin D Werte in den verschiedenen Altersgruppen .....	46
3.6.	Verteilung der Vitamin D Werte hinsichtlich des Geschlechts .....	48
3.7.	Verteilung der Vitamin D Werte hinsichtlich des Alters in den Gruppen JU, AA, EM.....	49
3.8.	Verteilung der Vitamin D Werte hinsichtlich des Geschlechts in den Gruppen JU, AA, EM .....	51
3.9.	Vergleich der HbA1c- und des Vitamin D Werte in den verschiedenen Altersgruppen .....	54
3.10.	Vergleich der HbA1c- und Vitamin D Werte hinsichtlich der Gruppen JU, AA, EM .....	55
3.11.	Vergleich der Vitamin D Werte der 13 bis 16 jährigen PatientInnen mit einer Kontrollgruppe.....	56
3.12.	Häufigkeit von Vitamin D Werten unter dem Zielwert von 30 ng/ml .....	57
4	DISKUSSION .....	59
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	64
	TABELLENVERZEICHNIS .....	66
	LITERATURVERZEICHNIS .....	67

## ABKÜRZUNGEN

---

AA	Assoziierte Autoimmunerkrankungen
ADA	American Diabetes Association
bTSH	Basales Thyreoidea Stimulierendes Hormon
DAISY	Diabetes Autoimmunity Study in the Young
EM	Erstmanifestation
ft3	Freies Trijodthyronin
ft4	Freies Tetrajodthyronin
GAD-Antikörper	Glutamatdecarboxylase-Antikörper
GK	Glukokinase
HELENA	Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence
HNF-1 $\alpha$	Hepatocyte Nuclear Factor 1-alpha
HNF-1 $\beta$	Hepatocyte Nuclear Factor 1-beta
HNF-4 $\alpha$	Hepatocyte Nuclear Factor 4-alpha
HLA	Human Leucocyte Antigen
IAA	Insulinautoantikörper
IA 2	Tyrosinphosphatase-Antikörper
ICA	Inselzellantikörper
IE/IU	Internationale Einheit/ International Unit
JU	Jahresuntersuchung
LADA	Latent Autoimmune Diabetes [with onset] of Adults
LURIC	Ludwigshafen Risc and Cardiovascular Health Study
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
MHC	Major Histocompatibility Complex
NOD	Non Obese Diabetic
OGTT	Oraler Glukose-Toleranz-Test
PPAR- $\delta$ Rezeptor	Peroxisome Proliferative-Activated Receptor
T1D	Typ-1-Diabetes
TG-Antikörper	Thyreoperoxidase-Antikörper
TPO-Antikörper	Thyreoglobulin-Antikörper
VDRE	Vitamin D Response Elements
WHO	World Health Organisation

# ZUSAMMENFASSUNG

---

## **Ziel**

Diese Studie beschäftigte sich mit dem Vitamin D Status von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes.

Ziel dieser Arbeit war es, die Vitamin D Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz zu untersuchen.

## **Methode**

Bei 141 Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes wurde im Zeitraum von April 2012 bis Mai 2013 der Vitamin D Status ermittelt. Die PatientInnen wurden in drei Gruppen (Jahresuntersuchung, assoziierte Autoimmunerkrankung, Erstmanifestation) eingeteilt. Die Auswertung erfolgte nach Gruppen (JU, AA, EM), Geschlecht, Alter (0-<6, 6-<10, 10-19) und Stoffwechselkontrollen (HbA1c). Zusätzlich wurden die Vitamin D Werte der 13 bis 16-jährigen PatientInnen mit einer Kontrollgruppe aus der Literatur verglichen. Für sämtliche Vergleiche wurde die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) angewandt.

## **Ergebnisse**

Insgesamt wurde der Vitamin D Status von 141 PatientInnen mit Typ-1-Diabetes untersucht. Der durchschnittliche Vitamin D Wert lag bei 31,63 ng/ml ( $\pm 11,56$  ng/ml). 48,94 % des Grazer Kollektivs wiesen einen insuffizienten Vitamin D Status auf, 51,06 % lagen über dem Zielwert von 30 ng/ml. Als höchster Wert wurde 66,60 ng/ml gemessen, eine Vitamin D Konzentration von 7,40 ng/ml bildete die untere Grenze. Die niedrigsten Vitamin D Werte fanden sich in der Gruppe der Erstmanifestationen. In Hinblick auf das Geschlecht sind die weiblichen Patienten (50,85 %) eher von einem Vitamin D Mangel betroffen als die männlichen Patienten (47,56 %). Alle Altersgruppen lagen über dem Schwellenwert von 30 ng/ml. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen HbA1c- und Vitamin D Werten gefunden werden. Im Vergleich mit einer Kontrollgruppe aus der Literatur zeigten die 13 bis 16 Jährigen mit Typ-1-Diabetes durchschnittlich höhere Vitamin D Werte (31,25 ng/ml) als die gesunden gleichaltrigen Jugendlichen (25,54 ng/ml).

## **Schlussfolgerungen**

In dieser Studie zeigten 48,94 % der Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes einen insuffizienten Vitamin D Status. Die Gruppe der Erstmanifestationen wies die niedrigsten Konzentrationen auf, gefolgt von der Gruppe mit assoziierten Autoimmunerkrankungen. Im Hinblick auf das Geschlecht sind eher die weiblichen Patienten von einem Vitamin D Mangel betroffen als die männlichen Patienten.

## ABSTRACT

---

### **Aim of Study**

This study deals with vitamin D levels of children and adolescents suffering from type-1-diabetes.

The aim of the study was to determine the vitamin D levels of children and adolescents with type-1-diabetes and was conducted at the department of paediatrics of the Medical University of Graz.

### **Method**

Between April 2012 and May 2013, vitamin D levels of children and adolescents with type-1-diabetes were determined. Initially, patients were divided into three groups: patients from the annual check-up, patients with associated autoimmune diseases, and patients at diabetes onset. The evaluation was based on the parameters of the specific groups JU, AA, EM as well as on sex, age (0-<6, 6-<10, 10-19), and metabolic control (HbA1c). Furthermore, vitamin D levels of adolescent patients aged 13 to 16 years were compared to a control group from the literature. The method applied for these comparisons was the analysis of variance (ANOVA).

### **Results**

141 patients with type-1-diabetes were examined in terms of their vitamin D levels. The average vitamin D level was 31.63 ng/ml. 48.94 % of the patients showed insufficient vitamin D levels while 51.06% exceeded the target value of 30 ng/ml. The highest value was 66.60 ng/ml, the lowest was 7.40 ng/ml. The lowest vitamin D levels were observed among patients at diabetes onset. In terms of sex, female patients (50.85 %) rather tend to suffer from a vitamin D deficiency than male patients (47.56 %). All age groups exceeded the threshold level of 30 ng/ml. Additionally, there was no significant association between HbA1c- and vitamin D values. The comparison with a control group from the literature demonstrated that the average vitamin D levels of T1D patients aged 13 to 16 years (31.25 ng/ml) were even higher than those of healthy controls (25.54 ng/ml).

### **Conclusions**

As a result of this study, it can be stated that 48.94 % of the children and adolescents with type-1-diabetes showed insufficient vitamin D levels. The patients at diabetes onset showed the lowest vitamin D levels, followed by patients with associated autoimmune diseases. In terms of sex, female patients rather tend to suffer from a vitamin D deficiency than male patients.

# 1 EINLEITUNG

Zahlreiche Studien weltweit haben sich in den letzten Jahren mit dem Zusammenhang zwischen Vitamin D und Typ-1-Diabetes befasst (15,18,26,32,34,35,36 u.a.).

Die Inzidenz des Typ-1-Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen hat in der letzten Dekade stark zugenommen und bis 2020 ist ein weiterer signifikanter Anstieg zu erwarten (1).

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die Vitamin D Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz zu überprüfen.

In dieser Arbeit wird der Vitamin D Status von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes bei Erstmanifestation, im Rahmen der Jahresuntersuchung und bei assoziierten Erkrankungen untersucht und hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, und der Stoffwechselkontrollen (HbA1c) miteinander verglichen.

Allgemeine Grundlagen sowie Ätiopathogenese, Klinik, Diagnostik, Prädiktion und Inzidenz des Typ-1-Diabetes werden einleitend behandelt. Danach wird auf die verschiedenen Theorien zur Entstehung des Typ-1-Diabetes eingegangen.

Weiters werden Vorkommen, Biosynthese und Wirkungen von Vitamin D besprochen. Auch auf die Bedeutung einer zusätzlichen Vitamin D Substitution, den Vitamin D Mangel sowie den Einfluss von Vitamin D auf verschiedene Erkrankungen wird in der Einleitung Bezug genommen.

Abschließend wird anhand von nationalen und internationalen Studien die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen Vitamin D und Typ-1-Diabetes beschrieben.

## **1.1. Was versteht man unter Diabetes mellitus?**

### **1.1.1. Definition**

Unter "Diabetes mellitus" versteht man eine Stoffwechselstörung unterschiedlicher Ätiologie, die durch das Leitsymptom Hyperglykämie charakterisiert ist (2). Ursache dafür ist ein relativer oder absoluter Insulinmangel (3). In weiterer Folge kommt es meist zu Störungen des Kohlehydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsels, die längerfristig zu Schädigungen, Dysfunktionen und Versagen verschiedener Organe führen können. Betroffene Gebiete sind einerseits die kleinen Blutgefäße (Mikroangiopathie), welche häufig in Verbindung mit Erkrankungen der Augen (Retinopathie), der Nieren (Nephropathie) und der Nerven (Neuropathie) stehen. Andererseits können Vorgänge wie eine Arteriosklerose in den großen Gefäßen (Makroangiopathie) beschleunigt werden (2). Bei der Erstmanifestation treten meist charakteristische Symptome wie Polyurie, Polydipsie, Glukosurie und Gewichtsverlust auf (2). Die häufigste Form bei Kindern und Jugendlichen ist der Typ-1-Diabetes (T1D). Dabei kommt es zu einer autoimmunen, zellvermittelten Zerstörung der  $\beta$ -Zellen des Pankreas (2,3). Die Ätiopathogenese ist zwar noch nicht ganz geklärt, jedoch dürften genetische Faktoren sowie Umweltfaktoren und Virusinfektionen eine entscheidende Rolle dabei spielen (2–7).

### **1.1.2. Klassifikation nach der Ätiologie (WHO und ADA 1999)**

Die Klassifikation der WHO und ADA teilt den Diabetes in mehrere Gruppen ein (2,3):

#### **i. Typ-1-Diabetes (T1D)**

Die Entstehung des T1D basiert auf einer  $\beta$ -Zelldestruktion, die zu einem absoluten Insulinmangel führt (3).

Dieser kann sein:

- a. Immunologisch bedingt:

Sonderform LADA (latent autoimmune diabetes [with onset] in adults) (3).

b. Idiopathisch

Diese Form tritt in Europa eher selten auf (2,3).

## ii. **Typ-2-Diabetes**

Der Typ-2-Diabetes stellt im Erwachsenenalter die häufigste Form dar. Dabei treten Störungen der Insulinwirkung und der Insulinsekretion auf (2). Der Typ-2-Diabetes ist charakterisiert durch vier Faktoren, die sich in ihrem Ausprägungsgrad unterscheiden (3):

- Insulinresistenz
- sekretorischer Defekt der  $\beta$ -Zellen
- sekretorischer Defekt der A-Zellen (Hyperglukagonismus)
- fortschreitende Apoptose der  $\beta$ -Zellen

Bei der Entstehung des Typ-2-Diabetes spielen zusätzlich Adipositas und Bewegungsmangel eine große Rolle (2). Bei Kindern und Jugendlichen kommt diese Form des Diabetes eher selten vor, obwohl in den letzten Jahren aufgrund von Veränderungen im Lebensstil wie gesteigerte Nahrungszufuhr und Bewegungsmangel eine Zunahme der Krankheitsfälle beobachtet wurde (2).

## iii. **Weitere Diabetesformen**

a.) Genetische Defekte der Insulinwirkung

b.) Genetische Defekte der  $\beta$ -Zellfunktion

➤ MODY (maturity-onset Diabetes of the Young)

Diese Defekte weisen einen autosomal-dominanten Erbgang auf und manifestieren sich meist vor dem 25. Lebensjahr. Bei dieser Form können keine Antikörper nachgewiesen werden und sie steht auch nicht im Zusammenhang mit Adipositas. 1% der Diabetiker leiden an dieser besonderen Form (2,3).

c.) Erkrankungen des exokrinen Pankreas

d.) Endokrinopathien

- e.) Medikamentös induziert (Glukokortikoide, Betaadrenergika, Thiazide)
- f.) Infektionen (Rötelninfektion, Zytomegalievirus (2,3))
- g.) seltene Formen eines immunologisch bedingten Diabetes:
  - Stiffman-Syndrom, Anti- Insulin- Rezeptor- Antikörper (2,3)
- h.) andere genetische Syndrome, die mit Diabetes vergesellschaftet sind:
  - Down-Syndrom, Klinefelter-Syndrom, Turner-Syndrom, Porphyrie, Prader-Willi-Syndrom (2,3)

#### **iv. Gestationsdiabetes**

Unter Gestationsdiabetes versteht man jene Glukosetoleranzstörung, die erstmals in der Schwangerschaft mittels eines oralen Glukosetoleranztest (OGTT) aus venösem Plasma nachgewiesen wird. Die Diagnosestellung ist bereits mit einem erhöhten Glukosewert möglich. Diese Form des Diabetes verschwindet nach Beendigung der Schwangerschaft meist wieder, jedoch bleibt ein 50 %iges Risiko bei einer nachfolgenden Schwangerschaft wieder zu erkranken, bestehen (3).

##### **1.1.3. Klinik**

Anamnese und Krankheitsbild sind oft sehr unterschiedlich. Meist besteht eine Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust trotz Heißhungers und ausreichender Nahrungsaufnahme. Weiters zählen Müdigkeit, Abgeschlagenheit, verminderte Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit zu den Symptomen. Übelkeit, Erbrechen und Azetongeruch können Anzeichen einer diabetischen Ketoazidose sein. Im Rahmen der Erstmanifestation kann es auch zu Unruhe, Angstzuständen und Kussmaul-Atmung als Folge der Ketoazidose kommen (2–5).

##### **1.1.4. Diagnostik**

In der Diagnostik spielt neben einer ausführlichen Anamnese bezüglich familiärer Belastung und Schwangerschaftskomplikationen und der dazu passenden Klinik auch die Blutzuckerbestimmung eine entscheidende Rolle (2–4).

### a.) Anamnese

Die PatientInnen schildern folgende Symptome (2–5):

- Polydipsie
- Polyurie
- Gewichtsverlust
- Müdigkeit, Abgeschlagenheit
- Verminderte Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit

### b.) Labordiagnostik

#### ▪ Bestimmung der Glucose im Blut

Bei einer Glukosebestimmung im Kapillarblut spricht man schon bei Nüchtern-Blutzuckerwerten von >110 mg/dl (>6,1 mmol/l) von Diabetes, da die kapillären Glukosewerte um ungefähr 10 % niedriger sind als im Plasma (3).

Ebenso gelten auch zufällig gemessene Glukosewerte von > 200 mg/dl bzw. ein 2 h-Wert von > 200 mg/dl im OGTT als Nachweis für T1D (3).

#### ▪ Orale Glucose- Toleranz- Test

Der OGTT wird für die klinische Routinediagnostik nicht empfohlen (3,4).

Diagnostische Richtwerte zur Feststellung eines Diabetes mellitus sind:

Stadium	Nüchtern-Plasma-Glukose venös	Gelegenheitsblutzucker	Orale Glukose-Toleranz-Test
<b>Diabetes</b>	>126 mg/dl (> 7 mmol/l)	>200 mg/dl (>11,1 mmol/l) und Symptome eines Diabetes	2 h-Wert >200 mg/dl (> 11,1 mmol/l)
<b>Abnorme Nüchternglukose</b>	>100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l)		Gestörte Glukosetoleranz 2 h-Wert >140-199 mg/dl (>7,8 < 11,1 mmol/l)
<b>Normal</b>	<100 mg/dl (<5,6 mmol/l)		2 h- Wert <140 mg/dl (<7,8 mmol/l)

Tab. 1: Richtwerte zur Feststellung eines Diabetes mellitus (ADA-Kriterien) [modifiziert nach (3)]

- Bestimmung der Ketonkörper im Blut

Bei einer diabetischen Ketoazidose kann man Werte über  $>3,0$  mmol/l  $\beta$ -Hydroxybutyrat feststellen (3).

- Bestimmung der Autoantikörper

Für die Diagnostik werden Autoantikörper verwendet, die mit spezifischen Inselzellkörpern reagieren (2,7,8):

- Inselzellantikörper (ICA)
- Insulinautoantikörper (IAA)
- Antikörper gegen Glutamatdecarboxylase (GAD)
- Antikörper gegen Tyrosinphosphatase IA-2 und IA-2 $\beta$

Der Nachweis dieser Antikörper erfolgt mittels sensitiven Radioimmunoassays (7).

- Bestimmung des Säure-/Basenhaushaltes und der Elektrolyte

- Bestimmung der Glucose im Harn

Charakteristisch ist eine Glucosurie (200-3000 g/d) (4). Bei wiederholtem Auftreten von Glucose im Urin liegt meist ein Diabetes mellitus vor (3).

## **1.2. Typ-1-Diabetes**

### **1.2.1. Ätiopathogenese**

Die Ätiopathogenese des T1D ist noch nicht vollständig geklärt. Derzeit geht man davon aus, dass genetische Faktoren, Virusinfektionen, Umwelteinflüsse, Ernährungsfaktoren, aber auch das psychosoziale Umfeld die Krankheitsentstehung beeinflussen (2,3,5–7).

#### **a.) Genetik**

Die Genetik des T1D stellt sich sehr komplex dar (2,7).

Man nimmt an, dass es sich um einen multifaktoriellen Erbmodus handelt, bei dem mehrere Gene beteiligt sind (2,7). Die Anzahl an krankhaft veränderten Genen variiert stark und die Gene sind an unterschiedlichen Genloci lokalisiert (2,7).

Bei bestimmten Stoffwechselkonstellationen kommt es dann zu einer Stoffwechselstörung, die sich in einem Diabetes äußert (2). Die HLA-Region (IDDM 1) spielt in der Genetik des Diabetes mellitus eine entscheidende Rolle. Sie gibt Aufschluss über etwa 50 % des genetischen Risikos (6,7). Ungefähr 20 non HLA- Loci sind noch bekannt, jedoch sind nur IDDM 2 und IDDM 12 gänzlich erforscht (7). Sie machen 15 % des genetischen Risikos aus (6).

Der Nachweis von Histokompatibilitätsantigenen (MHC-Proteinen) steht in Zusammenhang mit dem T1D. Diese Proteine geben Auskunft über die immunologische Identität eines Organismus (2).

Man unterscheidet zwischen Klasse I-, Klasse II- und Klasse III- MHC- Molekülen (2).

#### Klasse I-MHC-Moleküle (HLA-A, HLA-B, HLA- C):

Sie steuern die Präsentation der Antigene von Makrophagen an zytotoxischen HLA-DR, -DQ, und T-Zellen (2). Menschen, bei denen man die HLA-Gene B8 und B15 nachweisen kann, besitzen ein größeres Risiko an T1D zu erkranken als Personen, die diese HLA- Gene nicht aufweisen (2).

#### Klasse II-MHC-Moleküle ( HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP)

Ihre Aufgabe liegt in der Bindung und Exposition von Peptiden die bei der Antigenphagozytose entstehen gegenüber T-Helferlymphozyten, welche die zelluläre und humorale Immunantwort auslösen (2). Ein extrem hohes Erkrankungsrisiko für T1D ist mit den HLA- Genen DR3 und DR4 assoziiert (2,7).

#### Klasse III-MHC-Moleküle (HLA- OHD21 bis- C2)

Die Kodierung dieser Gene erfolgt in einer Region, die unter anderem für die Tumornekrosefaktoren TNF- $\alpha$  und TNF- $\beta$  verantwortlich ist (2). Die Gene mit der stärksten Präposition für T1D finden sich auf dem Chromosom 6p21. Dazu zählen die Genloci HLA-DRB1, HLA-DQB1 und HLA- DQA1 (2,7).

Die folgende Tabelle zeigt verschiedene HLA-Regionen und das damit verbundene genetische Risiko an einem T1D zu erkranken (7).

