

Diplomarbeit

**Vitamin D in der Schwangerschaft beim Polyzystischen
Ovar Syndrom**

eingereicht von

Magdalena Theresa Schwarz

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Schwerpunkt für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin

unter der Anleitung von

Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Dr.ⁱⁿ scient.med. Martina Kollmann, MSc.

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 17. Februar 2020

Magdalena Theresa Schwarz eh

Vorwort

Weltweit leiden ca. 11% aller Paare an Infertilität. Die häufigste weibliche Ursache dafür ist das Polyzystische Ovar Syndrom (PCOS)(1,2). In Europa ist die Prävalenz eines Vitamin D Mangels in der Normalbevölkerung sehr hoch und liegt bei 15%-81%(3). Auch die Prävalenz eines Vitamin D Mangels während der Schwangerschaft ist sehr hoch und liegt beispielsweise in Deutschland bei 77%(4).

Frauen mit einem PCOS leiden sehr häufig während und vor/nach einer Schwangerschaft an einem Vitamin D Mangel. Studien zeigen, dass es möglicherweise einen Zusammenhang zwischen einem zu niedrigen Vitamin D Spiegel und perinatalen Komplikationen gibt. Da Kinder intrauterin das Vitamin D nur über die Mutter beziehen können, ist es wichtig für ausreichend hohe Konzentrationen bei den Müttern zu sorgen.

Das Ziel der Arbeit ist es, den Vitamin D Status bei Frauen mit und ohne PCOS zum Zeitpunkt der Geburt und bei den Neugeborenen dieser Frauen zu erheben. Im zweiten Schritt werden die Vitamin D Spiegel mit dem Schwangerschaftsoutcome assoziiert.

Danksagungen

Zu Beginn möchte ich mich bei allen Personen, die mir in jeglicher Hinsicht beim Erstellen meiner Diplomarbeit geholfen haben, danken. Besonderen Dank gilt Frau Univ.-Ass. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. MSc Martina Kollmann für die engagierte und kompetente Betreuung. Auch für die vielen Literaturvorschläge und fachlichen Tipps möchte ich mich bedanken. Ein großes Danke gilt auch Frau Dipl.-Ing. BSc Gudrun Pregartner für die statistische Unterstützung.

Ein besonderes Dankeschön gilt natürlich meiner Familie vor allem meinen Eltern ohne die das alles gar nicht möglich gewesen wäre. Danke, dass ihr mich schon immer so tatkräftig unterstützt habt und immer in jeder Hinsicht für mich da wart.

Natürlich möchte ich mich auch bei meinem Freund, der mir immer mit aufmunternden Worten und Tipps zur Seite stand, bedanken. Auch meine Studienkolleginnen möchte ich danken für die Stunden, in denen wir alle gemeinsam an unseren Arbeiten geschrieben haben. Danke für die Motivationsschübe und die schöne Studienzeit!

Vielen Dank an alle!

Zusammenfassung

Einführung

Frauen mit einem Polyzystischen Ovar Syndrom (PCOS) und deren Kinder haben ein höheres Risiko für perinatale Komplikationen. Studien weisen darauf hin, dass Frauen mit einem PCOS häufiger einen niedrigeren Vitamin D Status haben. Ein niedrigerer Vitamin D Status von Frauen während der Schwangerschaft wird mit dem gehäuften Auftreten von perinatalen Komplikationen in Verbindung gebracht. Das Ziel der Arbeit ist es, den Vitamin D Status bei Frauen mit und ohne PCOS zum Zeitpunkt der Geburt und bei den Neugeborenen dieser Frauen zu erheben. Im zweiten Schritt werden die Vitamin D Spiegel mit dem Schwangerschaftsoutcome assoziiert.

Methoden

Es handelt sich um eine prospektive Studie, die an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe an der Medizinischen Universität Graz durchgeführt wurde. Es wurde der Vitamin D Status erhoben und ein möglicher Zusammenhang der mütterlichen und kindlichen Vitamin D Werte mit folgenden Schwangerschaftskomplikationen untersucht: Komplikationen der Mutter/Kind, Geburtsmodus, vorzeitige Wehen, präexistente Hypertonie/Schwangerschafts induzierte Hypertonie/Präeklampsie, Gestations Diabetes Mellitus (GDM), früher vorzeitiger Blasensprung (PPROM), Fruchtwassermenge, Versorgung, Intrauteriner Fruchttod (IUFT), Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR), Frühgeburt, Azidose, low for gestational age (LGA) und small for gestational age (SGA), und Auftreten einer Laktoseintoleranz.