Risk	HLA		
	HLA DRB1	HLA DQA1	HLA DQB1
High risk	0401, 0402, 0405 0301	0301 0501	0302 0201
Moderate risk	0801 0101 0901	0401 0101 0301	0402 0501 0303
Weak or moderate protection	0401 0403 0701 1101	0301 0301 0201 0501	0301 0302 0201 0301
Strong protection	1501 1401 0701	0102 0101 0201	0602 0503 0303

**Type 1 diabetes risk associated with HLA-DR and HLA-DQ haplotypes**

Abb. 1: Assoziation zwischen Risiko für Typ-1-Diabetes und den HLA-DR und HLA- DQ-Haplotypen [modifiziert nach (7)]

Neben prädisponierenden HLA- Regionen gibt es auch HLA-Loci, die protektive Eigenschaften haben (2,7). HLA- DR2- Haplotypen, die DRB 1\*1505 und DQB1\*0602 aufweisen, haben offenbar einen protektiven Einfluss (2).

Es wurde beobachtet, dass 20 % der europäischen bzw. amerikanischen Bevölkerung diesen schützenden HLA- DR2 Haplotypen besitzen. Im Vergleich dazu, sind weniger als 1 % der Kinder mit T1D DR2 (DQB1\*0602) positiv (7).

## Erbrisiko

Anhand der Graphik kann man das geschätzte Risiko bei familiärer Belastung an T1D zu erkranken, erkennen (2).

Diabetesvorkommen in der Familie	Geschätztes Risiko für Typ-1-Diabetes
Ein Elternteil mit Typ-1-Diabetes (rund 2mal höheres Risiko, wenn die Diagnose vor dem 11. LJ gestellt wurde)	
Vater	6%iges Risiko
Mutter, wenn sie bei der Geburt des Kindes <25 Jahre alt war	4%iges Risiko
>25 Jahre alt war	1%iges Risiko
Geschwister mit Typ-1-Diabetes	10%iges Risiko im Alter von 50 Jahren
Eineiige Zwillinge mit Typ-1-Diabetes	25-50%iges Risiko

Tab. 2: Geschätztes Risiko für die Entwicklung eines Typ-1-Diabetes (American Diabetes Association 2001) [modifiziert nach (2)]

### b.) Umweltfaktoren

Die Ätiopathogenese scheint durch Umwelteinflüsse sowohl negativ als auch positiv beeinflusst zu werden.

Als Risikofaktoren für die Entstehung eines T1D gelten:

- Ernährungsfaktoren
- Virusinfektionen
- Toxine
- Wachstum
- Psychosoziale Einflüsse
- Vitamin D Mangel

Es wird angenommen, dass die weltweit unterschiedlichen Inzidenzzahlen auf die Exposition und das Zusammentreffen verschiedener Umwelteinflüsse zurückzuführen sind (2,6,9,10).

## Ernährungsfaktoren

Ernährungsfaktoren finden immer wieder Erwähnung als Auslöser eines Autoimmunprozesses, welcher zu T1D führen kann (2,10). Zahlreiche Studien stellen Vergleiche zwischen Stillen und kuhmilchhaltiger Babynahrung in Bezug auf das Risiko an T1D zu erkranken her (9,10). Dabei hat sich gezeigt, dass Kinder die gestillt werden, ein geringeres Risiko für die Entstehung eines T1D haben als jene, deren Ernährung vorwiegend aus kuhmilchhaltigen Produkten besteht (10). Laut einer finnischen Studie führt bei Kindern mit genetischer Disposition (HLADQ\*0302) eine Stilldauer unter 2 Monaten und die frühe Kuhmilchexposition zu einer rascheren Progression der Inselzellautoimmunität (10).

In Bezug auf Gluten hat man nachgewiesen, dass zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine erhöhte T-Zell-Reaktivität auf Gluten besteht. Bei PatientInnen, bei denen schon vor längerer Zeit ein Diabetes diagnostiziert wurde, unterscheidet sich diese jedoch nicht von gesunden Personen (10). Der Zusammenhang zwischen Zöliakie und T1D beruht auf einer Assoziation von beiden mit HLA- DR3 und DQ2 (10).

## Virusinfektionen

Beim Menschen werden Coxsackie-, Mumps-, Röteln-, Zytomegalie-, Varizellen-, Poliomyelitis-, Hepatitis A- und Influenzaviren mit der Entstehung des T1D in Verbindung gebracht (2). Das vermehrte Auftreten von T1D im Herbst und Winter lässt den Schluss zu, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Virusinfektionen und Diabetesmanifestationen besteht (2).

Die DAISY-Studie in den USA und die BABYDIAB-Studie aus Deutschland konnten keinen Zusammenhang zwischen Impfungen und dem Auftreten von T1D feststellen (2,7).

## Toxine

Ein gehäufter Konsum von Nahrungsmitteln (Gemüse, Wurstwaren) und Trinkwasser mit hohem Nitrat- und Nitritgehalt bzw. Nitrosaminen kann zu einem erhöhten Diabetesrisiko führen (10).

Antioxidantien wie Vitamin C und E sind in der Lage, die  $\beta$ -Zellen vor der Zerstörung durch N-Nitroso-Derivate zu schützen (10). Bafilomycin A1 verursacht nachweislich in Mäusen eine Glucoseintoleranz und führt zu einer Störung der Langerhans-Inseln (10).

Mit Streptomyces kontaminiertes Gemüse könnte ein weiterer Grund für die Entstehung von Diabetes sein (10).

## Wachstum

Studien belegen, dass PatientInnen mit T1D eine verstärkte Gewichtszunahme als auch gesteigertes Wachstum aufweisen, obwohl das Geburtsgewicht als auch die Geburtslänge keine signifikanten Auffälligkeiten zeigten (9,10). Das gesteigerte Wachstum und die Gewichtszunahme führen zu einer verstärkten Belastung der  $\beta$ -Zellen und erhöhten Insulinresistenz (9).

## Psychosoziale Einflüsse

Es wird darüber berichtet, dass Kinder aus Familien mit einem höheren sozialen Status gegenüber Familien mit niedrigerem Einkommen ein höheres Erkrankungsrisiko besitzen, da die Hygienehypothese besagt, dass Kinder, die unter höheren Hygienestandards aufwachsen, ein höheres Risiko für T1D aufweisen, da sie weniger Keimen ausgesetzt sind und somit weniger Infekte entwickeln (2,6). Psychosoziale Belastungen wie Verletzungen, Operationen, Unfälle, Verbrennungen oder seelische Traumen können eine Manifestation begünstigen (2). Da solche Ereignisse meist mit Stress vergesellschaftet sind, werden vermehrt kontrainsulinäre Hormone wie Adrenalin, Noradrenalin, Glukagon und Glukokortikoide sezerniert, welche die bereits vorhandene Glukosestörung verstärken und somit die Grenze zur klinischen Manifestation bei der schon bestehenden  $\beta$ -Zellinsuffizienz überschritten wird (2).

### 1.2.2. Aktuelle Theorien zur Entstehung des Typ-1-Diabetes

Derzeit wird das Zusammenspiel von genetischer Prädisposition und verschiedenen Umwelteinflüssen als Auslöser des autoimmunologischen Prozesses gegen die  $\beta$ -Zellen des Pankreas angenommen (10).

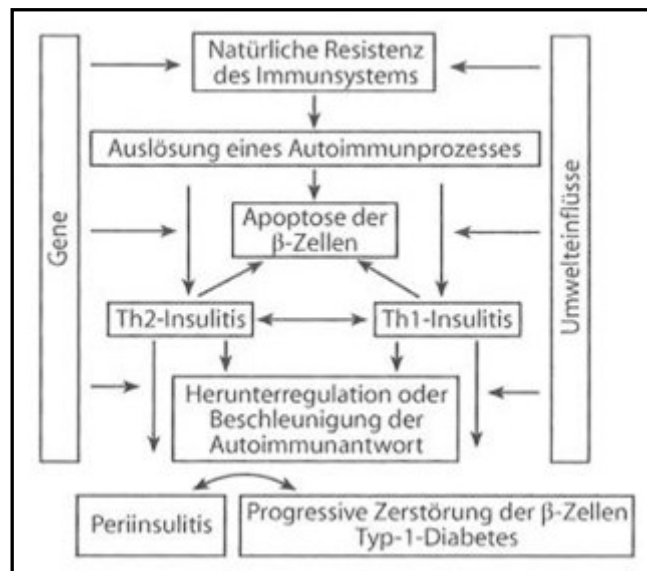


Abb. 2: Interaktion von Umweltfaktoren, genetischer Empfänglichkeit und der Regulation des Immunsystems in der Pathogenese des Typ-1-Diabetes. [modifiziert nach (2)]

Die aktuellen Theorien beruhen auf Ableitungen aus Ergebnissen von Tiermodellen:

#### NOD- Mäuse/T-Lymphozyten

In der Krankheitsentstehung kommt den T-Lymphozyten eine vermittelnde Rolle zu.

Im Modell mit NOD-Mäusen kann Diabetes von erkrankten Tieren auf gesunde durch Injektion von T-Lymphozyten übertragen werden (2,10).

Da die T-Zellinfiltration auch beim Menschen das erste Anzeichen für eine Insulitis darstellt und eine Behandlung mit T-Zellinhibitoren Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat, kann man davon ausgehen, dass die im Tiermodell erhobenen Befunde auch auf den Menschen übertragbar sind (2).

## Hypothese zur Initiation des Typ 1- Diabetes

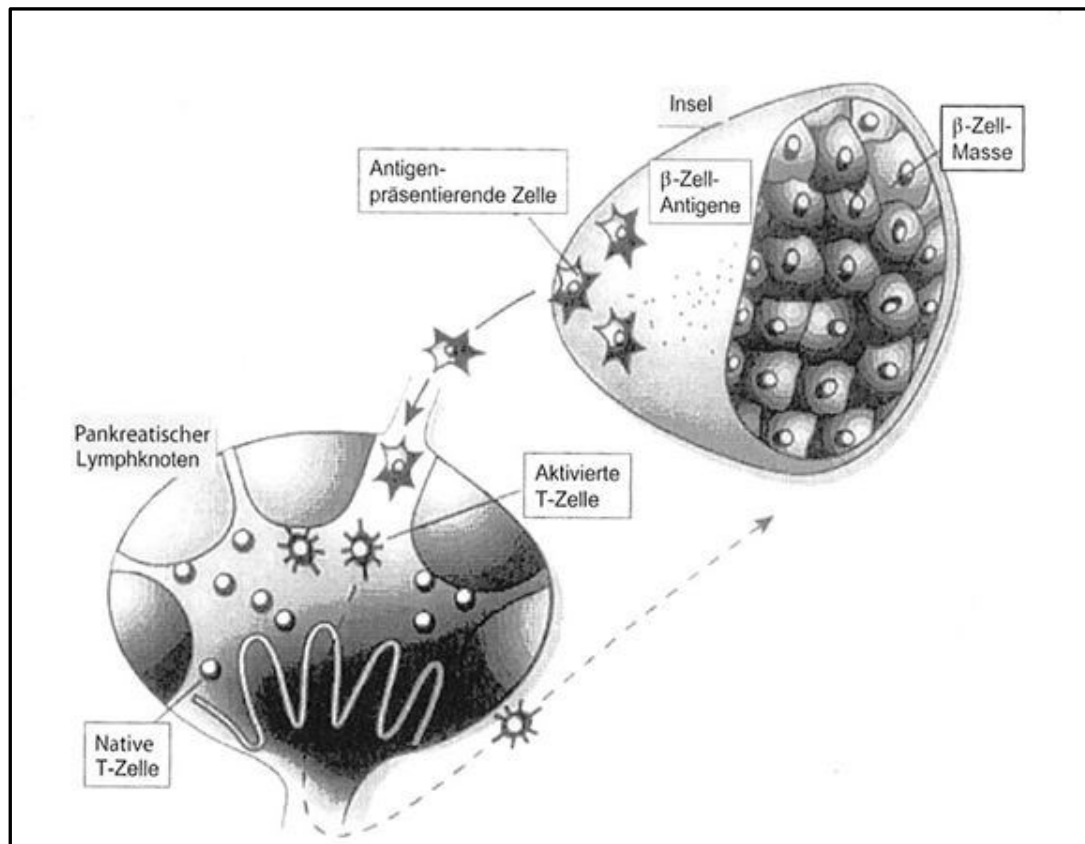


Abb. 3: Schematische Darstellung der Hypothese zur Initiation des Typ-1-Diabetes.[modifiziert nach (2)]

Native T-Zellen, die durch das Blut und die lymphatischen Organe zirkulieren, erhalten in den pankreatischen Lymphknoten Kontakt zu antigenpräsentierenden Zellen, auf deren Oberfläche sich MHC- Moleküle mit Antigenen, die in  $\beta$ -Zellen gebildet worden sind, befinden. Die MHC/ $\beta$ - Zellkomplexe werden von den T-Zellsubfraktionen erkannt, aktiviert und gelangen ins Pankreasgewebe, wo das ursprüngliche Antigen von ihnen wiedererkannt wird. Es kommt zur Reaktivierung und schließlich verbleiben diese Zellkomplexe im Gewebe (2).

## Hypothese nach Mathis

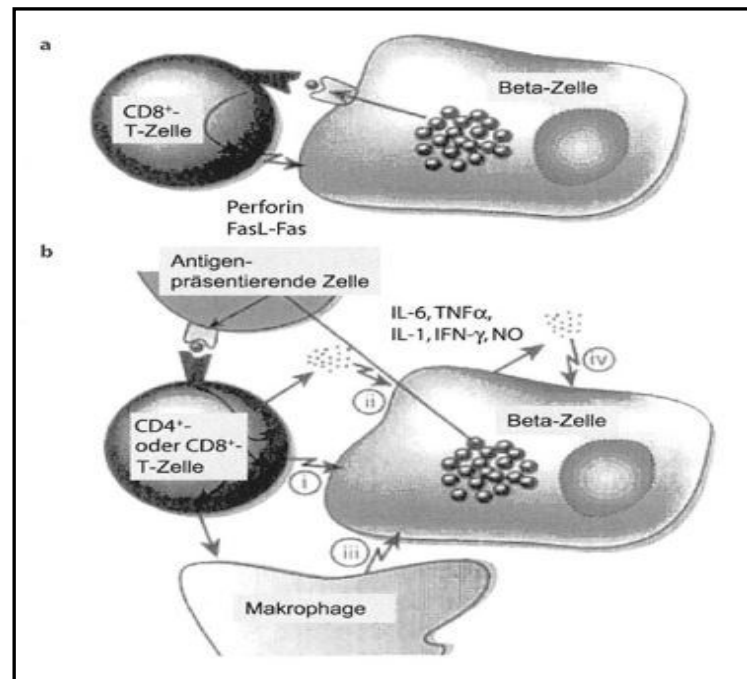


Abb. 4: Schematische Darstellung des  $\beta$ - Zelltods.[modifiziert nach (2)]

### a) Mechanismus zur Wiedererkennung

Durch die Wiedererkennung von  $\beta$ -Zellantigenen, deren Präsentation durch Klasse I-MHC- Moleküle auf der Oberfläche der  $\beta$ -Zellen erfolgt, kommt es zu einer Aktivierung der T-Zelle (CD8<sup>+</sup> Zelle). Durch Perforin oder FasL-Fas- Signalwege wird ein direkter Zell-Zell- Kontakt ermöglicht und die  $\beta$ - Zelle wird abgetötet (2).

### b) Mechanismus zur Aktivierung

Die T-Zelle (CD4<sup>+</sup> oder CD8<sup>+</sup>) registriert  $\beta$ -Zellantigene, die indirekt von antigenpräsentierenden Zellen zur Verfügung gestellt werden. Die daraus entstehende Aktivierung der T-Zellen führt zum Absterben der  $\beta$ -Zellen. Der Zelltod kann durch Oberflächenrezeptoren wie TNF- $\alpha$ , FasL/Fas oder TNF-R, Zytokine, Aktivierung der Makrophagen und  $\beta$ -Zelle sowie durch Stimulation der Zelltodmediatoren der  $\beta$ -Zelle induziert werden (2).

## Akzelerationshypothese nach Wilkin

Wilkin geht davon aus, dass Typ-1- und Typ-2-Diabetes sich lediglich in der unterschiedlichen Rate an  $\beta$ -Zellverlusten und den dafür verantwortlichen Akzeleratoren unterscheiden (11).

Die Akzeleratorhypothese beschreibt 3 Akzeleratoren. Den ersten Akzelerator stellt eine intrinsisch hohe Rate an  $\beta$ -Zellapoptose dar, welcher notwendig ist, aber alleine nicht ausreicht, um einen Diabetes zu verursachen.

Der zweite Akzelerator ist die Insulinresistenz. Sie ergibt sich aus Gewichtszunahme und Bewegungsmangel und dem damit verbundenen Anstieg der  $\beta$ -Zellapoptose und begründet damit die steigende Inzidenz. Eine geringe Untergruppe von Patienten mit genetischer Prädisposition, die intrinsische Läsionen und Insulinresistenz aufweisen, entwickelt eine  $\beta$ -Zell- Autoimmunität, den dritten Akzelerator (11). Alle drei Akzeleratoren führen nur verbunden mit einer Gewichtszunahme zur Manifestation eines Diabetes, was wiederum die Zunahme der Inzidenz in den Industrieländern erklären dürfte (10,11).

## Hygienehypothese

Diese Hypothese besagt, dass Kinder, die unter höheren Hygienestandards aufwachsen, ein größeres Risiko für T1D aufweisen, da sie weniger Keimen ausgesetzt sind und somit weniger Infekte entwickeln und ihr Immunsystem nicht schon früh strapaziert wird. Eine pathogenreichere Umgebung hat demnach eher einen protektiven Effekt auf die Krankheitsentstehung (6).

### **1.2.3. Prädiktion**

Beim T1D handelt es sich um eine chronische, immunvermittelte Krankheit, welche schubweise verläuft. Im Vordergrund steht die Zerstörung der  $\beta$ -Zellen in den Langerhans-Inseln des Pankreas. Symptomatisch wird die Erkrankung erst, wenn circa 80-90 % der insulinproduzierenden Zellen zerstört sind. Mit dem Begriff „prädiabetisches Stadium“ ist der Zeitraum zwischen dem Beginn des Autoimmunprozesses und der Diabetesmanifestation gemeint (2).

Für die Diagnostik dieses Stadiums werden Autoantikörper herangezogen, die mit spezifischen Inselzellkörpern reagieren (2,7,8).

Dazu gehören:

- Inselzellantikörper (ICA)
- Insulinautoantikörper (IAA)
- Antikörper gegen Glutamatdecarboxylase (GAD)
- Antikörper gegen Tyrosinphosphatase IA-2 und IA-2 $\beta$

Der Nachweis dieser Antikörper erfolgt mittels sensitiven Radioimmunoassays (7). Es wird angenommen, dass sie relativ präzise Messgrößen für das Vorhandensein einer Inselzellautoimmunität sind, für die  $\beta$ -Zellzerstörung sind die Antikörper aber nicht verantwortlich (2,7,8).

#### Inselzellantikörper (ICA)

Inselzellantikörper richten sich gegen alle 4 Zelltypen ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ -,  $\epsilon$ - Zellen) der Langerhans-Inseln und zählen zur IgG-Klasse (2). Sie sind oft bei Diabetikern nachzuweisen, welche zusätzlich noch an einer anderen zweiten Autoimmunerkrankung leiden. Jedoch finden sich nur bei etwa 50 bis 70 % aller neudiagnostizierten Typ-1-Diabetiker Inselzellantikörper, allerdings hängt deren Nachweis auch vom Alter ab. So sind bei 15 Jährigen oft über 70 % nachweisbar, bei über 30 Jährigen liegt der Prozentsatz deutlich niedriger (etwa 20 %) (2).

In der Normalbevölkerung liegt die Prävalenz bei 0,1-0,3 %. Die ICA verschwinden bei vielen Patienten wieder (2).

Die Barts Windsor Family Studie zeigt, dass sich das Risiko, an einem T1D zu erkranken, bei Verwandten ersten Grades mit hohen ICA-Spiegeln erhöht (2).

#### Insulinautoantikörper (IAA)

Insulinautoantikörper können schon vor der ersten Insulingabe nachgewiesen werden. Sie richten sich gegen das körpereigene Insulin und sind streng altersabhängig. IAA spielen bei der Diabetesdiagnostik im Kindesalter eine große Rolle, denn nahezu 100 % der Kinder unter 5 Jahren weisen diese Autoantikörper

auf (2,8). Bei Erwachsenen über dem 30. Lebensjahr besitzen nur noch 20 % IAA (2).

### Antikörper gegen Glutamatdecarboxylase (GAD)

Das Enzym Glutamatdecarboxylase ist eines der häufigsten Autoantigene bei PatientInnen mit T1D. GAD- Antikörper können zum Manifestationszeitpunkt bei ca. 70 bis 90 % der PatientInnen festgestellt werden (2,8,12). Vandewalle et al. hat ein gehäuftes Vorkommen von GAD-Antikörpern bei Erwachsenen mit T1D unter dem 40. Lebensjahr beobachtet (8). Sabbah et al. spricht zwar von einem verstärkten Auftreten von GADA bei Jugendlichen, jedoch weisen Erwachsene die höchsten Konzentrationen von GAD-Antikörpern auf (8).

### Antikörper gegen Tyrosinphosphatase IA-2 und IA -2 $\beta$

IA-2 Antikörper können häufig bei Kindern festgestellt werden. Der Nachweis dieser Antikörper deutet möglicherweise auf eine schnellere Krankheitsprogression hin (2,8).

Die folgende Abbildung zeigt die Progression des Krankheitsprozesses bei T1D (13).

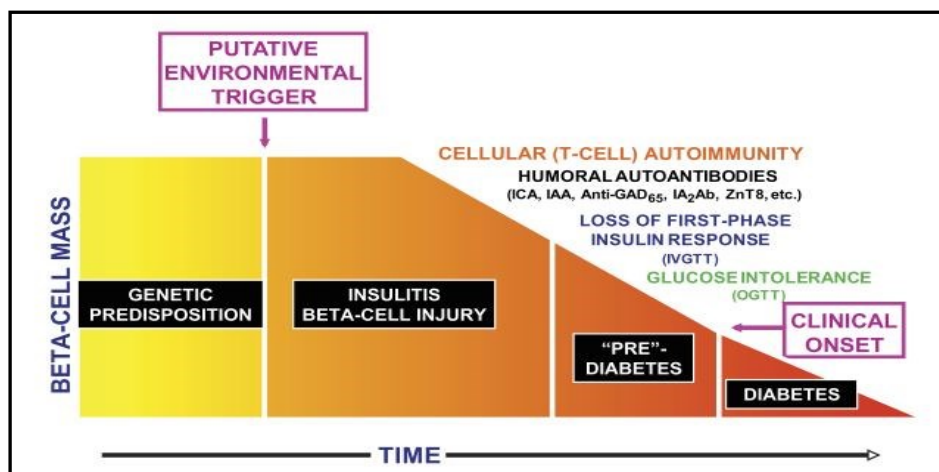


Abb. 5: Progression des Krankheitsprozesses von Typ-1- Diabetes. [modifiziert nach (13)]

#### 1.2.4. Inzidenz

Die Inzidenz des T1D nimmt weltweit stark zu. Der durchschnittliche Anstieg der neu entdeckten Krankheitsfälle liegt bei 2,5 bis 3 % pro Jahr (1,14). Jedoch variieren diese in den unterschiedlichen Altersgruppen und Ländern (1,14).

So weisen Finnland und Sardinien die höchsten Zahlen auf, während China das Land mit der geringsten Inzidenzrate ist (2,7,14,15). Doch gibt es nicht nur zwischen verschiedenen Ländern Unterschiede, auch innerhalb einzelner Länder variiert die Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr, wie am Beispiel Italien sichtbar wird (Lombardei 12/100.000; Sardinien 30/100.000) (2).

Die EURODIAB Studie zeigt, dass es im Zeitraum von 1989 bis 2003 einen deutlichen Anstieg der Inzidenz in Europa zwischen 0,6 und 9,3 % gegeben hat. Der jährliche Anstieg der Neuerkrankungen lag bei 3,9 % (1). Im Jahr 2005 wurde die Zahl der Neuerkrankten in Europa auf 15.000 geschätzt, den höchsten Anstieg verzeichnen Zentral- und Osteuropa (1).

Man hat erkannt, dass die Anzahl der Neuerkrankungen besonders in den jüngeren Altersgruppen, vor allem bei den 0 bis 4 Jährigen, ansteigt. Bis 2020 soll sich die Zahl der Fälle bei europäischen Kindern unter 5 Jahren verdoppeln. In höheren Altersgruppen ist die Rate am geringsten (1,14).

Laut der EURODIAB-Studie lag im Jahr 2005 die Inzidenzrate bei 0 bis 4 Jährigen bei 24 %, im Alter zwischen 5 und 9 Jahren bei 35 % und bei den 10 bis 14 Jährigen erkrankten 41 % an T1D (1). Auffällig ist, dass bei den 10 bis 14 Jährigen die Buben häufiger an T1D erkranken als gleichaltrige Mädchen, wie in der nachfolgenden Abbildung zu erkennen ist (1). Jedoch sind nach Patterson et al. bei Mädchen im Alter zwischen 5 und 9 Jahren höhere Inzidenzraten zu beobachten als bei Buben (1).

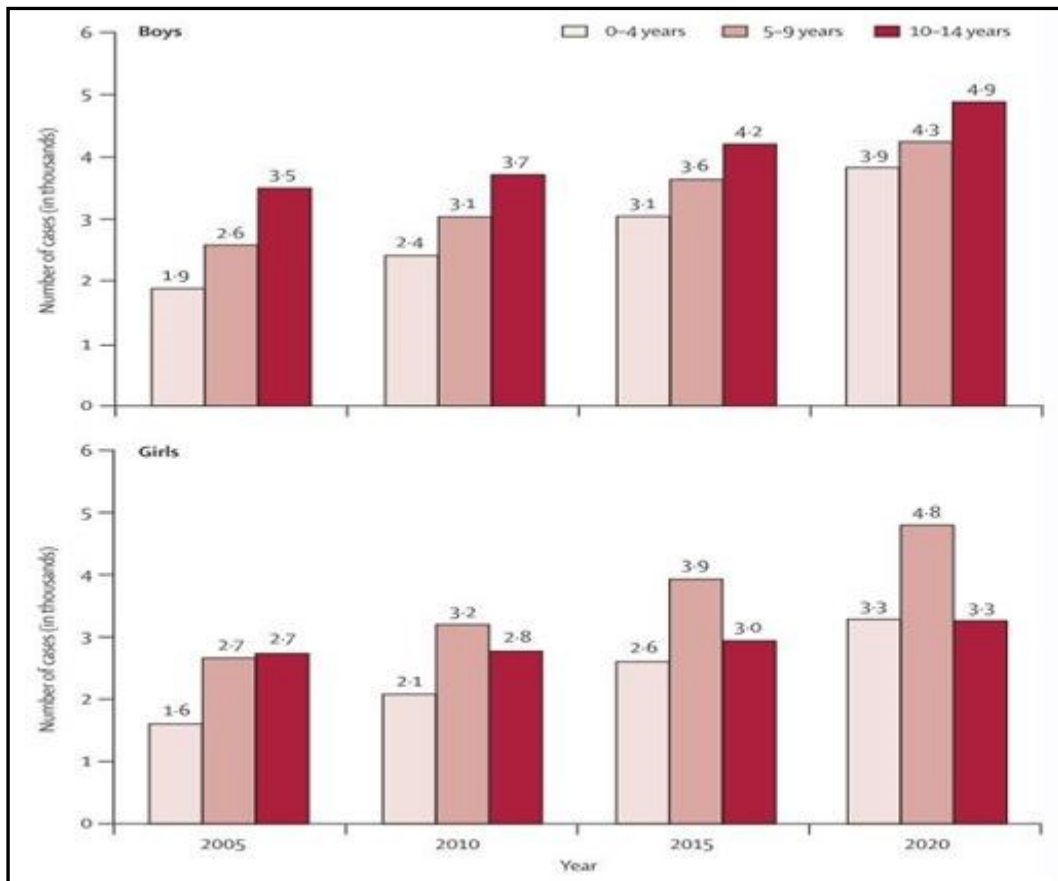


Abb. 6: Geschätzte und vorhersagbare Zahl an Typ-1-Diabetesneuerkrankungen. Vorhersagbare Zahl der Neuerkrankungen in Europa (Weißrussland, Russland, Ukraine, Moldawien, Albanien sind nicht berücksichtigt) [modifiziert nach (1)]

### 1.2.5. Typ-1-Diabetes und assoziierte Autoimmunerkrankungen

T1D ist öfters auch mit anderen Autoimmunerkrankungen vergesellschaftet (16). Die Hashimoto-Thyreoiditis und die Zöliakie stellen die beiden häufigsten assoziierten Autoimmunerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen mit T1D dar. In seltenen Fällen ist auch ein Nachweis von Antikörpern gegen die Nebenniere (Morbus Addison) oder die Parietalzellen der Magenschleimhaut möglich (16). Die Assoziation zwischen T1D und den genannten Autoimmunerkrankungen dürfte wahrscheinlich auf einem gemeinsamen genetischen Hintergrund in Kombination mit bestimmten Triggerfaktoren beruhen (16).

## Typ-1-Diabetes und Schilddrüsenerkrankungen

Hier sind zwei verschiedene Formen von Schilddrüsenerkrankungen zu nennen (16):

- Hashimoto-Thyreoiditis

Meist treten bei dieser Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen mit T1D keine Symptome auf. Eine Hashimoto-Thyreoiditis kann aber auch zu Wachstumsstörungen und Störungen in der Pubertätsentwicklung führen. Am Beginn der Erkrankung steht manchmal eine Hyperthyreose, die sich später aber immer zu einer Hypothyreose entwickelt (16).

- Morbus Basedow

Der Morbus Basedow ist immer durch eine Hyperthyreose gekennzeichnet. Diese Erkrankung kommt bei Kindern und Jugendlichen mit T1D mit einer Prävalenz von 0,5 bis 7 % aber eher selten vor (16).

Das Screening auf assoziierte Schilddrüsenerkrankungen erfolgt bei Diabetes-Erstmanifestation und wird im weiteren Verlauf alle 2 Jahre wiederholt. Gescreent wird mittels bTSH, fT3, fT4, TPO- und TG- Antikörpern (16).

## Typ-1-Diabetes und Zöliakie

In Österreich liegt die Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen mit T1D bei 2,9 %. Die HLA-Marker B8 und DR3 lassen sich bei beiden Erkrankungen nachweisen (16). Bei PatientInnen mit T1D verläuft die Zöliakie oft asymptomatisch. Unbehandelt kann es bei dieser Erkrankung im Kindesalter aber zu Anämie, Wachstumsstörungen und Störungen der Pubertätsentwicklung kommen (16).

Die PatientInnen werden ebenfalls bei Diabetes-Erstmanifestation, in den darauffolgenden 5 Jahren jährlich, später alle 2 Jahre auf zöliakiespezifische Antikörper getestet. Bei einem positiven Screeningbefund muss als nächster Schritt eine Gastroskopie mit Duodenalbiopsie erfolgen (16).

### **1.3. Vitamin D (Calcitriol, Calciferol)**

#### **1.3.1. Definition und Vorkommen**

Vitamin D ist ein Hormon, das endogen von der Haut durch eine Reaktion von Sonnenlicht mit 7-Dehydrocholesterol produziert, beziehungsweise exogen über die Nahrung aufgenommen wird (17–19).

##### Sonnenlichtexposition

Vitamin D wird von der Haut nach Sonnenlichtexposition gebildet. Eine genaue Definition über die empfohlene Expositionsdauer erweist sich jedoch als schwierig, da dies stark von Umwelteinflüssen wie Luftverschmutzung, Wetterbedingungen, Jahreszeiten und den geographischen Breitengraden abhängig ist (20). Es wird jedoch angenommen, dass 15 bis 30 Minuten täglich für eine ausreichende Vitamin D Bildung genügen (21). Im Winter findet man niedrigere Vitamin D Konzentrationen im Serum als im Sommer (22). Weiters wird die Vitamin D Synthese von der Pigmentierung der Haut beeinflusst. Menschen mit dunkler Hautfarbe neigen eher dazu, niedrige Vitamin D Spiegel zu haben (17,20,23).

##### Nahrungsaufnahme

Vitamin D kann auch über die Nahrung aufgenommen werden, jedoch spielt dies nur eine untergeordnete Rolle (18,21). Man findet Vitamin D in Pilzen, Eiern, Milchprodukten, aber vor allem in fettigem Fisch und Lebertran (18,20,21). In manchen Ländern werden Nahrungsmittel wie Milch oder Orangensaft mit Vitamin D angereichert. Übergewichtige Menschen zeigen niedrigere Vitamin D Konzentrationen im Plasma. Dies lässt sich damit erklären, dass das lipophile Vitamin D im Fettgewebe abgelagert wird. Auch die Malabsorption von Fett kann zu einem Vitamin D Mangel führen. Bestimmte Medikamente wie Antiepileptika oder Glukokortikoide können ebenfalls den Vitamin D Metabolismus verändern (23). Muttermilch enthält nur geringe Mengen an Vitamin D (circa 22 IU/l) (17).

### 1.3.2. Vitamin D Stoffwechsel

Die D-Vitamine (Calciferole) leiten sich von der Gruppe der Steroidhormone ab (24,25). Vitamin D kommt vor allem in zwei Formen vor: Vitamin D<sub>3</sub> (Cholecalciferol), dessen Produktion in der Haut abläuft und in Nahrungsmitteln wie Fisch vorkommt, und Vitamin D<sub>2</sub> (Ergocalciferol), eine pflanzliche Form, die in Pilzen zu finden ist. Diese zwei Formen unterscheiden sich in ihrer biologischen Aktivität nur gering (21). Vitamin D<sub>2</sub> und Vitamin D<sub>3</sub> werden aus den Provitaminen Ergosterol bzw. 7-Dehydrocholesterin erzeugt. In der Haut kommt es durch UV-Strahlung zur Spaltung des B- Rings des Steranskeletts (24,25).

7-Dehydrocholesterin findet man praktisch in allen Geweben und kann im Gegensatz zu Ergosterol im Organismus erzeugt werden (24).

Zur Synthese der aktiven Form des Vitamin D<sub>3</sub> bedarf es einer ausreichenden UVB-Exposition der Haut (24).

Die Überführung in die physiologisch aktive Form verläuft wie folgt:

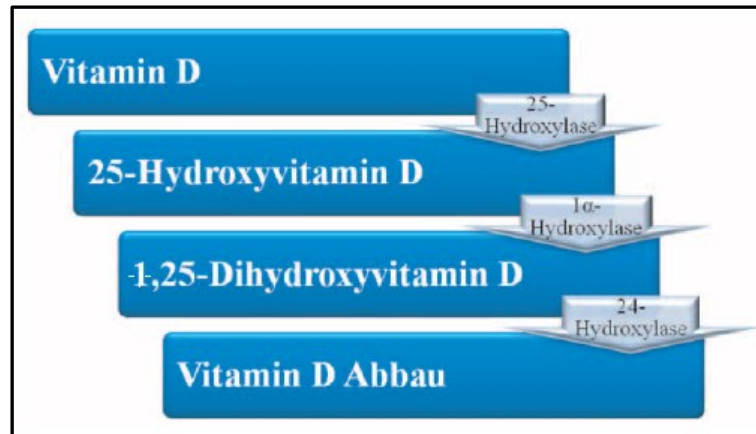


Abb. 7: Vitamin D- Stoffwechsel [modifiziert nach (21)]

Zuerst erfolgt in der Leber die Umwandlung von Vitamin D in 25-Hydroxyvitamin D durch das Enzym 25-Hydroxylase. Schließlich wird das 25-Hydroxyvitamin D in der Niere durch die 1 $\alpha$ -Hydroxylase zum aktiven 1,25-Dihydroxyvitamin D. Beeinflusst wird dieser Vorgang durch den Calcium- und Phosphatspiegel im Blut, aber auch Parathormon kann die 1- $\alpha$ -Hydroxylase induzieren (21,25,26).

Studien zeigen, dass nicht nur in der Niere sondern auch in vielen extrarenalen Geweben das Enzym 1- $\alpha$ -Hydroxylase synthetisiert wird und somit auch dort 1,25-Dihydroxyvitamin D hergestellt werden kann. Das im Serum zirkulierende 25-Hydroxyvitamin D gilt als ausschlaggebend für diese lokale Bildung (21). Der Abbau der Vitamin D Metabolite erfolgt über das Enzym 24-Hydroxylase. Dies führt zur Entstehung von inaktiven Vitamin D Formen, die dann über die Niere ausgeschieden werden (21).

### **1.3.3. Wirkungen von Vitamin D (1,25-Dihydroxyvitamin D)**

Über intrazelluläre Rezeptoren entfaltet das lipophile Hormon Vitamin D im Darm, in den Knochen und in den Nieren seine Wirkung (25).

#### Wirkung auf den Darm

Vitamin D ruft in den Mukosazellen die Bildung eines calciumbindenden Proteins hervor und unterstützt vermutlich so die enterale Calcium- Resorption. Auch die Phosphataufnahme im Darm wird gefördert (25).

#### Wirkung auf die Knochen

Durch die begünstigte Bildung von Hydroxylapatitkristallen und die Stimulation der Osteoblasten kommt es zu einer verstärkten Mineralsierung der Knochen (25).

#### Wirkung auf die Nieren

In den Nieren bewirkt Vitamin D eine gesteigerte Rückresorption von Calcium und Phosphat (25).

#### Wirkung auf das Immunsystem

Studien zeigen, dass 1,25-Dihydroxyvitamin D direkt die T-Zellantworten beeinflusst, indem es die Produktion von Th1-, Th9- und Th17- Zytokinen senkt und die Th2 Zytokin -Sekretion steigert (27). Zudem hat Vitamin D einen Einfluss auf die Reifung und Differenzierung bestimmter Immunzellen und deren Zytokinproduktion (25).

### Wirkung auf Sexualität und Fertilität

Vitamin D wird auch eine Rolle in der menschlichen Fortpflanzung zugeschrieben. Studien deuten darauf hin, dass der Vitamin D Status in der Spermatogenese von Bedeutung ist. Es wurde auch ein Zusammenhang zwischen Vitamin D Konzentration und dem Testosteronspiegel von älteren Männern beobachtet (21,28). So wurde bei übergewichtigen Männern, denen Vitamin D Präparate verabreicht wurden, ein Anstieg des Testosterons verzeichnet (28). Auch die Fertilität von Frauen dürfte von Vitamin D beeinflusst werden (28).

### Vitamin D Rezeptor

Der Vitamin D Rezeptor gehört zur Gruppe der Steroidrezeptoren und befindet sich im Zytoplasma. Nach der Bindung von 1,25-Dihydroxyvitamin D oder 25-Hydroxyvitamin D an den Rezeptor kommt es zur Heterodimerisation mit dem Retinoid X Rezeptor. Dieser Komplex wandert in den Zellkern, wo er an spezifische DNA – Regionen, sogenannte VDRE (vitamin D response elements) bindet und verschiedene Gene aktiviert oder inaktiviert (23,25).

Der Vitamin D Rezeptor wird im Großteil der Zellen des menschlichen Körpers exprimiert (21).

### 1.3.4. Vitamin D Mangel versus Hypervitaminose

Generell wird zur Bestimmung des Vitamin D Status das 25-Hydroxyvitamin D verwendet, da es im Vergleich zum 1,25-Dihydroxyvitamin D im Serum höher konzentriert vorkommt und eine längere Halbwertszeit besitzt (21).

Die folgende Abbildung zeigt die Klassifikation des Vitamin D Status bei Erwachsenen:

Status	25-Hydroxyvitamin D
Vitamin-D-Defizienz	< 20 ng/ml
Vitamin-D-Insuffizienz	21–29 ng/mL
Vitamin-D-Suffizienz	30–100 ng/mL
Vitamin-D-Optimalwert	30–40 ng/mL
Vitamin-D-Intoxikation	> 150 ng/mL

Abb. 8: Klassifikation des Vitamin D-Status [modifiziert nach (21)]

Es gibt zwar keine klaren Richtlinien bezüglich der Vitamin D Konzentrationen, jedoch basiert die anerkannteste Definition eines normalen Vitamin D Status auf der Erkenntnis, dass Störungen des Knochenstoffwechsels erst ab Werten unter 30 ng/ml auftreten. Die optimalen Zielwerte wären Konzentrationen zwischen 30 und 40 ng/ml (21,28). Am Labor für Endokrinologie und Stoffwechsel der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz liegen die Zielwerte bei 30 bis 60 ng/ml. Von einer Vitamin D Insuffizienz spricht man bei Konzentrationen zwischen 20 und 30 ng/ml. Unter 20 ng/ml spricht man von einem Vitamin D Mangel (28).

Die Mehrheit der Allgemeinbevölkerung weist Vitamin D Spiegel (25-Hydroxyvitamin D) unter dem Zielwert von mindestens 30 ng/ml auf (28). Kinder und Jugendliche sind weltweit von Vitamin D Mangel betroffen (29).

Von einer Vitamin D Intoxikation spricht man erst bei Konzentrationen über 150 ng/ml. Ein charakteristisches Symptom dafür ist die Hyperkalziämie (21).

Eine Vitamin D Hypervitaminose kann durch Überdosierung von Vitamin D Präparaten hervorgerufen werden (24). Jedoch konnte bisher in Studien selbst bei

Dosen von 10.000 IE pro Tag über mehrere Monate keine Toxizität festgestellt werden (21). Wenn man berücksichtigt, dass alleine 10.000 bis 20.000 IE täglich in der Haut durch Sonneneinstrahlung gebildet werden, klingt dies auch plausibel. Laut internationaler Fachgesellschaften gelten aber 4000 IE täglich als sichere Dosis (21).