Ergebnisse

Die mütterlichen Vitamin D Spiegel haben sich nicht signifikant zwischen Frauen mit PCOS und ohne PCOS unterschieden ($p=0,998$). Auch die Vitamin D Spiegel der Kinder zeigten sich nicht signifikant ($p=0,692$). Das Auftreten einer Vitamin D Defizienz (<20 ng/ml) war in beiden untersuchten Gruppen hoch. Die Korrelation zwischen den mütterlichen und kindlichen Vitamin D Spiegel zeigte eine stark positive Korrelation von 0,84 bei Frauen mit PCOS und 0,83 ohne PCOS. Die neonatalen Vitamin D Werte in der Nabelschnur betragen 77% der Serum Vitamin D Spiegel der Mütter. Im Vergleich mit der gesunden Kohorte zeigte sich das Risiko für mütterliche Komplikationen bei den PCOS Frauen erhöht (48% versus 65%; $p=0,009$), während sich bei den neonatalen Komplikationen kein

signifikanter Unterschied darstellte (22% versus 22%; $p=1,0$). Die Vitamin D Spiegel waren jedoch bei Müttern und Säuglingen mit und ohne perinatale Komplikationen ähnlich.

Schlussfolgerung

Obwohl der Anteil von Frauen und Säuglingen mit Vitamin-D Mangel bei Frauen mit PCOS und ohne PCOS hoch war, scheint es, dass das Auftreten von perinatalen Komplikationen nicht dadurch beeinflusst wird. Die Langzeitfolgen für Mütter und Säuglinge mit Vitamin-D Mangel müssen noch in weiteren Studien untersucht werden.

Abstract

Introduction

Women with PCOS and their offspring are at a higher risk for developing perinatal complications. Several studies indicate that women with PCOS suffer more often from vitamin d deficiency. A low vitamin d level during pregnancy is associated with frequent occurrence of specific perinatal complications. The aim of this thesis is to survey the vitamin d concentrations of women with PCOS and without PCOS and their offspring at delivery. Secondly, the association between the vitamin d levels and the perinatal complications will be verified.

Methods

This prospective cohort study was carried out at the Department of Obstetrics and Gynecology at the medical university of Graz. The vitamin D concentrations were examined and an association with the following complications was investigated: maternal/fetal complication, mode of delivery, preterm labor, preexistent hypertonia/pregnancy induced hypertension/preeclampsia, gestational diabetes mellitus (GDM), preterm premature rupture of the membranes (PPROM), amount of amniotic fluid, neonatal care, intrauterine death (IUFT), intrauterine growth restriction (IUGR), preterm birth, fetal acidosis, low for gestional age (LGA) and small for gestional age (SGA), and occurrence of lactose intolerance.

Results

Vitamin D levels in mothers did not differ significantly in women with PCOS and without PCOS ($p=0,998$), nor did the vitamin D levels of their respective offspring ($p=0,692$). The proportion of vitamin D deficiency ($<20\text{ng/mL}$) was high in both investigated groups. The correlation between maternal and neonatal vitamin D levels revealed a strong positive correlation of 0,84 in women with PCOS and 0,83 in women without PCOS. Linear regression estimates of cord blood vitamin D levels are about 77% of serum vitamin d concentrations of the mother. When compared to healthy controls, the risk for maternal complications was increased in PCOS women (48% versus 65%; $p=0,009$), while there was no significant difference in neonatal complications (22% versus 22%; $p=1,0$). However, vitamin D levels were comparable between mothers and infants with and without perinatal complications.

Conclusion

Although the percentage of women and infants with vitamin D deficiency was high in women with PCOS and without PCOS, it seems that the incidence of adverse perinatal outcome was not affected. Long-term consequences for mothers and infants with a vitamin D deficiency have to be investigated in future studies.

Glossar und Abkürzungen

1,25(OH) ₂ D	Calcitriol
25(OH)D	Calcidiol
ACM	Arteria cerebri media
AFI	Amnion flutic index
AI	Aromataseinhibitoren
AMH	Anti Müller Hormon
BMI	Body Mass Index
BZ	Blutzucker
bzw.	beziehungsweise
CAMP	Cathelicidin
CC	Clomiphen Citrat
cm	Zentimeter
CC	Cytosin-Cytosin
CRP	C reaktives Protein
DHEAS	Dehydroepiandrosteron Sulfat
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DM	Diabetes Mellitus
FAI	freier Androgen Index
FGR	Fetale Growth Restriction
FSH	Follikel Stimulierendes Hormon
FW	Fruchtwasser
g	Gramm
GDM	Gestationsdiabetes Mellitus
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
hCG	humanes Choriongonadotropin
HDL	High Density Lipoprotein
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HWZ	Halbwertszeit
ICSI	intrazytoplasmatischen Spermieninjektion