### **1.3.5. Supplementation von Vitamin D**

Vitamin D kann täglich, wöchentlich, sogar monatlich eingenommen werden, da der Anstieg der Vitamin D-Konzentration immer derselbe ist, am natürlichsten wäre aber die tägliche Verabreichung (21). Das Nahrungsergänzungspräparat sollte idealerweise nur Vitamin D enthalten (20). Die Menge der täglichen Dosis an Vitamin D ist noch nicht gänzlich geklärt, jedoch weiß man, dass 400 IE eindeutig zu wenig sind (23). 1000 IE pro Tag heben den Vitamin D Spiegel um etwa 10 ng/ml (21). Wie eine Studie zeigt, ist die Supplementierung von 2000 IE sicher und wird von Kindern und Jugendlichen gut toleriert (29). Ein wichtiger Faktor bei der Vitamin D Gabe, der miteinbezogen werden muss, ist das Körpergewicht. Da Vitamin D sich im Fettgewebe ablagert, benötigen übergewichtige Personen höhere Dosen (21). Eine gestörte Darmresorption und Medikamente wie Glukokortikoide und Antiepileptika können ebenfalls Einfluss auf den Therapieerfolg und den Vitamin D Metabolismus haben (21,23). Eine Überprüfung der Therapie sollte erst 3 Monate nach Behandlungsbeginn erfolgen, da erst dann ein Steady –State des 25-Hydroxyvitamin D-Spiegels eingetreten ist (21).

Generell ist eine Vitamin D Gabe indiziert bei Kindern im 1. Lebensjahr zur Rachitisprophylaxe sowie bei OsteoporosepatientInnen. Weiters empfiehlt es sich bei chronischer Niereninsuffizienz (21).

### **1.3.6. Vitamin D in der Schwangerschaft und bei gestillten Kindern**

Mütter versorgen über die Placenta bzw. über das Blut die Feten mit Vitamin D. Die Vitamin D Konzentrationen von Müttern liegen über den fetalen Werten und so passieren diese Vitamin D Metabolite die Placenta in hohen Mengen. Dies ist die einzige Quelle für Vitamin D für Feten und Neugeborene, solange sie nicht Vitamin

D durch die Nahrung aufnehmen können (17). 1,25-Dihydroxyvitamin D kann die Placenta nicht passieren, aber die Placenta ist in der Lage diese aktive Form selbst zu produzieren und dem Kind zur Verfügung zu stellen (17). Der Vitamin D Gehalt im Nabelschnurblut schwankt saisonal (17).

Generell kann gesagt werden, dass eine mütterliche Vitamin D Supplementierung somit einen positiven Einfluss auf den Vitamin D Status des Neugeborenen hat (17).

#### Vitamin D in der Schwangerschaft

In der Schwangerschaft besteht ein verstärkter Bedarf an Vitamin D. Ein Grund dafür, könnte die Menge an mütterlichem Kalzium sein, welche für das fetale Skelettwachstum benötigt wird (21). Studien zeigen, dass ein Mangel an Vitamin D ein Risikofaktor für Schwangerschaftskomplikationen, vaginale Infektionen, Frühgeburten und Kaiserschnittgeburten ist (21).

#### Vitamin D bei gestillten Kindern

Es ist bewiesen, dass Kinder, die gestillt werden und in den ersten 6 Lebensmonaten kein Vitamin D Präparat erhalten haben, niedrige Serumkonzentrationen an Vitamin D aufweisen und ein erhöhtes Risiko haben, an Rachitis zu erkranken (17). Das gilt vor allem für Kinder mit dunkler Hautfarbe und wenig Sonnenexposition (17).

### **1.3.7. Vitamin D und verschiedene Erkrankungen**

Ein niedriger Vitamin D Spiegel ist mit einem höheren Risiko für Brust- und Prostatakrebs sowie Autoimmun- und Herz-Kreislaufkrankungen assoziiert (29).

#### Vitamin D und Krebserkrankungen

Untersuchungen weisen darauf hin, dass niedrige Vitamin D Werte bei Krebspatienten die Mortalität erhöhen (21,23,28). Vitamin D wird zudem eine antikarzinogene und antiproliferative Wirkung zugeschrieben. Es ist in der Lage, das Tumorzellwachstum zu hemmen und sorgt für eine Ausdifferenzierung der Zellen. Vitamin D Metabolite begünstigen auch die Apoptose von Tumorzellen. Sie

inhibieren die Angiogenese, Metastasierung und Tumorinvasion. Die Hemmung von Entzündungsprozessen wird ebenfalls als eine Wirkung beschrieben.

Man geht auch zunehmend davon aus, dass Vitamin D die Sensitivität gegenüber einer Radio- bzw. Chemotherapie erhöht (21,23,28).

#### Vitamin D und Herz-Kreislaufkrankungen

Vitamin D Mangel wird auch mit Herz-Kreislaufkrankungen in Verbindung gebracht (23,28). In Regionen mit niedriger UVB-Einstrahlung, im Winter und an Orten mit geringerer Seehöhe sowie in Städten kommen cardiovaskuläre Erkrankungen häufiger vor. Weiters wird ein niedriger Vitamin D Spiegel mit dem metabolischen Syndrom assoziiert. Sekundärer Hyperparathyroidismus und die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems, welches durch einen Mangel an Vitamin D getriggert werden kann, scheinen primär für den Zusammenhang zwischen erhöhtem Blutdruck und Vitamin D Mangel verantwortlich zu sein (23).

Metaanalysen aus randomisierten kontrollierten Studien haben gezeigt, dass durch Vitamin D Supplementation der systolische Blutdruck um 2 bis 6 mmHg gesenkt werden kann (28). Es wurde auch nachgewiesen, dass die Proliferation glatter Muskelzellen in Gefäßen von 1,25-Dihydroxyvitamin D gehemmt wird, was wiederum zeigt, dass Vitamin D für die Gefäßelastizität und Vasodilatation von Bedeutung ist (23). Bei PatientInnen mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit wurden erniedrigte Serumkonzentrationen von Vitamin D beobachtet (23).

Anhand der LURIC-Studie, bei der 3000 PatientInnen nach einem Herzkathetereingriff untersucht wurden, wurde demonstriert, dass eine niedrige Vitamin D Konzentration einen unabhängigen Prädiktor für die cardiovaskuläre Mortalität und letale Schlaganfälle darstellt und optimale Vitamin D Werte im Serum die Mortalität bei PatientInnen mit metabolischen Syndrom verringern (23,30). Antiinflammatorische Effekte von Vitamin D wurden bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz wahrgenommen (23).

#### Vitamin D und Autoimmunerkrankungen

Ein Mangel an Vitamin D und wenig Sonnenlichteinstrahlung werden mit der steigenden Inzidenz von Autoimmunerkrankungen in Verbindung gebracht.

Studien deuten darauf hin, dass Vitamin D Supplementation eventuell vor Autoimmunerkrankungen schützt (28).

### Vitamin D und chronische Nierenerkrankungen

Vitamin Mangel kommt auch häufig bei PatientInnen mit einer chronischen Nierenerkrankung vor (28). Neben den niedrigen Werten an 25-Hydroxyvitamin D, kann auch bei Niereninsuffizienz ein signifikantes Absinken des zirkulierenden 1,25-Dihydroxyvitamin D beobachtet werden, da die Niere primär für dessen Produktion verantwortlich ist. Mehrere Studien weisen darauf hin, dass Vitamin D möglicherweise vor einer Abnahme der Nierenfunktion schützt als auch die glomeruläre Zerstörung und die Proteinurie reduziert (28). Daher wird PatientInnen mit Niereninsuffizienz eine Einnahme von Vitamin D Präparaten empfohlen (21,28).

### Vitamin D und weitere Erkrankungen

Niedrige Vitamin D Spiegel werden zusätzlich mit der Entstehung von Osteoporose, Frakturen, Schizophrenie und affektiven Störungen in Verbindung gebracht (23). Die Einnahme von Vitamin D Präparaten während der Wintermonate kann das Vorkommen von Influenza A vor allem bei Schulkindern reduzieren (22).

#### **1.3.8. Vitamin D und Typ-1-Diabetes**

Zahlreiche Studien haben sich in letzter Zeit mit dem Zusammenhang zwischen Vitamin D und der Pathogenese des T1D beschäftigt. Dabei sind mehrere Theorien entstanden (18,19,33,34 u.a.).

Einen starken Hinweis auf den Einfluss von Vitamin D auf T1D liefert ein Experiment in NOD- (non obese diabetic) Mäusen. Dabei wurde beobachtet, dass bei NOD-Mäusen, denen 1,25-Dihydroxyvitamin D in pharmakologischen Dosen verabreicht wurde, die Entstehung von T1D verhindert werden konnte. Zudem hat man entdeckt, dass NOD-Mäuse mit Vitamin D Mangel schon in einem jüngeren Alter einen T1D entwickeln als jene mit normalem Vitamin D Status (18,19).

Weiters gibt es Studien, welche den Effekt von Vitamin D Supplementation in utero bzw. in der Kindheit genauer erforschen (18). Andere wiederum beschäftigen sich mit dem Vitamin D Status und der Supplementation vor und nach der Diagnosestellung (18). Die erste Studie über die Vitamin D

Verabreichung in der Kindheit ist die EURODIAB-Studie. Diese kommt zu dem Ergebnis, dass die Gabe von Vitamin D während des ersten Lebensjahres das Risiko an T1D zu erkranken bis zu 33 % senkt (18,31). Eine Studie von Hyppönen zeigt ebenfalls eine Reduktion des Risikos für Typ-1-Diabetes durch Vitamin D Einnahme (18). Diese Studie zeigt eine starke Abnahme der Inzidenz von T1D ab einer Einnahme von 2000 IU Vitamin D täglich, wie in der unteren Abbildung dargestellt, zu erkennen ist (18).

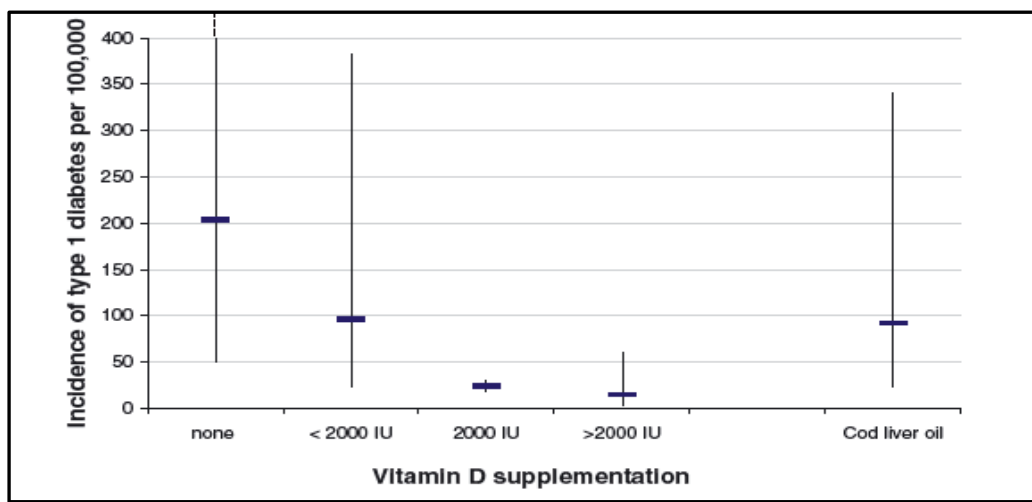


Abb. 9: Inzidenz von Typ-1-Diabetes in Bezug auf Dosis und Art der Vitamin D Supplementation [modifiziert nach (18)]

Hyppönen et al. postuliert, dass die mütterliche Einnahme von Vitamin D während der Schwangerschaft protektive Effekte auf deren Kinder hat (32). Auch die Ergebnisse einer Studie an schwangeren Frauen deuten darauf hin, dass eine niedrige Konzentration an 25-Hydroxyvitamin D bei werdenden Müttern, das Risiko für deren Nachwuchs, einen T1D zu entwickeln, erhöht (33).

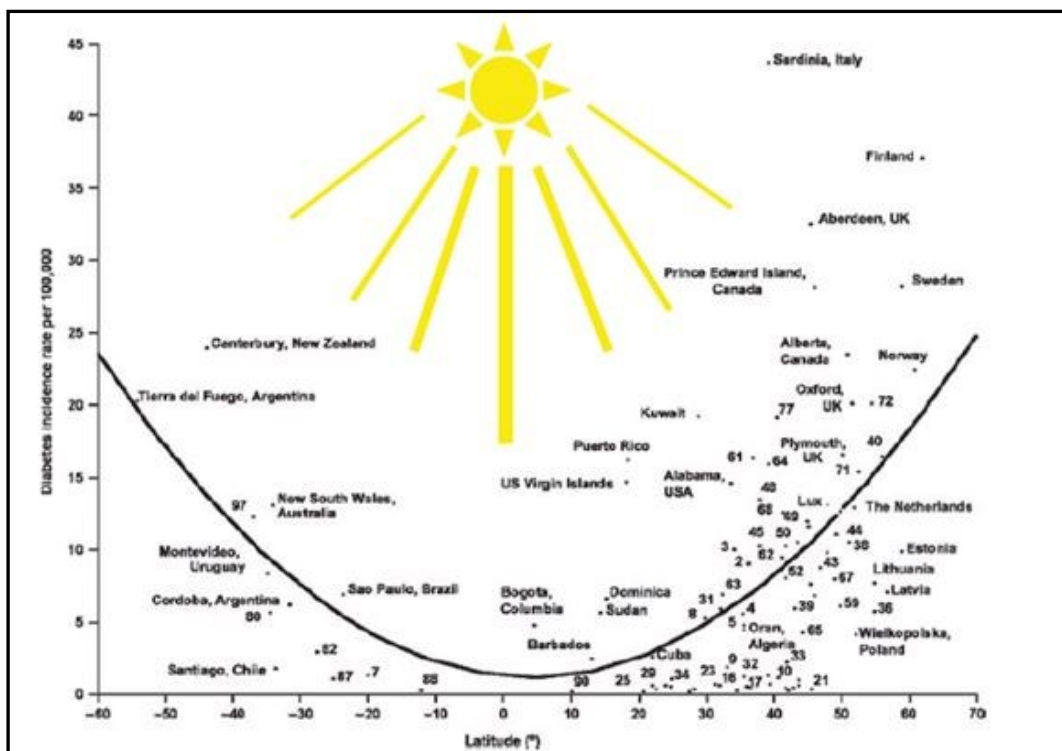
Die DAISY-Studie hat herausgefunden, dass bei Kindern mit genetischer Prädisposition oder positiven Familienanamnese für T1D, zwar Vitamin D, das mit der Nahrung aufgenommen wurde, protektive Effekte in Bezug auf Krankheitsentstehung aufweist, jedoch trifft das nicht auf Vitamin D Präparate zu (34).

Anhand einer Studie an australischen Kindern und Jugendlichen wurde veranschaulicht, dass die Vitamin D Konzentrationen bei Kindern und

Jugendlichen bei Erstmanifestation niedriger waren als bei jenen mit bereits gesicherter Diagnose (26).

Svoren et al. weist in seiner Studie bei Kindern und Jugendlichen auf eine Assoziation von niedrigen Vitamin D Werten mit mangelhaften metabolischen Kontrollen, also schlechten HbA1c-Werten hin (35,36). Mutlu et al. und Janner et al. berichten wiederum über keinen Zusammenhang zwischen HbA1c-Werten und dem Vitamin D Status bei Kindern und Jugendlichen mit T1D (35,37). Da die Inzidenz von T1D geographisch stark variiert, deutet vieles darauf hin, dass der Anstieg von Typ-1-Diabetesneuerkrankungen in Ländern mit zunehmendem Abstand zum Äquator, mit der geographisch unterschiedlich starken UVB-Einstrahlung und der damit verbundenen Vitamin D Synthese in der Haut verbunden ist (15,18). Sardinien stellt in dieser Hinsicht eine Ausnahme dar, da in diesem Land trotz starker Sonneneinstrahlung eine hohe Inzidenzrate von T1D zu beobachten ist (7,14,15).

Die Abbildung veranschaulicht die Assoziation von UVB- Einstrahlung, Vitamin D Status und Inzidenzraten von T1D in 51 Regionen weltweit.



Saisonale Unterschiede in der Sonnenlichteinstrahlung und in den damit verbundenden Vitamin D Konzentrationen werden als Faktoren in der Entwicklung eines T1D gehandelt. So gibt es die meisten Diabetesmanifestationen im Winter, die wenigsten im Sommer (15,18,38,39). Es gibt auch Hinweise dafür, dass für Menschen, die im Frühjahr bzw. in Sommermonaten zur Welt kommen, ein größeres Risiko für T1D besteht. Das würde andeuten, dass die im Winter niedrigere Sonneneinstrahlung Einfluss auf den Fetus hat (15,39). Eine andere europäische Studie findet diesbezüglich keine saisonalen Zusammenhänge (15,40).

#### Potentieller Wirkmechanismus von Vitamin D auf den Glukosestoffwechsel

Der Einfluss von Vitamin D auf die Funktion der  $\beta$ -Zellen des Pankreas dürfte darauf beruhen, dass das im Blut zirkulierende 1,25-Dihydroxyvitamin D an den Vitamin D-Rezeptor der  $\beta$ -Zellen bindet. Vitamin D könnte aber auch über die Aktivierung von 25-Hydroxyvitamin D durch das Enzym  $1\alpha$ -Hydroxylase, dass in den  $\beta$ -Zellen gebildet wird, fungieren. Vitamin D dürfte durch die Stimulation der Expression der Insulinrezeptoren bzw. durch die Aktivierung des PPAR- $\delta$  Rezeptors (peroxisome proliferator-activated receptor) die Insulinsensitivität steigern (39).

Studien zeigen, dass 1,25-Dihydroxyvitamin D direkt die T-Zellantworten beeinflusst, indem es die Produktion von Th1-, Th9- und Th17- Zytokinen senkt und die Th2-Zytokin-Sekretion steigert (27). Ein weiterer möglicher Mechanismus beruht auf dem direkten Einfluss von 1,25-Dihydroxyvitamin D auf die Barrierefunktion der  $\beta$ -Zellen. Durch deren Aufrechterhaltung, wobei das dort produzierte 1,25 Dihydroxyvitamin D beteiligt sein könnte, werden die  $\beta$ -Zellen vor Pathogenen geschützt (18).

Schlussendlich kann gesagt werden, dass viele Studien sich diesem Thema annehmen, jedoch die genaue Wirkungsweise noch nicht gänzlich geklärt ist.

## **2 PATIENTINNEN UND METHODEN**

### **2.1. PatientInnen**

In diese Studie wurden alle Kinder und Jugendlichen im Alter von 0 bis 19 Jahren mit T1D (n=141), bei denen der Vitamin D Status erhoben wurde und die an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz in Behandlung sind, eingeschlossen. Nicht berücksichtigt wurden jene PatientInnen, bei denen im Zeitraum von April 2012 bis Mai 2013 keine Untersuchung der Vitamin D Konzentration erfolgt ist.

Es wurden auch 19 Jährige mit T1D in dieser Studie berücksichtigt, da diese zum Teil auch noch an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz betreut werden.

### **2.2. Datensammlung**

Die Sammlung der Daten erfolgte ausschließlich an der endokrinologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz.

Es wurden Laborwerte aus dem Zeitraum April 2012 bis Mai 2013 elektronisch erfasst.

Die PatientInnen wurden in drei Gruppen eingeteilt:

- 1.) Jahresuntersuchung (JU)
- 2.) PatientInnen mit assoziierten Autoimmunerkrankungen (AA)
- 3.) Erstmanifestation (EM)

Diese Gruppen werden hinsichtlich signifikanter Unterschiede im Vitamin D Status analysiert.

In der ersten Gruppe (n=79) wurde der Vitamin D Status bei Kindern und Jugendlichen mit einem schon bekannten T1D im Rahmen der Jahresuntersuchung 2012/2013 bestimmt. Mit dem Begriff Jahresuntersuchung ist die alljährliche Untersuchung der PatientInnen mit T1D auf diabetische

Folgeerkrankungen und Zweiterkrankungen gemeint, bei der unter anderem auch Laborkontrollen durchgeführt werden.

In der zweiten Gruppe (n=21) wurden die Vitamin D Konzentrationen bei Kindern und Jugendlichen erhoben, bei denen neben dem T1D auch noch weitere assoziierte Autoimmunerkrankungen wie Zöliakie oder eine Autoimmunthyreoiditis vorliegen.

In der dritten Gruppe (n=41) wurde der Vitamin D Spiegel von Kindern und Jugendlichen bei Erstmanifestation des T1D untersucht.

In vier Microsoft Excel-Tabellen wurden die gesammelten Daten wie folgt kategorisiert:

ID	Identifikationsnummer
PatientIn	Vor- und Nachname
Geschlecht	Männlich/Weiblich
Geburtsdatum	dd-mm-yyyy
Erstmanifestation	dd-mm-yyyy
HbA1c- Wert	Maß für den mittleren Blutzuckerwert der letzten 6 bis 8 Wochen (mmol/mol) Normwert: 20-42 mmol/mol Zielwert: 52-58 mmol/mol
Vitamin D <sub>3</sub> (25-Hydroxyvitamin D)	(ng/ml) Zielwert: 30-60 ng/ml
1,25-Dihydroxyvitamin D	(pmol/l) Zielwert: 39-193 pmol/l
Gruppe	Jahresuntersuchung (JU) Assoziierte Autoimmunerkrankung (AA) Erstmanifestation (EM)
Nebenerkrankung	mit T1D assoziierte Autoimmunerkrankungen (Zöliakie, Autoimmunthyreoiditis) Ja/Nein

Tab. 3: Schema zur Kategorisierung der PatientInnendaten

In der Gruppe AA sind die assoziierten Autoimmunerkrankungen, wie in der nachfolgenden Tabelle ersichtlich, verteilt:

<b>Assoziierte Autoimmunerkrankung</b>	<b>Anzahl der PatientInnen</b>
Zöliakie	4
Autoimmunthyreoiditis	14
Zöliakie und Autoimmunthyreoiditis	3
Gesamt	21

Tab. 4: Verteilung der assoziierten Autoimmunerkrankungen in der Gruppe AA

Die zur Gewinnung der Laborwerte benötigte Blutabnahme erfolgte im Rahmen der Routineuntersuchung (Jahresuntersuchung bzw. bei Diabeteserstmanifestation) in der endokrinologischen Ambulanz bzw. auf der Station. Die laborchemische Auswertung wurde im Labor der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz bzw. die der Vitamin D Konzentrationen im Labor für Endokrinologie und Stoffwechsel an der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz durchgeführt.

## **2.3. Statistik**

### **2.3.1. Angewandte Verfahren**

Die deskriptive Statistik (Mittelwert, Median, Standardabweichung) wurde für sämtliche Gruppen angewandt. Zur Prüfung auf Normalverteilung wurden der Kolmogorov- Smirnov- bzw. der Shapiro- Wilk- Test verwendet. Dabei stellte sich heraus, dass die Gruppe AA nicht die gleiche Verteilung aufweist wie die Gruppen JU und EM. Zusätzlich wurde dann noch der Kruskal-Wallis Test durchgeführt, welcher bestätigte, dass nicht alle Gruppen gleich verteilt sind.

Die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) wurde für Vergleiche der Vitamin D-Werte sämtlicher Gruppen angewandt. Ebenso wurde der Post Hoc-Test nach Bonferroni für Teilgruppenvergleiche verwendet.

Die abhängige Variable war für alle angewandten Verfahren das Vitamin D<sub>3</sub> (25-Hydroxyvitamin D).

### **2.3.2. Durchgeführte Vergleiche**

Zuerst wurden die drei Hauptgruppen (JU, AA, EM) bezüglich ihrer Vitamin D Konzentrationen miteinander verglichen. Ebenso wurde ein Vergleich der Vitamin D Werte in Bezug auf Alter (0-<6 Jahre, 6-<10 Jahre, 10-19 Jahre) und Geschlecht (männlich/weiblich) durchgeführt. Auch eine mögliche Beziehung zwischen HbA1c- Wert und dem Vitamin D Spiegel wurde untersucht.

Weiters wurden die Vitamin D Mittelwerte der 13 bis 16-jährigen PatientInnen mit T1D mit den Mittelwerten einer Kontrollgruppe aus der Literatur verglichen. Diese Kontrollgruppe wird von gesunden Wiener Jugendlichen im Alter zwischen 13 und 16 Jahren gebildet (41). Zusätzlich wurde noch erhoben, wie viele von den gesamten PatientInnen, aufgeteilt in die Hauptgruppen (JU, AA, EM) und Geschlecht unter dem Zielwert von 30 ng/ml liegen.

### **2.4. Anonymisierung der Daten**

Die Anonymisierung der PatientInnendaten wurde durch die Zuordnung von Identifikationsnummern vorgenommen. Die anonymisierten Datenlisten enthalten nur PatientIn-Identifikationsnummer, Geschlecht, Gruppe, Geburtsdatum, Datum der Erstmanifestation sowie HbA1c- und Vitamin D Werte. Die den Identifikationsnummern zugehörigen Personennamen wurden getrennt in einem Microsoft Excel Dokument abgespeichert.

## **2.5. Ethikkommission**

Da für die Verwendung von PatientInnendaten in dieser Arbeit eine Stellungnahme der Ethikkommission benötigt wird, wurde ein Antrag an die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gestellt.

In einem Votum (Ek-Nr.: 25-029 ex12/13) vom 22.11.2012 teilte die Ethikkommission mit, dass es keinen Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form gibt. Die Gültigkeit dieses Votums endet mit 22.11.2013.

### 3 ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der Datenauswertung werden anhand von Diagrammen sowie mit Hilfe von Boxplots dargestellt.

Diese veranschaulichen:

1. Verteilung der Vitamin D Werte, Gruppe JU
2. Verteilung der Vitamin D Werte, Gruppe AA
3. Verteilung der Vitamin D Werte, Gruppe EM
4. Verteilung der Vitamin D Werte in den Gruppen JU, AA, EM
5. Verteilung der Vitamin D Werte in den verschiedenen Altersgruppen
6. Verteilung der Vitamin D Werte hinsichtlich des Geschlechts
7. Verteilung der Vitamin D Werte hinsichtlich des Alters in den Gruppen JU, AA, EM
8. Verteilung der Vitamin D Werte hinsichtlich des Geschlechts in den Gruppen JU, AA, EM
9. Vergleich der HbA1c- und Vitamin D Werte in den verschiedenen Altersgruppen
10. Vergleich der HbA1c- und Vitamin D Werte in den Gruppen JU, AA, EM
11. Vergleich der Vitamin D Werte der 13-16 jährigen PatientInnen mit einer Kontrollgruppe
12. Häufigkeit von Vitamin D Werten unter dem Zielwert von 30 ng/ml

Die Tabellen enthalten die Ergebnisse der deskriptiven Statistik (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum) sämtlicher Gruppen.

Vitamin D<sub>3</sub> (25-Hydroxyvitamin D) wird in dieser Arbeit als Vitamin D bezeichnet.

In dieser Studie wurde der Vitamin D Status von 141 PatientInnen mit T1D untersucht. Der durchschnittliche Vitamin D Wert lag bei 31,63 ng/ml ( $\pm 11,56$  ng/ml). Als höchster Wert wurde 66,60 ng/ml gemessen, eine Vitamin D Konzentration von 7,40 ng/ml bildete den niedrigsten Wert.

48,94 % des Grazer Kollektivs weisen einen insuffizienten Vitamin D Status auf, 51,06 % liegen über dem Zielwert von 30 ng/ml.

### 3.1. Verteilung der Vitamin D Werte in der Gruppe Jahresuntersuchung (JU)

Wie man an der folgenden Abbildung sehen kann, sind in dieser Gruppe die Werte relativ gleich verteilt und entsprechen in etwa der erwarteten Verteilung.

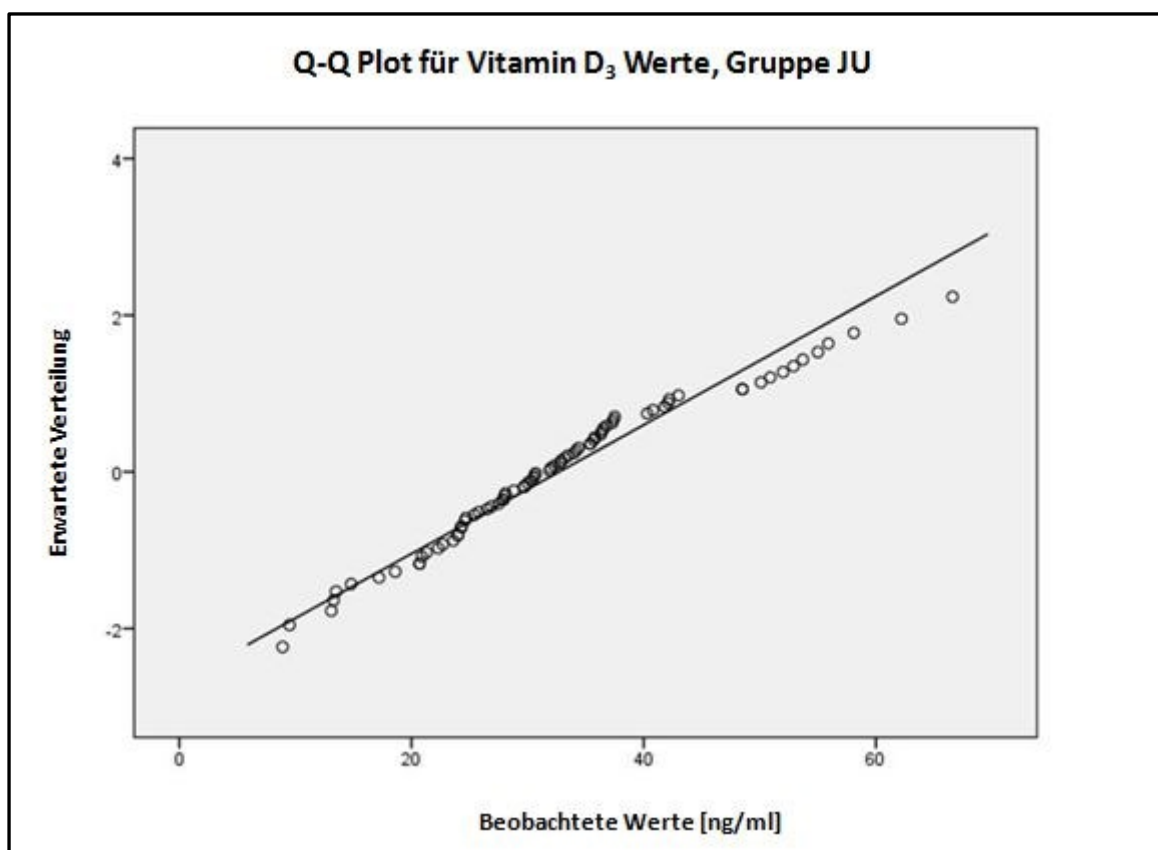


Abb. 11: Verteilung der Vitamin D Werte, Gruppe JU

### 3.2. Verteilung der Vitamin D Werte in der Gruppe mit assoziierten Autoimmunerkrankungen (AA)

Diese Gruppe weicht, wie in der nachfolgenden Graphik ersichtlich, ein wenig von der erwarteten Verteilung ab.

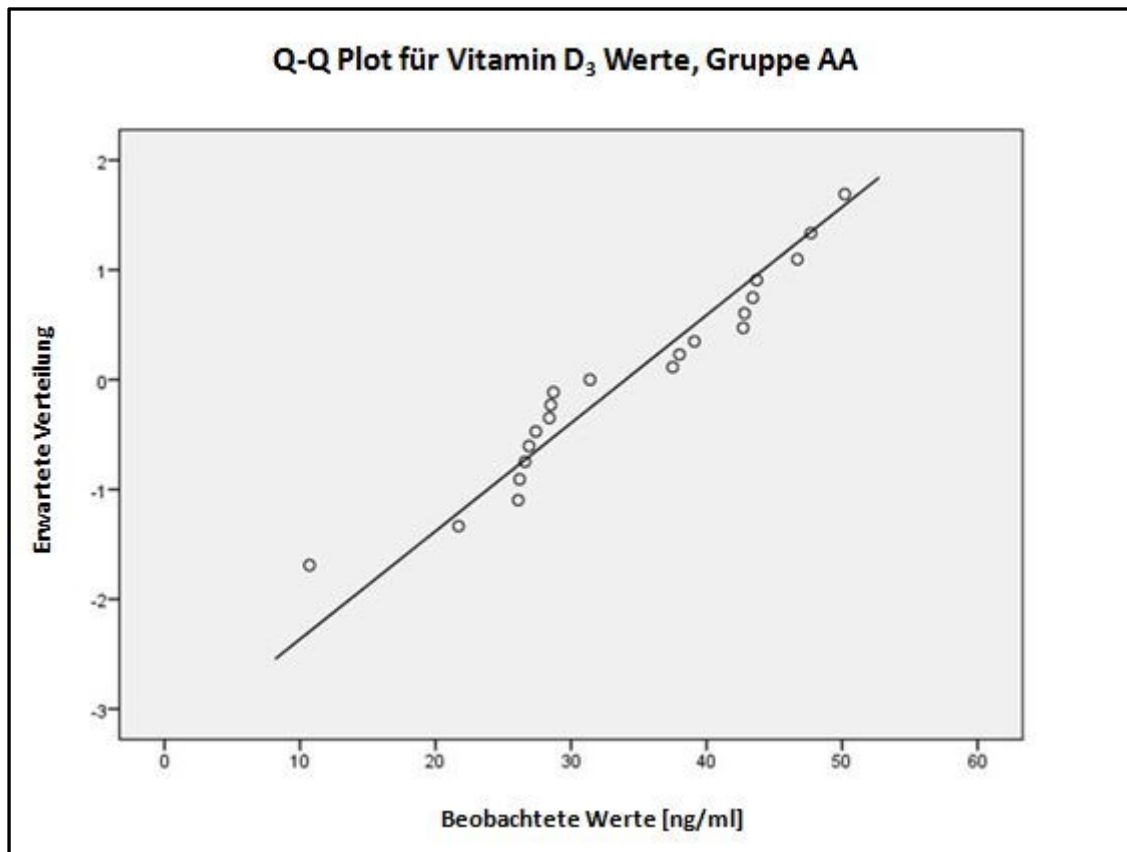


Abb. 12: Verteilung der Vitamin D Werte, Gruppe AA

### 3.3. Verteilung der Vitamin D Werte in der Gruppe Erstmanifestation (EM)

Die Verteilung der Vitamin D Werte in der Gruppe EM entspricht größtenteils der erwarteten Verteilung.

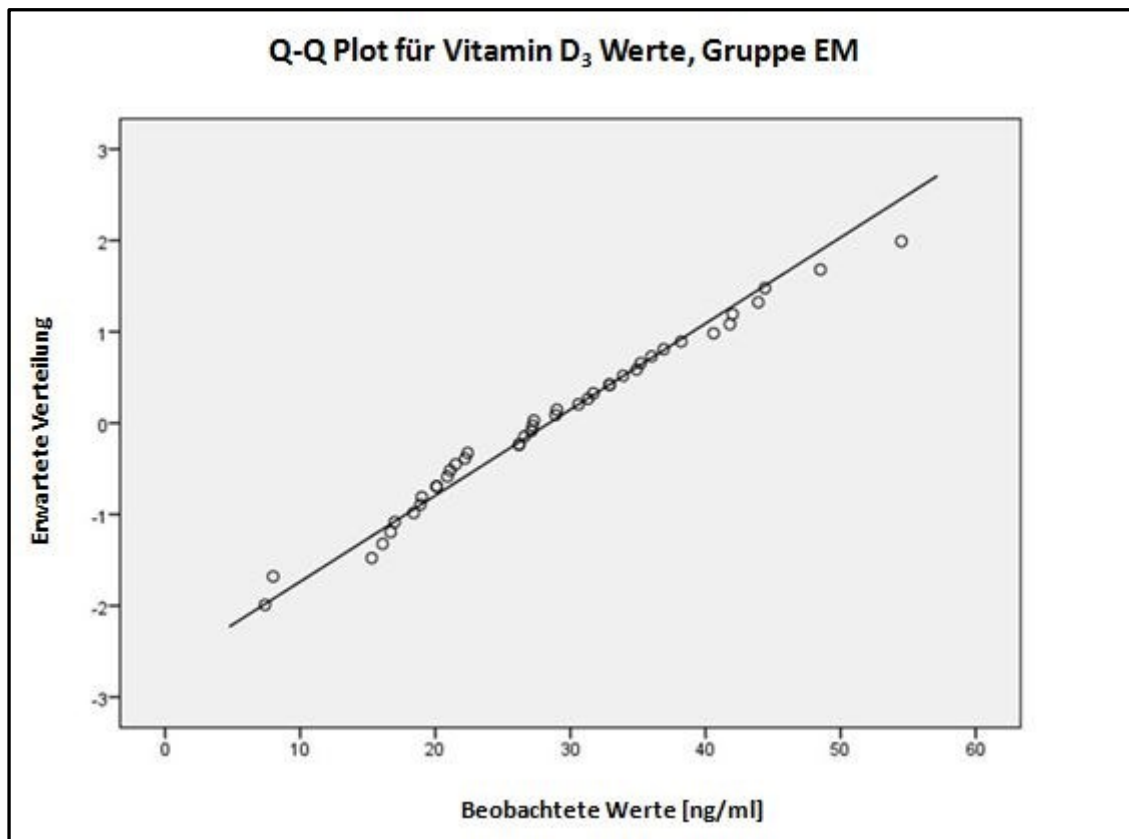


Abb. 13: Verteilung der Vitamin D Werte, Gruppe EM

### 3.4. Verteilung der Vitamin D Werte in den Gruppen JU, AA, EM

In der Gruppe der Erstmanifestationen (n=42) liegt der durchschnittliche Vitamin D Wert bei 28,42 ng/ml ( $\pm 10,61$  ng/ml). Die Gruppe der Jahresuntersuchungen (n=78) weist einen Mittelwert von 32,72 ng/ml ( $\pm 12,17$  ng/ml) auf. Bei den PatientInnen mit assoziierten Autoimmunerkrankungen beträgt der durchschnittliche Vitamin D Wert 34,02 ng/ml ( $\pm 10,16$  ng/ml). Die niedrigste Konzentration an Vitamin D findet man in der Gruppe der Erstmanifestationen (7,40 ng/ml), die höchste in der Gruppe der Jahresuntersuchungen (66,60 ng/ml). Aufgrund des Ergebnisses der Varianzanalyse ( $p=0,089$ ) kann gesagt werden, dass die Verteilung der Vitamin D Werte in den verschiedenen Hauptgruppen unterschiedlich ist.

Die folgende Tabelle beinhaltet Mittelwert, Standardabweichung, Median sowie Minimum- und Maximum-Wert der drei Gruppen.

Gruppe	N	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
EM	42	28,42	10,61	27,25	7,40	54,50
JU	78	32,72	12,17	31,3	8,90	66,60
AA	21	34,02	10,16	31,4	10,70	50,20
Total	141	31,63	11,56	30,5	7,40	66,60

Tab. 5: Vitamin D Werte in den Gruppen JU, AA, EM

In der Abbildung 14 sieht man, dass die Mehrheit der PatientInnen in der Gruppe EM unter dem Zielwert von 30 ng/ml liegt, in den Gruppen AA und JU jedoch der durchschnittliche Wert diese Schwelle übertrifft.