IL-6	Interleukin 6
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IUGR	Intrauterine Growth Restriction
IVF	In Vitro Fertilisation
KOK	Kombinierte orale Kontrazeption
LH	Luteinisierendes Hormon
LIT	Laktose Intoleranz
LCT Gen	Laktose Gen
LOD	Laparoskopisches Ovar Drilling
LPH	Laktase Phlorizin Hydrolase
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mU/l	Milli Units pro Liter
nmol/l	Nano Mol pro Liter
ng/ml	Nano Gramm pro Milliliter
NW	Nebenwirkung
oGTT	Oraler Glukose Toleranz Test
OHSS	Ovarielle Hyperstimulationssyndrom
PCOS	Polyzystisches Ovar Syndrom
pH	Pondus hydrogenii
POM	Polyzystische Ovar Morphologie
RANKL	Receptor activator factor of nucleor factor kappa B-Ligand
SDP	Single deepest pocket
SHBG	Sexuelles Hormon Binding Globulin
SIH	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SNP	Single Nukleotid Polymorphismus
SSW	Schwangerschaftswoche
TC	Thymin-Cytosin
TGF β	Transforming Growth Factor Beta

TNF α	Tumor Nekrose Faktor Alpha
TT	Thymin-Thymin
VDR	Vitamin D Rezeptor
VDRE	Vitamin D Responsive Elements
VDBP	Vitamin D Binding Protein
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung I Synthese des Vitamin D (3)	18
Abbildung II Aufgaben des Vitamin D (7).....	19
Abbildung III Ursachen und Folgen des Vitamin D Mangels (11).....	23
Abbildung IV Therapiemöglichkeiten beim PCOS (58).....	39
Abbildung V Zusammenhang Vitamin D Mangel und PCOS (135).....	48
Abbildung VI Altersverteilung.....	55
Abbildung VII Mütterliche Vitamin D Spiegel.....	56
Abbildung IX Vitamin D Werte Töchter.....	57
Abbildung VIII Vitamin D Werte Söhne	57
Abbildung X Streudiagramm mütterliche und kindliche Vitamin D Werte.....	75
Abbildung XI Verteilung des Vitamin D Spiegels.....	76
Abbildung XII Häufigkeiten der Genotypen.....	79
Abbildung XIII Darstellung der Genotypen.....	80
Abbildung XIV Häufigkeiten der Genotypen beim Kind	81

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Normwerte Vitamin D (11)	22
Tabelle 2 Häufigkeit mütterlicher Komplikationen.....	58
Tabelle 3 Zusammenhang Vitamin D Spiegel und mütterliche Komplikation	58
Tabelle 4 Häufigkeit des Geburtsmodus des Geburtsmodus.....	59
Tabelle 5 Unterschiede des Geburtsmodus in den Gruppen.....	59
Tabelle 6 Häufigkeit von vorzeitigen Wehen.....	60
Tabelle 7 Zusammenhang Vitamin D Werte und vorzeitige Wehen.....	60
Tabelle 8 Häufigkeit präexistenter Hypertonie	61
Tabelle 9 Zusammenhang Vitamin D und präexistenter Hypertonie	61
Tabelle 10 Häufigkeit SIH.....	62
Tabelle 11 Zusammenhang Vitamin D und SIH	62
Tabelle 12 Häufigkeit Präeklampsie.....	63
Tabelle 13 Zusammenhang Vitamin D und Präeklampsie	63
Tabelle 14 Häufigkeit Gestationsdiabetes	64
Tabelle 15 Zusammenhang Vitamin D und GDM	64
Tabelle 16 Häufigkeit PPROM	65
Tabelle 17 Zusammenhang PPROM und Vitamin D	65
Tabelle 18 Verteilung der FW Menge	66
Tabelle 19 Zusammenhang von Vitamin D mit der FW Menge	66
Tabelle 20 Häufigkeit der kindlichen Komplikationen	67
Tabelle 21 Zusammenhang der Vitamin D3 Spiegel mit den kindlichen Komplikationen.	67
Tabelle 22 Häufigkeit der Versorgung der Kinder durch die Neonatologie	68
Tabelle 23 Zusammenhang der Vitamin D3 Spiegel mit der Versorgung durch die Neonatologie.....	68
Tabelle 24 Häufigkeit des IUGR	69
Tabelle 25 Zusammenhang Vitamin D und IUGR.....	69
Tabelle 26 Häufigkeit der Frühgeburten	70
Tabelle 27 Zusammenhang Vitamin D und Frühgeburtslichkeit.....	70
Tabelle 28 Häufigkeit einer Azidose	71
Tabelle 29 Zusammenhang Vitamin D und Azidose.....	71
Tabelle 30 Häufigkeit LGA	72
Tabelle 31 Zusammenhang Vitamin D und LGA	72