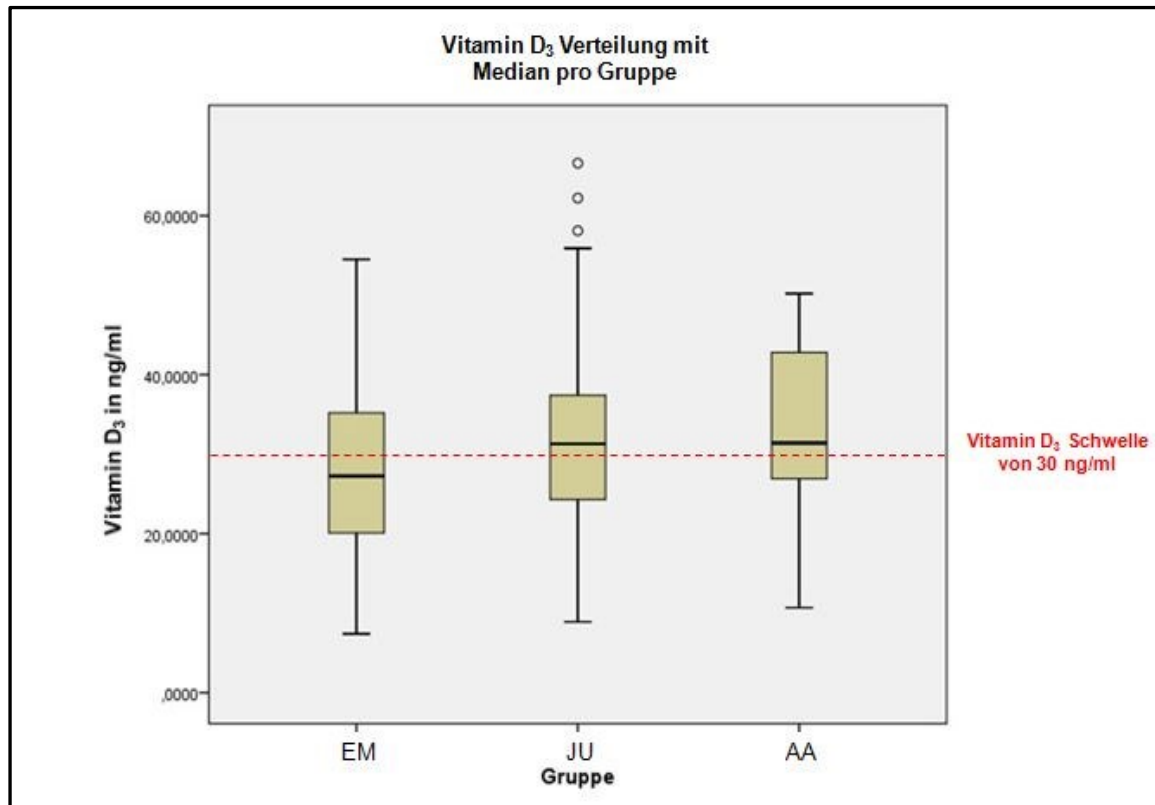


Abb. 14: Verteilung der Vitamin D Werte in den Gruppen JU, AA, EM

### 3.5. Verteilung der Vitamin D Werte in den verschiedenen Altersgruppen

- 1.) Bei den 0 bis unter 6 Jährigen ergibt sich ein durchschnittlicher Vitamin D Wert von 32,17 ng/ml ( $\pm 11,97$  ng/ml).
- 2.) Bei den PatientInnen im Alter zwischen 6 und unter 10 Jahren liegt der mittlere Vitamin D Wert bei 32,06 ng/ml ( $\pm 12,03$  ng/ml).
- 3.) Bei den 10 bis 19 Jährigen zeigt sich im Durchschnitt ein Vitamin D Wert von 30,70 ng/ml ( $\pm 10,88$  ng/ml).

Es gibt keinen signifikanten Zusammenhang ( $p=0,787$ ) zwischen dem Auftreten eines Vitamin D Mangels und dem Alter.

Altersgruppe	N	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
0-< 6	49	32,17	11,97	31,70	8,90	66,60
6-<10	43	32,06	12,03	29,70	8,00	58,10
10-19	49	30,70	10,88	30,00	7,40	62,20
<b>Total</b>	141	31,63	11,56	30,50	7,40	66,60

Tab. 6: Vitamin D Werte in den verschiedenen Altersgruppen

In allen Altersgruppen (0-<6 Jahre, 6-<10 Jahre, 10-19 Jahre) liegt der Median bei 30 ng/ml bzw. über diesem Wert.

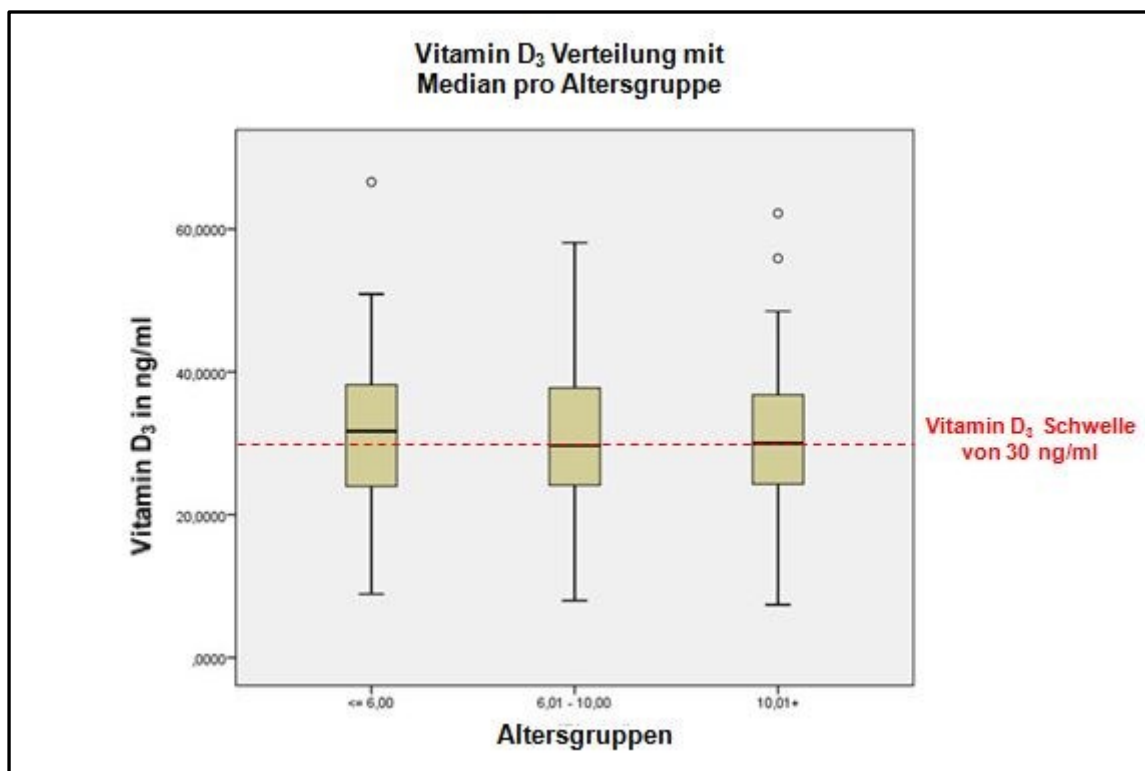


Abb. 15: Verteilung der Vitamin D Werte in den verschiedenen Altersgruppen

### 3.6. Verteilung der Vitamin D Werte hinsichtlich des Geschlechts

Die männlichen Patienten weisen einen durchschnittlichen Vitamin D Wert von 31,57 ng/ml ( $\pm 12,26$  ng/ml) auf. Die weiblichen Kinder und Jugendlichen haben einen mittleren Wert von 31,71 ng/ml ( $\pm 10,62$  ng/ml). Der höchste Wert liegt beim männlichen Geschlecht bei 66,60 ng/ml, der niedrigste bei 7,40 ng/ml. Die weiblichen Typ-1-Diabetikerinnen hatten einen Höchstwert von 62,20 ng/ml, die unterste Grenze bildet hier ein Wert vom 13,30 ng/ml. Auch in Hinblick auf das Geschlecht ist kein signifikanter Zusammenhang mit einem Vitamin D Mangel ( $p=0,946$ ) erkennbar.

Geschlecht	N	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Männlich	82	31,57	12,26	30,65	7,40	66,60
Weiblich	59	31,71	10,62	30,00	13,30	62,20
Total	141	31,63	11,56	30,50	7,40	66,60

Tab. 7: Vitamin D Werte hinsichtlich des Geschlechts

Die männlichen (n=82) und die weiblichen (n=59) Patienten unterscheiden sich, wie in der Abbildung 16 dargestellt, nur gering in ihren Median-Werten.

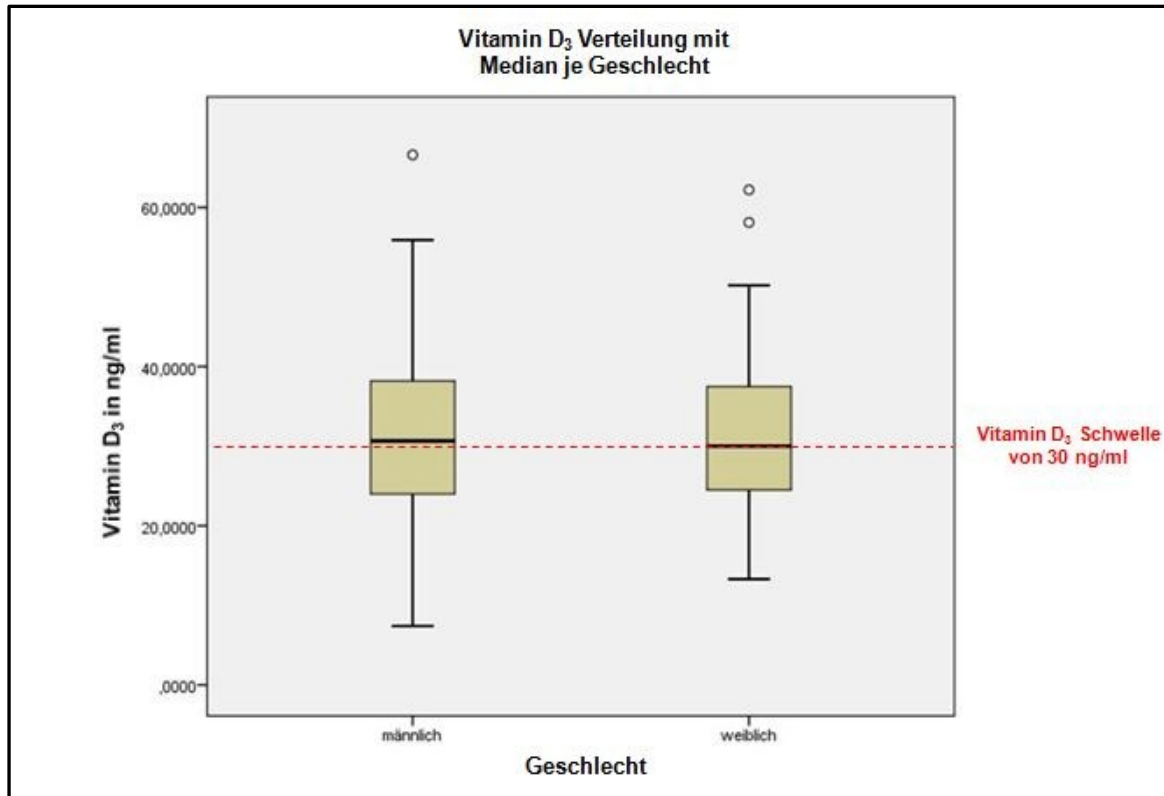


Abb. 16: Verteilung der Vitamin D Werte hinsichtlich des Geschlechts

### 3.7. Verteilung der Vitamin D Werte hinsichtlich des Alters in den Gruppen JU, AA, EM

Der durchschnittliche Wert an Vitamin D liegt bei den 0 bis unter 6 Jährigen in der Gruppe EM bei 29,43 ng/ml ( $\pm 11,42$  ng/ml), bei den 6 bis unter 10 Jährigen bei 29,63 ng/ml ( $\pm 13,08$  ng/ml) und bei den 10 bis 19 Jährigen bei 27,19 ng/ml ( $\pm 8,89$  ng/ml).

In der Gruppe der Jahresuntersuchungen weisen die 0 bis unter 6 Jährigen durchschnittliche Vitamin D Konzentrationen von 32,21 ng/ml ( $\pm 11,70$  ng/ml) auf, die 6 bis unter 10 Jährigen 33,19 ng/ml ( $\pm 13,15$  ng/ml) und die 10 bis 19 Jährigen 32,87 ng/ml ( $\pm 12,24$  ng/ml) auf.

Bei den PatientInnen mit assoziierten Autoimmunerkrankungen zwischen 0 und unter 6 Jahren beträgt der mittlere Vitamin D Wert 35,11 ng/ml ( $\pm 14,03$  ng/ml), die Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis unter 10 Jahren in dieser Gruppe haben im Durchschnitt Vitamin D Werte von 32,46 ng/ml ( $\pm 6,48$  ng/ml) und jene im Alter von 10 bis 19 Jahren von 34,67 ng/ml ( $\pm 7,33$  ng/ml).

Die nachfolgende Tabelle enthält Mittelwert, Standardabweichung, Median, sowie Minimum- und Maximum- Wert der verschiedenen Altersklassen in den drei Hauptgruppen.

Gruppe	Altersgruppe	N	Mittelwert	Standardabw.	Median	Minimum	Maximum
<b>EM</b>	0-<6	10	29,43	11,42	29,15	15,30	48,50
	6-<10	12	29,63	13,08	27,25	8,00	54,50
	10-19	20	27,19	8,89	28,00	7,40	43,90
	Total	42	28,42	10,61	27,25	7,40	54,50
<b>JU</b>	0-<6	30	32,21	11,70	31,75	8,90	66,60
	6-<10	23	33,19	13,15	30,60	13,10	58,10
	10-19	25	32,87	12,24	31,90	9,50	62,20
	Total	78	32,71	12,16	31,30	8,90	66,60
<b>AA</b>	0-<6	9	35,11	14,03	42,80	10,70	50,20
	6-<10	8	32,46	6,48	30,05	26,10	43,70
	10-19	4	34,67	7,33	33,80	28,40	42,70
	Total	21	34,01	10,15	31,40	10,70	50,20

Tab. 8: Vitamin D Werte in den verschiedenen Altersgruppen und Gruppen

Im direkten Vergleich fällt auf, dass der Median-Wert bei den 0 bis unter 6 Jährigen mit 42,80 ng/ml auffallend hoch ist, wie es auch in der folgenden Graphik gut zu erkennen ist. Alle anderen Median-Werte liegen um den Zielwert von 30 ng/ml.

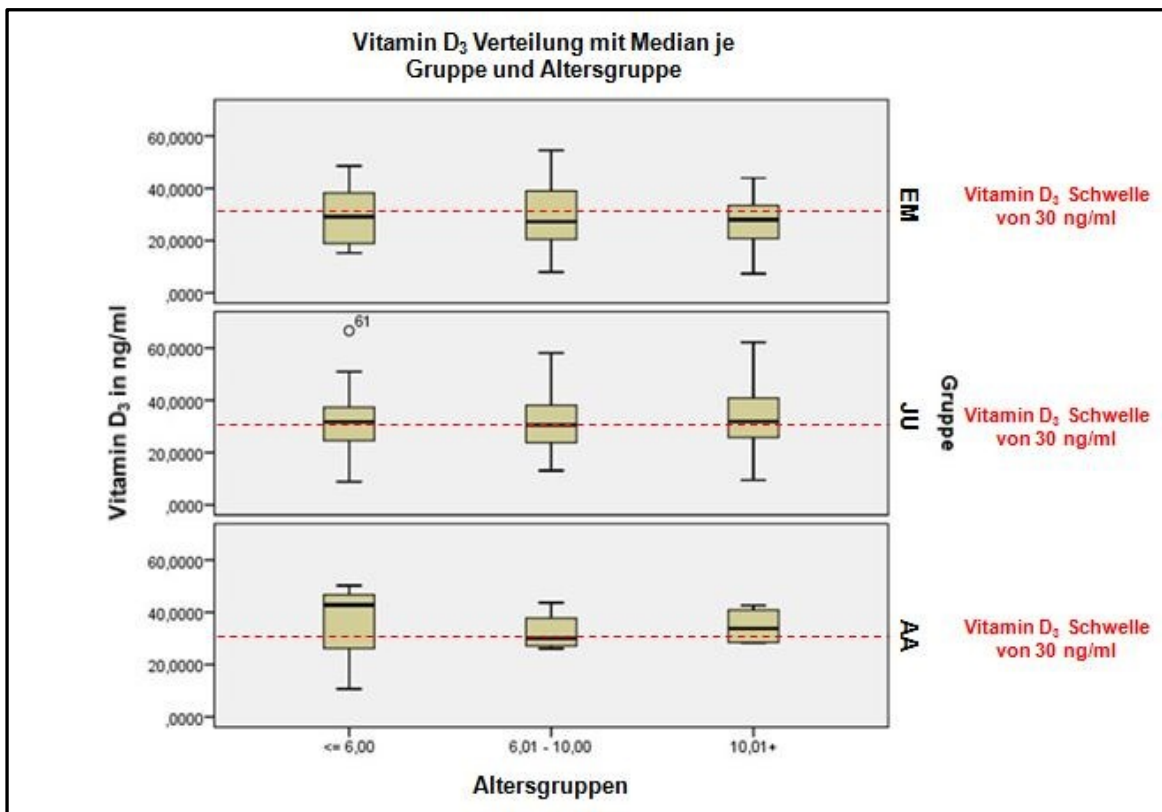


Abb. 17: Verteilung der Vitamin D Werte hinsichtlich des Alters in den Gruppen JU, AA, EM

### 3.8. Verteilung der Vitamin D Werte hinsichtlich des Geschlechts in den Gruppen JU, AA, EM

In der Gruppe der Erstmanifestationen zeigen sich hinsichtlich des Geschlechts ähnliche Werte. Die weiblichen Patientinnen (n=13) haben ein durchschnittlichen Vitamin D Wert von 28,27 ng/ml ( $\pm 11,15$  ng/ml), die männlichen Probanden (n=29) 28,48 ng/ml ( $\pm 10,56$  ng/ml).

Beim Vergleich der Geschlechter in der Gruppe der Jahresuntersuchungen haben die männlichen Kinder und Jugendlichen (n=44) mit 33,31 ng/ml ( $\pm 13,03$  ng/ml)

durchschnittlich eine höhere Vitamin D Konzentration als die weiblichen mit 31,94 ng/ml ( $\pm 11,08$  ng/ml).

In der Gruppe mit assoziierten Autoimmunerkrankungen weist das weibliche Geschlecht (n=12) mit 34,77 ng/ml ( $\pm 8,13$  ng/ml) einen höheren Mittelwert auf. Die männlichen Patienten kommen auf einen durchschnittlichen Wert von 33,01 ng/ml ( $\pm 12,84$  ng/ml).

In den Minimum- und Maximum- Werten unterscheiden sich die beiden Geschlechter in allen Gruppen jedoch voneinander wie in der nachfolgenden Tabelle zu sehen ist.

Gruppe	Geschlecht	N	Mittelwert	Standardabw.	Median	Minimum	Maximum
<b>EM</b>	männlich	29	28,48	10,56	27,30	7,40	54,50
	weiblich	13	28,27	11,15	22,40	15,30	48,50
	Total	42	28,42	10,61	27,25	7,40	54,50
<b>JU</b>	männlich	44	33,31	13,03	32,85	8,90	66,60
	weiblich	34	31,94	11,08	30,25	13,30	62,20
	Total	78	32,71	12,16	31,30	8,90	66,60
<b>AA</b>	männlich	9	33,01	12,84	31,40	10,70	47,70
	weiblich	12	34,77	8,13	33,10	26,10	50,20
	Total	21	34,01	10,15	31,40	10,70	50,20

Tab. 9: Vitamin D Werte hinsichtlich des Geschlechts in den drei Hauptgruppen

In der Abbildung 18 ist die Verteilung der Median- Werte je Gruppe und Geschlecht dargestellt. In der Gruppe EM liegt bei beiden Geschlechtern der Median unter dem Zielwert von 30 ng/ml. (Männlich: 27,30 ng/ml, Weiblich: 22,40 ng/ml). Die Medianwerte der anderen beiden Gruppen JU und AA übertreffen diese Schwelle.

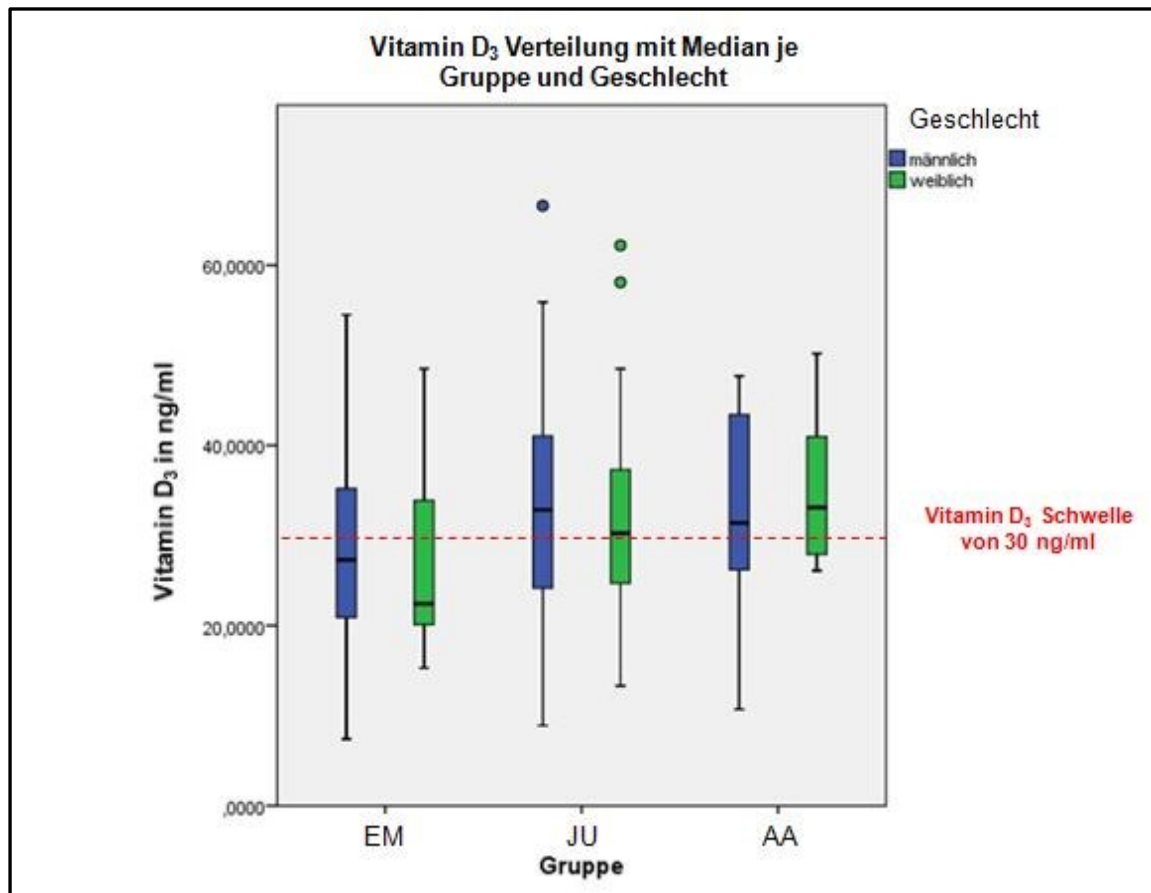


Abb. 18: Verteilung der Vitamin D Werte hinsichtlich des Geschlechts in den Gruppen JU, AA, EM

### 3.9. Vergleich der HbA1c- und des Vitamin D Werte in den verschiedenen Altersgruppen

Anhand des folgenden Streudiagramms lässt sich kein Zusammenhang zwischen HbA1c- und Vitamin D Werten in Hinblick auf das Alter feststellen. Es zeigt sich, dass hohe HbA1c-Werte nicht unbedingt mit niedrigen Vitamin D Werten einhergehen. In allen Altersgruppen liegt eine Vielzahl der HbA1c-Werte zwischen 50 und 100 mmol/mol, die Vitamin D Konzentrationen weisen in allen Altersklassen eine Bandbreite von 20 bis 60 ng/ml auf, mit der höchsten Dichte bei 30 ng/ml.

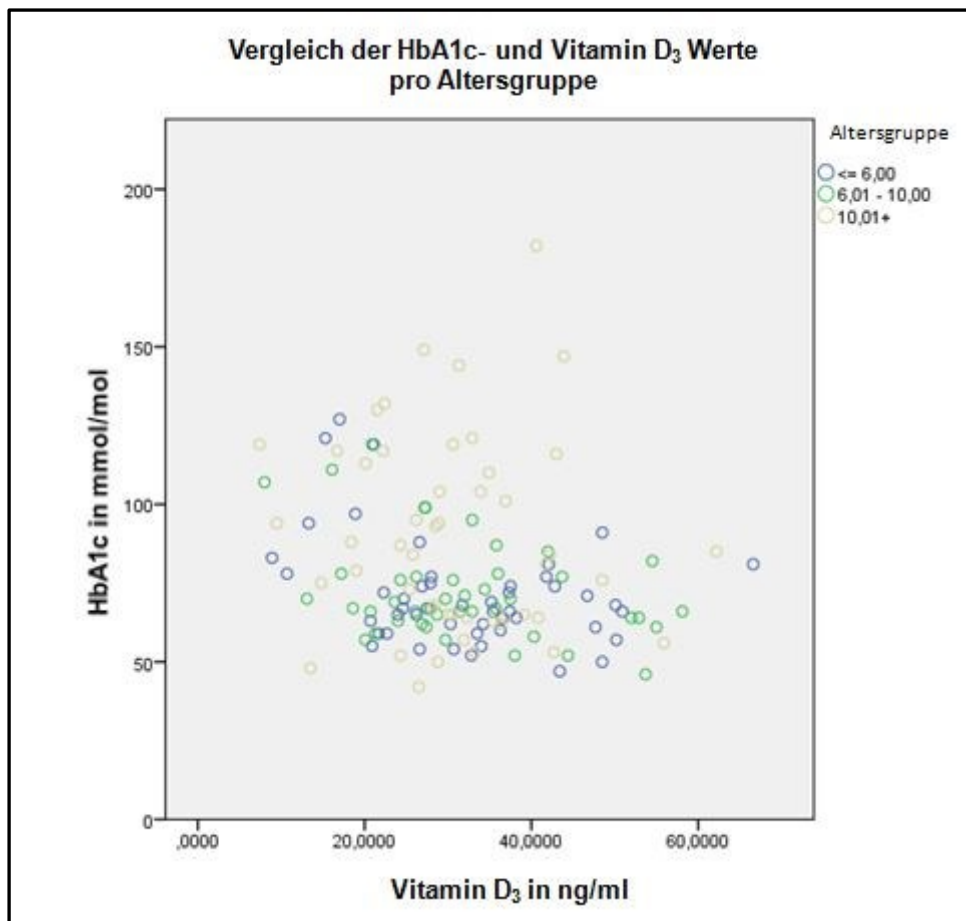


Abb. 19: Vergleich der HbA1c- und Vitamin D Werte in den verschiedenen Altersgruppen

### 3.10. Vergleich der HbA1c- und Vitamin D Werte hinsichtlich der Gruppen JU, AA, EM

Betrachtet man die Verteilung der HbA1c- und Vitamin D Werte der drei Hauptgruppen, so ist zu erkennen, dass die Gruppe der Erstmanifestation zwar höhere HbA1c- Werte aufweist, jedoch die Vitamin D Werte zwischen 20 ng/ml und 40 ng/ml verstreut sind und auch sich keine Beziehung zwischen HbA1c- Wert und Vitamin D Spiegel herleiten lässt. In den Gruppen JU und AA liegen diesbezüglich auch keine Auffälligkeiten vor.

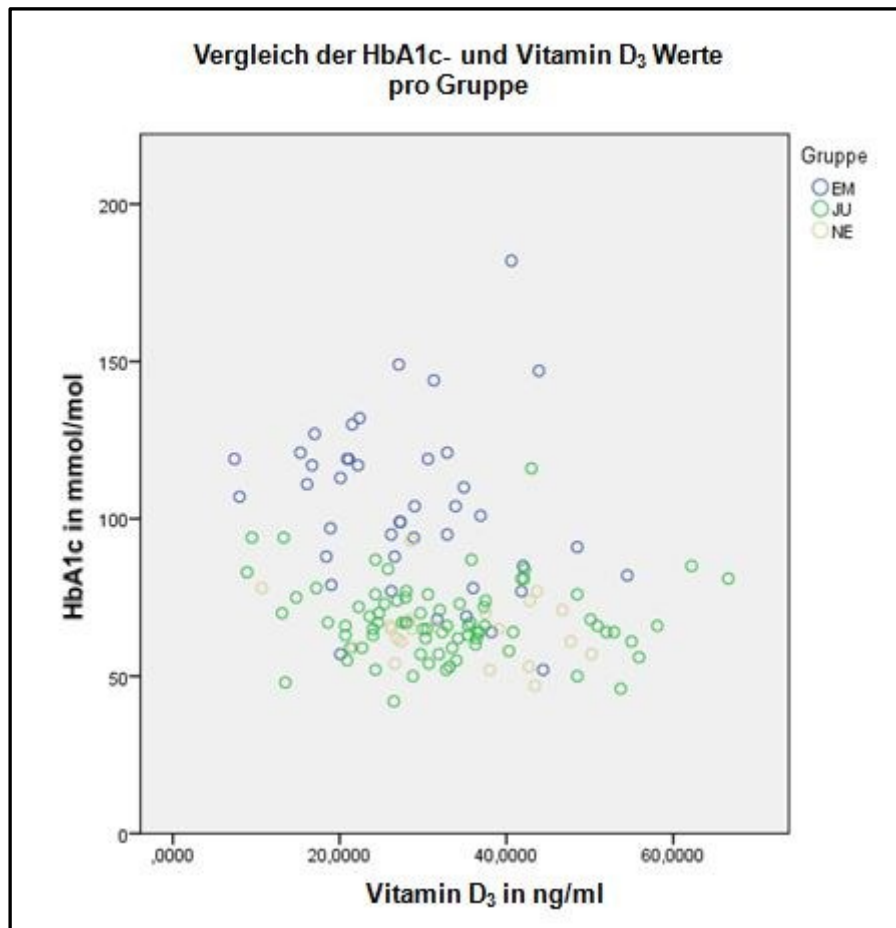


Abb. 20: Vergleich der HbA1c- und Vitamin D Werte in den Gruppen JU, AA, EM

### 3.11. Vergleich der Vitamin D Werte der 13 bis 16 jährigen PatientInnen mit einer Kontrollgruppe

Beim Vergleich der Mittelwerte von 13 bis 16 jährigen PatientInnen mit T1D und gesunden ProbandInnen der HELENA- Studie aus Wien fällt interessanterweise auf, dass die an Typ-1-Diabetes Erkrankten im Durchschnitt höhere Vitamin D Werte (31,25 ng/ml) aufweisen als Gesunde (25,54 ng/ml).

Wenn man die Werte geschlechterspezifisch beurteilt, erkennt man, dass wiederum die 13 bis 16 jährigen Patienten mit T1D beider Geschlechter über dem Zielwert von 30 ng/ml liegen, die männlichen und weiblichen Jugendlichen der Kontrollgruppe aber diesen Schwellenwert nicht erreichen.

Die weiblichen 13 bis 16 Jährigen erzielen jedoch sowohl in der Gruppe mit T1D (32,01 ng/ml) als auch in der Kontrollgruppe (26,95 ng/ml) durchschnittlich höhere Vitamin D Konzentrationen als männliche Jugendliche gleichen Alters mit (30,69 ng/ml) bzw. ohne T1D (23,34 ng/ml).

	Mittelwerte Typ-1-Diabetes (n=141)	Mittelwerte Gesunde Kontrollgruppe (n=120)
<b>Männlich(13-16 Jahre)</b>	30,69	23,34
<b>Weiblich(13-16 Jahre)</b>	32,01	26,95
<b>Gesamt(13-16 Jahre)</b>	31,25	25,54

Tab. 10: Vergleich der Mittelwerte von 13-16 jährigen PatientInnen mit Typ-1-Diabetes mit einer gesunden Kontrollgruppe hinsichtlich des Geschlechts

Die nachfolgende Graphik dient noch einmal der Veranschaulichung dieser Ergebnisse:

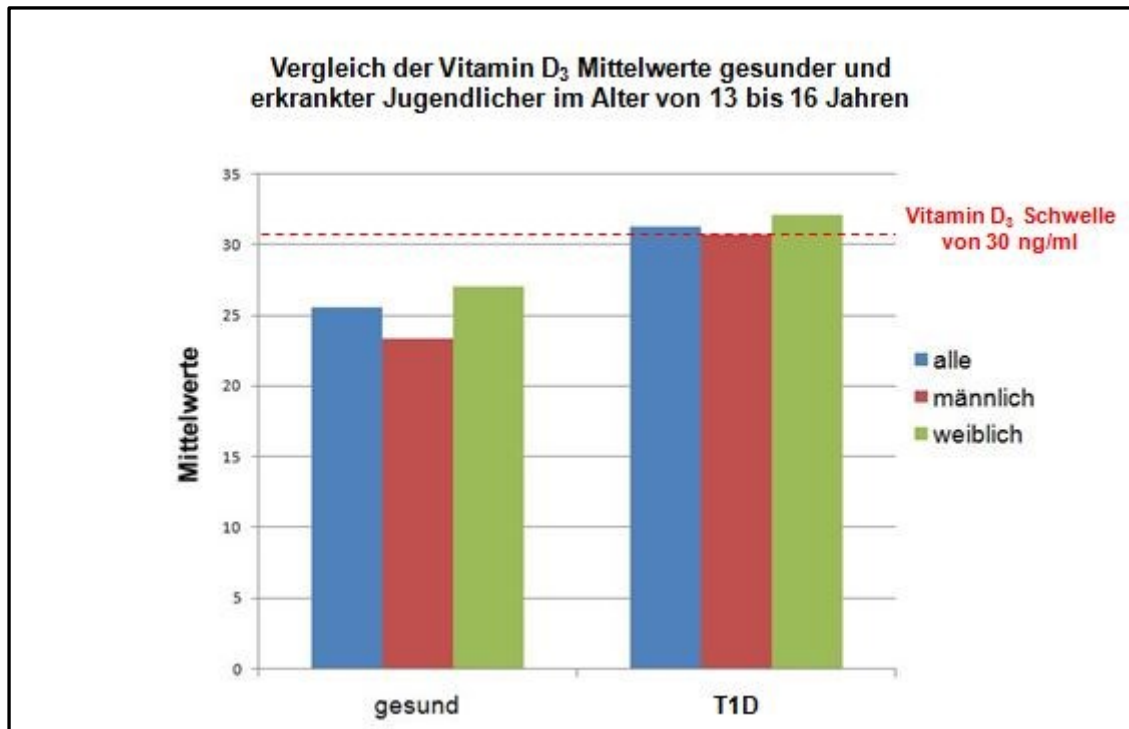


Abb. 21: Vergleich der Vitamin D Mittelwerte von Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mit einer gesunden Kontrollgruppe

### 3.12. Häufigkeit von Vitamin D Werten unter dem Zielwert von 30 ng/ml

Von allen PatientInnen dieser Studie liegen 48,94 % unter dem Zielwert von 30 ng/ml, 51,06 % haben einen suffizienten Vitamin D Status. Betrachtet man die drei Hauptgruppen, so weist mehr als die Hälfte der Gruppe der Erstmanifestationen (57,14 %) zu niedere Vitamin D Werte auf, gefolgt von der Gruppe mit assoziierten Autoimmunerkrankungen (47,62 %). Bei der Gruppe der Jahresuntersuchungen haben 44,87 % den Zielwert nicht erreicht.

In Hinblick auf das Geschlecht sind die weiblichen Patienten (50,85 %) eher von einem Vitamin D Mangel betroffen als die männlichen Patienten (47,56 %).

	JU	AA	EM	Männlich	Weiblich	Alle
<b>Mangel (&lt;30ng/ml)</b>	44,87%	47,62%	57,14%	47,56%	50,85%	48,94%
<b>kein Mangel (≥30ng/ml)</b>	55,13%	52,38%	42,86%	52,44%	49,15%	51,06%

Tab. 11: Darstellung der Häufigkeit von Vitamin D Werten unter dem Zielwert von 30 ng/ml in den Hauptgruppen und hinsichtlich des Geschlechts

Die Abbildung 22 zeigt, die prozentuelle Verteilung eines Vitamin D Mangels insgesamt, in den verschiedenen Gruppen und hinsichtlich des Geschlechts

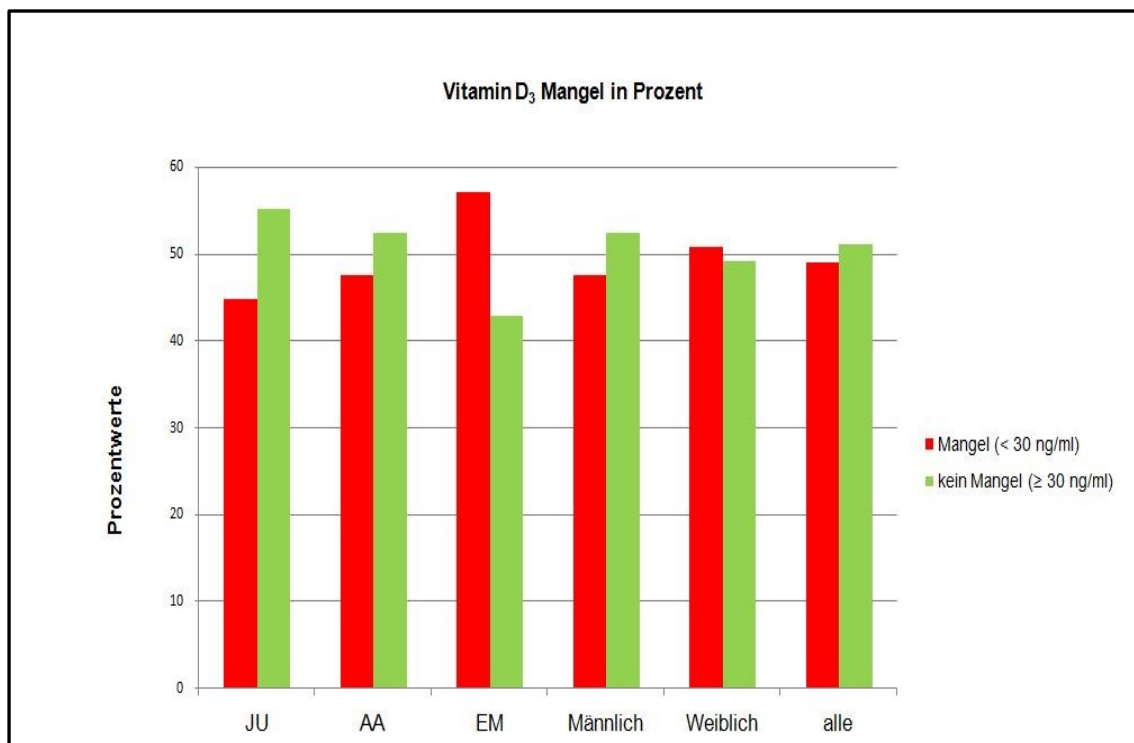


Abb. 22: Darstellung der Häufigkeit von Vitamin D Werten unter dem Zielwert von 30 ng/ml

## 4 DISKUSSION

Die Inzidenz des T1D im Kindesalter ist stark steigend, allerdings gibt es immer noch Unklarheiten bezüglich der Pathogenese. Gerade dazu gibt es mehrere Theorien, die eine genetische Komponente und verschiedene Umwelteinflüsse, darunter auch Vitamin D Mangel, als krankheitsbegünstigende Faktoren berücksichtigen (2,10,18,42).

In dieser Studie wurde der Vitamin D Status von 141 PatientInnen mit T1D erhoben. Der durchschnittliche Vitamin D Wert lag bei 31,63 ng/ml ( $\pm 11,56$  ng/ml). 48,94 % des Grazer Kollektivs weisen einen insuffizienten Vitamin D Status auf, 51,06 % liegen über dem Zielwert von 30 ng/ml.

Internationale Studien sprechen davon, dass in etwa bei 60 bis 90 % der Kinder und Jugendlichen mit T1D ein zu niedriger Vitamin D Status vorliegt (15,37,42). In einer Schweizer Studie haben 60 %, in den Wintermonaten sogar 84 %, der PatientInnen mit T1D einen insuffizienten Vitamin D Status (15,37). In einer Studie, die in Katar durchgeführt wurde, weisen 90,60 % der Kinder mit T1D einen Vitamin D Mangel auf (15). Die Verteilung der Vitamin D Konzentrationen in unserem Patientenkollektiv entspricht somit nicht der in der Literatur beschriebenen, man muss aber bedenken, dass eine unterschiedliche Anzahl an PatientInnen, saisonale Unterschiede sowie die geographische Lage die Ergebnisse beeinflussen.

Beim Vergleich der Daten der 13 bis 16 jährigen PatientInnen mit T1D aus Graz mit denen von gesunden 13 bis 16 Jährigen aus Wien weisen interessanterweise die an T1D erkrankten Jugendlichen durchschnittlich höhere Vitamin D Werte (31,25 ng/ml) auf als die gesunden ProbandInnen (25,54 ng/ml) der HELENA-Studie (41). Dieses Ergebnis widerspricht Studien von Borkar et al. und Greer et al., bei denen die Kontrollgruppe höhere Vitamin D Werte hatte (26,42). Dies ist damit zu erklären, dass viele Kinder und Jugendliche mit T1D möglicherweise bereits Vitamin D Präparate verabreicht bekommen und deswegen bereits höhere Vitamin D Konzentrationen aufweisen. Zu berücksichtigen ist auch, dass die Auswertung von unterschiedlichen Labors durchgeführt wurde.

Auch bei der geschlechtsspezifischen Betrachtung liegen sowohl die männlichen als auch die weiblichen Jugendlichen mit T1D im Gegensatz zu den gesunden 13 bis 16 jährigen Probanden über dem Zielwert von 30 ng/ml.

Eine interessante Fragestellung wäre in diesem Zusammenhang auch, wie viele der PatientInnen mit T1D bereits Vitamin D Präparate eingenommen haben. Weiters ist in nationalen und internationalen Studien ein Wert unter 20 ng/ml als Vitamin D Mangel definiert, an der Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz liegt die Grenze aber bei 30 ng/ml, was wiederum beim Vergleich der Daten berücksichtigt werden muss.

Ebenso wäre es sinnvoll, nicht nur die 13 bis 16 Jährigen, sondern die gesamte Patientenzahl aus Graz mit einer gesunden Kontrollgruppe, die diesem Kollektiv entspricht, in Vergleich zu setzen, jedoch gibt es derzeit in der vorhandenen Literatur nicht für alle Altersgruppen geeignete Daten.

Zwar wurden weder in der HELENA-Studie noch bei den Stichproben aus Graz die saisonalen Schwankungen der Vitamin D Konzentrationen berücksichtigt, bei der Mehrzahl der ProbandInnen aus Wien erfolgten die Blutabnahmen zur Bestimmung des Vitamin D Spiegels jedoch in den Wintermonaten (41). Bei den PatientInnen mit T1D aus Graz wurde der Vitamin D Status im Zeitraum von April 2012 bis Mai 2013 untersucht.

Es zeigt sich beim Vergleich der Vitamin D Werte in den Gruppen JU, AA und EM, dass nur die Kinder und Jugendlichen bei Erstmanifestation eines T1D durchschnittlich Vitamin D Konzentrationen unter dem Zielwert von 30 ng/ml aufweisen. Bei bereits länger bestehendem T1D bzw. bei der Gruppe mit assoziierten Autoimmunerkrankungen überschreiten die Vitamin D Werte im Durchschnitt den Schwellenwert. Dieses Ergebnis deckt sich weitgehend mit Erkenntnissen aus der Literatur (26,42). Greer et al. postuliert, dass bei Kindern mit neu diagnostiziertem T1D der Vitamin D Spiegel niedriger ist als bei PatientInnen, bei denen der T1D schon länger bekannt ist (26). Borkar et al. beobachtet ebenfalls niedrige Vitamin D Werte (20,02 ng/ml  $\pm$  10,63 ng/ml) zu Beginn der Erkrankung (42).

In Bezug auf das Alter konnten beim Grazer Kollektiv keine signifikanten Auffälligkeiten in der Vitamin D Verteilung festgestellt werden. In den verschiedenen Altersgruppen (0-<6, 6-<10, 10-19) liegen alle PatientInnen über dem Zielwert von 30 ng/ml. Die 10 bis 19 Jährigen zeigen mit mittleren Vitamin D

Werten von 30,70 ng/ml die niedrigsten Konzentrationen, die 0 bis 6 Jährigen die höchsten (32,17 ng/ml). Jedoch muss bei der Interpretation der Ergebnisse auch daran gedacht werden, dass Kinder im 1. Lebensjahr in Österreich Vitamin D zur Rachitisprophylaxe verordnet bekommen. Außerdem wäre es in diesem Zusammenhang interessant zu hinterfragen, wie viele der Mütter unserer PatientInnen in der Schwangerschaft bereits Vitamin D Präparate verabreicht bekommen haben, da, wie eine Studie von Sorensen et al. veranschaulicht, ein insuffizienter maternaler Vitamin D Status das Risiko für T1D bei deren Kindern beeinflussen kann (33).

Mutlu et al. findet keinen Unterschied zwischen dem Vitamin D Status von prepubertären Kindern und Jugendlichen in der Pubertät (35). Wenn man jedoch die Vitamin D Werte in Hinblick auf das Alter in den drei Hauptgruppen JU, AA, EM betrachtet, kann man erkennen, dass die Gruppe der Erstmanifestationen in allen Altersbereichen durchschnittlich Vitamin D Werte knapp unter der Grenze von 30 ng/ml aufweist.

Insgesamt ergeben sich geschlechtsspezifisch keine signifikanten Unterschiede. Auch in einer Studie von Mutlu et al. werden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vitamin D Konzentrationen von Mädchen und Jungen beschrieben (35). Bei der Aufteilung der Daten in die drei Hauptgruppen JU, AA, EM zeigt sich aber, dass die mittleren Vitamin D Werte bei den männlichen und weiblichen Kindern und Jugendlichen bei Erstmanifestation den Zielwert von 30 ng/ml nicht erreichen.

Einige Unklarheiten gibt es noch in Bezug auf die Korrelation zwischen HbA1c- und Vitamin D Werten. Studien von Mutlu et al. und Janner et al. können keinen Zusammenhang zwischen Stoffwechselkontrollen (HbA1c) und dem Vitamin D Status nachweisen (35,37). Svoren et al. wiederum berichtet von einer Assoziation von niedrigen Vitamin D Konzentrationen mit schlechten HbA1c-Werten (35,36). Beim Grazer Kollektiv kann weder in Hinblick auf die verschiedenen Gruppen (JU, AA, EM) noch in Bezug auf das Alter ein Zusammenhang festgestellt werden. In der Gruppe EM finden sich wie erwartet die schlechtesten HbA1c- Werte, jedoch sind die Vitamin D Werte in dieser Gruppe zwischen 20 und 40 ng/ml verstreut. In den Gruppen JU und AA liegen die HbA1c- Werte näher am Zielwert von 52- 58 mmol/mol, was darauf zurückzuführen sein könnte, dass diese PatientInnen schon

länger unter regelmäßigen Stoffwechselkontrollen an der endokrinologischen Ambulanz der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz stehen.

Insgesamt weist die Gruppe der Erstmanifestationen, in der 57,14 % der PatientInnen einen Vitamin D Wert unter 30 ng/ml haben, die niedrigsten Werte auf. In der Gruppe mit assoziierten Autoimmunerkrankungen liegt der Anteil der insuffizienten Vitamin D Konzentrationen bei 47,62 %, bei den PatientInnen der Gruppe Jahresuntersuchung haben 44,87 % eine mangelhafte Vitamin D Versorgung. Die Tatsache, dass in der Gruppe mit assoziierten Autoimmunerkrankungen der Anteil der Kinder und Jugendlichen mit niedrigem Vitamin D Spiegel relativ hoch ist, lässt die Überlegung zu, dass Vitamin D eventuell doch einen Einfluss auf das Immunsystem haben könnte und in diesem Zusammenhang weitergeforscht werden sollte.

Die weiblichen Kinder und Jugendlichen neigen mit 50,85 % eher zu einem niedrigen Vitamin D Status als die männlichen (47,56 %). Bemerkenswert ist dabei, dass in einer in Deutschland und Österreich durchgeführten Studie unter anderem herausgefunden wurde, dass anhand der Verteilung des T1D nach Geschlechtern getrennt, die weiblichen Studienteilnehmer mit 48 % gegenüber den männlichen Probanden mit 52 % weniger oft an T1D erkranken (43).

Einen weiteren interessanten Aspekt würde in diesem Kontext auch die Überprüfung der durchschnittlichen Dauer der Sonnenexposition dieser Kinder darstellen, um etwaige Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern zu erkennen. Betrachtet man aber die durchschnittlichen Vitamin D Spiegel, so fällt auf, dass hier wiederum die Buben (31,57 ng/ml) gering niedrigere Konzentrationen als die Mädchen (31,71 ng/ml) haben, was darauf zurückzuführen ist, dass bei den Vitamin D Werten der männlichen Patienten eine breitere Streuung vorliegt.

Vergleicht man die Mittel- und Medianwerte aller Daten, so stellt man fest, dass die Werte nicht stark voneinander abweichen. Dies deutet darauf hin, dass die Verteilung der Daten symmetrisch ist und keine großen Ausreißer vorkommen.

Generell muss bei der Interpretation dieser Studie bedacht werden, dass Umwelteinflüsse wie Jahreszeiten, geographische Lage, Sonnenexposition, Ernährungsgewohnheiten sowie die Einnahme von Vitamin D Präparaten die Ergebnisse beeinflussen können.

Um die Aussagekraft dieser Studie zu erhöhen, wäre eine größere Stichprobenzahl erforderlich und es müsste eine genauere Anamnese bezüglich einer erfolgten Vitamin D Supplementation erhoben werden. Ebenso wäre es sinnvoll, den Vitamin D Status mehrmals im Jahr zu überprüfen, um etwaige saisonale Einflüsse besser erfassen zu können. Jedoch würde dies wiederum zusätzliche Blutabnahmen für die PatientInnen bedeuten. Es wäre auch wünschenswert, das gesamte Kollektiv mit einer gesunden Kontrollgruppe aus Graz bzw. der Steiermark zu vergleichen, da beide Gruppen so denselben Umwelteinflüssen (geographische Lage, Sonneneinstrahlung etc.) ausgesetzt wären. Um alle 300 PatientInnen mit T1D an der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz in die Studie einschließen zu können, müsste auch eine Verlängerung der Studiendauer in Betracht gezogen werden.

In Hinblick auf die Pathogenese des T1D lieferte diese Studie zwar keine haltbaren Erkenntnisse. Auffällig ist jedoch, dass nahezu 50 % der Grazer PatientInnen mit T1D einen insuffizienten Vitamin D Status aufweisen. Grundsätzlich wäre es wünschenswert, wenn bei allen Kindern und Jugendlichen mehr auf eine ausreichende Vitamin D Versorgung geachtet werde.

Abschließend kann man sagen, dass der Einfluss von Vitamin D auf die Ätiopathogenese des T1D nicht gänzlich geklärt ist. Jedoch sollte aufgrund des gehäuftten Auftretens eines Vitamin D Mangels bei Kindern und Jugendlichen auf diesem Gebiet weitergeforscht werden. Ziel künftiger Studien könnte es demnach sein, den Einfluss der Gabe von Vitamin D Präparaten bei unterschiedlicher Krankheitsdauer zu erforschen bzw. die oben genannten Umweltfaktoren mehr mit einzubeziehen. Zudem könnten nachfolgende Studien verstärkt ein Augenmerk auf den Einfluss von immunologischen Faktoren auf die Krankheitsentstehung legen. Ebenso sollte zukünftig der Vitamin D Status von PatientInnen bei T1D-Erstmanifestation genauer untersucht werden.

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

---

Abb. 1: Assoziation zwischen Risiko für Typ-1-Diabetes und den HLA-DR und HLA- DQ- Haplotypen [modifiziert nach (7)].....	11
Abb. 2: Interaktion von Umweltfaktoren, genetischer Empfänglichkeit und der Regulation des Immunsystems in der Pathogenese des Typ-1-Diabetes. [modifiziert nach (2)].....	15
Abb. 3: Schematische Darstellung der Hypothese zur Initiation des Typ-1-Diabetes.[modifiziert nach (2)].....	16
Abb. 4: Schematische Darstellung des $\beta$ - Zelltods.[modifiziert nach (2)].....	17
Abb. 5: Progression des Krankheitsprozesses von Typ-1- Diabetes. [modifiziert nach (13)].....	20
Abb. 6: Geschätzte und vorhersagbare Zahl an Typ-1-Diabetesneuerkrankungen. Vorhersagbare Zahl der Neuerkrankungen in Europa (Weißrussland, Russland, Ukraine, Moldawien, Albanien sind nicht berücksichtigt) [modifiziert nach (1)].....	22
Abb. 7: Vitamin D- Stoffwechsel [modifiziert nach (21)].....	25
Abb. 8: Klassifikation des Vitamin D-Status [modifiziert nach (21)] .....	28
Abb. 9: Inzidenz von Typ-1-Diabetes in Bezug auf Dosis und Art der Vitamin D Supplementation [modifiziert nach (18)].....	33
Abb. 10: Zusammenhang zwischen UVB-Einstrahlung, Vitamin D-Status und Inzidenz von Typ- 1- Diabetes [modifiziert nach (18)] .....	34
Abb. 11: Verteilung der Vitamin D Werte, Gruppe JU.....	42
Abb. 12: Verteilung der Vitamin D Werte, Gruppe AA .....	43
Abb. 13: Verteilung der Vitamin D Werte, Gruppe EM.....	44
Abb. 14: Verteilung der Vitamin D Werte in den Gruppen JU, AA, EM.....	46
Abb. 15: Verteilung der Vitamin D Werte in den verschiedenen Altersgruppen....	47
Abb. 16: Verteilung der Vitamin D Werte hinsichtlich des Geschlechts.....	49
Abb. 17: Verteilung der Vitamin D Werte hinsichtlich des Alters in den Gruppen JU, AA, EM.....	51
Abb. 18: Verteilung der Vitamin D Werte hinsichtlich des Geschlechts in den Gruppen JU, AA, EM.....	53
Abb. 19: Vergleich der HbA1c- und Vitamin D Werte in den verschiedenen Altersgruppen.....	54

Abb. 20: Vergleich der HbA1c- und Vitamin D Werte in den Gruppen JU, AA, EM .....	55
Abb. 21: Vergleich der Vitamin D Mittelwerte von Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mit einer gesunden Kontrollgruppe.....	57
Abb. 22: Darstellung der Häufigkeit von Vitamin D Werten unter dem Zielwert von 30 ng/ml .....	58

## TABELLENVERZEICHNIS

---

Tab. 1: Richtwerte zur Feststellung eines Diabetes mellitus (ADA-Kriterien) [modifiziert nach (3)].....	8
Tab. 2: Geschätztes Risiko für die Entwicklung eines Typ-1-Diabetes (American Diabetes Association 2001) [modifiziert nach (2)] .....	12
Tab. 3: Schema zur Kategorisierung der PatientInnendaten .....	37
Tab. 4: Verteilung der assoziierten Autoimmunerkrankungen in der Gruppe AA .	38
Tab. 5: Vitamin D Werte in den Gruppen JU, AA, EM .....	45
Tab. 6: Vitamin D Werte in den verschiedenen Altersgruppen .....	47
Tab. 7: Vitamin D Werte hinsichtlich des Geschlechts .....	48
Tab. 8: Vitamin D Werte in den verschiedenen Altersgruppen und Gruppen .....	50
Tab. 9: Vitamin D Werte hinsichtlich des Geschlechts in den drei Hauptgruppen	52
Tab. 10: Vergleich der Mittelwerte von 13-16 jährigen PatientInnen mit Typ-1-Diabetes mit einer gesunden Kontrollgruppe hinsichtlich des Geschlechts...	56
Tab. 11: Darstellung der Häufigkeit von Vitamin D Werten unter dem Zielwert von 30 ng/ml in den Hauptgruppen und hinsichtlich des Geschlechts .....	58

## LITERATURVERZEICHNIS

---

1. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltesz G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *The Lancet*. 2009 Jun 13;373:2027– 2033.
2. Hürter P, Danne T. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. 6. Auflage. Springer Medizin Verlag; 2005.
3. Herold G. Innere Medizin. Köln: Eigenverlag; 2013.
4. Sitzmann FK. Duale Reihe Pädiatrie. 3. Auflage. Georg Thieme Verlag; 2007.
5. Koletzko B, editor. Kinder- und Jugendmedizin. 13. Auflage. Springer Medizin Verlag; 2007.
6. Danemen D. Type 1 diabetes. *The Lancet*. 2006 Mar 11;367(9513):847– 858.
7. Atkinson M, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *The Lancet*. 2001 Jul 21;358:221– 229.
8. Sabbah E, Savola K, Ebeling T, Kulmala P, Vähäsalo P, Ilonen J, et al. Genetic, Autoimmune, and Clinical Characteristics of Childhood- and Adult-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2000 Sep 9;23(9):1326– 1332.
9. Knip M, Virtanen SM, Akerblom HK. Infant feeding and the risk of type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:1506– 1513.
10. Akerblom HK, Vaarala O, Hyöty H, Ilonen J, Knip M. Environmental Factors in the Etiology of Type 1 Diabetes. *American Journal of Medical Genetics*. 2002;115:18– 29.
11. Wilkin T. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. *Diabetologia*. 2001 Jul;44(7):914– 922.
12. Ludvigsson J, Faresjö M, Hjorth M, Axelsson S, Cheramy M, Pihl M, et al. GAD Treatment and Insulin Secretion in Recent-Onset Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 30;359:1909– 1920.
13. Skyler JS, Ricordi C. Stopping Type 1 Diabetes: Attempts to Prevent or Cure Type 1 Diabetes in Man. *Diabetes*. 2011 Jan;60:1– 8.
14. Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *The Lancet*. 2008 May 24;371:1777– 1782.
15. Chakhtoura M, Azur ST. The Role of Vitamin D Deficiency in the Incidence, Progression, and Complications of Type 1 Diabetes Mellitus. *International Journal of Endocrinology*. 2013;1– 10. Epub ahead of print
16. Fröhlich-Reiterer E. Aspekte zu Prävalenz, Screening und Therapie: Assoziierte Autoimmunerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes. *Jatros*. 2013;(1):10– 11.

17. Greer FR. 25-Hydroxyvitamin D: functional outcomes in infants and young children. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:529– 533.
18. Hyppönen E. Vitamin D and increasing incidence of type 1 diabetes—evidence for an association? *Diabetes, Obesity, Metabolism.* 2010;12:737– 743.
19. Harris SS. Vitamin D in Type 1 Diabetes Prevention. *The Journal of Nutrition.* 2005;323– 325.
20. Greer FR. Issues in establishing vitamin D recommendations for infants and children. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1759– 1762.
21. Pilz S, Tomaschitz A, Kienreich K, März W. Vitamin D: Was der Gynäkologe wissen sollte. *J Reproduktionsmed Endokrinol.* 2011;8(6):1–6.
22. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Yasuyuki W, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:1255– 60.
23. Pilz S, Dobnig H, Fahrleitner- Pammer A, Polt G, März W. Vitamin D deficiency: a global health problem. *J Lab Med.* 2008;32(4):1–8.
24. Löffler G. *Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie.* 6. Auflage. Springer Medizin Verlag; 2005.
25. Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G. *Biochemie des Menschen.* 3. Auflage. Georg Thieme Verlag; 2005.
26. Greer RM, Portelli SL, Shin- Min Hung B, Cleghorn GJ, McMahon SK, Batch JA, et al. Serum vitamin D levels are lower in Australian children and adolescents with type 1 diabetes than in children without diabetes. *Pediatric Diabetes.* 2013;14:31–41.
27. Takiishi T, Van Belle T, Gysemans C, Mathieu C. Effects of vitamin D on antigen-specific and non-antigen-specific immune modulation: relevance for type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes.* 2013;14:81– 89.
28. Pilz S, Tomaschitz A, Pieber TR, Lafer I, Drechsler C, Meinitzer A, et al. Vitamin D: clinical implications beyond musculoskeletal diseases. *J Lab Med.* 2011;35(4):211– 216.
29. Maalouf J, Nabulsi M, Vieth R, Kimball S, El-Rassi R, Mahfoud Z, et al. Short- and Long-Term Safety of Weekly High-Dose Vitamin D3 Supplementation in School Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jul;93(7):2693– 2701.
30. Thomas GN, o Hartaigh B, Bosch JA, Pilz S, Loerbroks A, Kleber ME, et al. Vitamin D Levels Predict All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality in Subjects With the Metabolic Syndrome: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Diabetes Care.* 2012 May;35(5):1158– 1164.
31. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1999;42:51– 54.
32. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes. a birth- cohort study. *The Lancet.* 2001;358:1500– 1503.

33. Sorensen IM, Jøner G, Jenum PA, Eskild A, Torjesen PA, Stene LC. Maternal Serum Levels of 25-Hydroxy-Vitamin D During Pregnancy and Risk of Type 1 Diabetes in the Offspring. *Diabetes*. 2012 Jan;61:175– 178.
34. Simpson M, Brady H, Yin X, Seifert J, Barriga K, Hoffmann M, et al. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetologia*. 2011;54:2779– 2788.
35. Mutlu A, Mutlu GY, Özsu E, Cizmecioglu FM, Hatun S. Vitamin D Deficiency in children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3(4):179– 183.
36. Svoren B, Volkening L, Wood J, Laffel L. Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2009 Jan;154(1):132– 134.
37. Janner M, Ballinari P, Mullis PE, Flück CE. High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *Swiss Medical Weekly*. 2010;1– 6.
38. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia*. 2008;51:1391– 1398.
39. Pittas AG, Dawson- Hughes B. Vitamin D and Diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010 Jul;121(1-2):425– 429.
40. Rothwell P, Gutnikow S, McKinney P, Schober E, Ionescu- Tirgoviste C, Neu A. Seasonality of birth in children with diabetes in Europe: multicentre cohort study. European Diabetes Study Group. *British Medical Journal*. 1999;319(7214):887– 888.
41. Gonzalez- Gross M, Valtuena J, Breidenassel C, Moreno LA, Ferrari M, Kersting M, et al. Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. *British Journal of Nutrition*. 2012;107:755– 764.
42. Borkar VV, Devidayal, Verma S, Bhalla A. Low levels of vitamin D in North Indian children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2010;11:345– 350.
43. Fröhlich-Reiterer EE, Hofer S, Kaspers S, Herbst A, Kordonouri O, Schwarz H-P, et al. Screening frequency for celiac disease and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus – data from a German/Austrian multicentre survey. *Pediatric Diabetes*. 2008;9:546– 553.