Tabelle 32 Häufigkeit SGA	73
Tabelle 33 Zusammenhang Vitamin D3 und SGA.....	73
Tabelle 34 Statistische Kennzahlen bei der Geburt und postpartal	74
Tabelle 35 Korrelation mütterlicher und kindlicher Vitamin D Werte	75
Tabelle 36 Zusammenhang der SS Komplikationen mit Vitamin D.....	77
Tabelle 37 Vitamin D Spiegel bei den verschiedenen LIT Genotypen.....	78
Tabelle 38 Genotyp und Vitamin D Defizienz bei der Mutter	79
Tabelle 39 Zusammenhang Vitamin D Werte und Laktose Intoleranz Genotypen	80
Tabelle 40 Genotyp und Vitamin D Defizienz beim Kind.....	81

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	II
Danksagungen	III
Zusammenfassung	IV
Abstract	VI
Glossar und Abkürzungen	VIII
Abbildungsverzeichnis	XI
Tabellenverzeichnis	XII
Inhaltsverzeichnis	XIV
1 Vitamin D	17
1.1 Formen	17
1.2 Synthese	17
1.3 Aufgaben, Wirkung und Abbau des Vitamin D	19
1.4 Vitamin D Rezeptor (VDR) und Vitamin D Binding Protein	20
1.5 Normwerte	21
1.6 Vitamin D Mangel	23
1.7 Laktoseintoleranz und Vitamin D	25
2. Vitamin D in der Schwangerschaft	27
2.1 Physiologische Veränderung des Vitamin D in der Schwangerschaft	27
2.2 Vitamin D Defizienz in der Schwangerschaft	28
2.3 Vitamin D Supplementation in der Schwangerschaft	29
3. Polycystisches Ovar Syndrom	32
3.1 Definition	32
3.2 Epidemiologie und Risikofaktoren	32
3.3 Klinische Zeichen	33
3.3.1 Ovarielle Dysfunktion	33
3.3.2 Hyperandrogenämie	34
3.3.3 Ovar Morphologie	34
3.3.4 Infertilität	35
3.3.5 Adipositas und Insulinresistenz	35

3.3.6	Metabolisches Syndrom	36
3.4	Pathogenese.....	36
3.4.1	Anti Müller Hormon.....	38
3.5	Therapie.....	39
3.5.1	Änderung des Lifestyles.....	39
3.5.2	Kombinierte orale Kontrazeption.....	40
3.5.3	Metformin.....	40
3.5.4	Ovulationsinduktion.....	41
3.5.5	Gonadotropine.....	42
3.5.6	Laporoskopisches Ovarien Drilling.....	43
3.5.7	IVF, ICSI und IVM	43
3.6	Zusammenhang mit Vitamin D.....	45
3.6.1	Hormoneller Zusammenhang	45
3.6.2	Immunsystem und Frühgeburtlichkeit.....	45
3.6.3	Präeklampsie	46
3.6.4	Fetale Growth Restriction (FGR).....	46
3.6.5	Gestationsdiabetes	47
3.7	Vitamin D Mangel bei PCOS.....	47
4.	Material und Methoden	51
4.1	Studiendesign	51
4.2	Patientenkollektiv.....	51
4.3	Datenerfassung.....	52
4.4	Erhobene Parameter	52
4.5	Erhebung und Definition.....	53
4.6	Statistische Auswertung	54
5.	Ergebnisse – Resultate.....	55
5.1	Patientenkollektiv.....	55
5.2	Geborene Kinder	55
5.3	Vitamin D Werte	56
5.3.1	Mütterliche Vitamin D Spiegel	56
5.3.2	Kindliche Vitamin D Spiegel	57
5.4	Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen.....	58
5.4.1	Mütterliche Komplikationen	58

5.4.2	Geburtsmodus.....	59
5.4.3	Vorzeitige Wehen.....	60
5.4.4	Präexistente Hypertonie	61
5.4.5	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie	62
5.4.6	Präeklampsie	63
5.4.7	Gestationsdiabetes.....	64
5.4.8	Früher vorzeitiger Blasensprung (PPROM)	65
5.4.9	Fruchtwassermenge.....	66
5.4.10	Kindliche Komplikation.....	67
5.4.11	Versorgung des Kindes durch die Neonatologie	68
5.4.12	IUFT	68
5.4.13	IUGR postpartal	69
5.4.14	Frühgeburt	70
5.4.15	Azidose.....	71
5.4.16	Low for Gestational Age.....	72
5.4.17	Small for Gestational Age.....	73
5.5	Zusammenhang zwischen den Geburts- und postpartalen Werten.....	74
5.6	Korrelation zwischen mütterlichen und kindlichen Werten	75
5.7	Vitamin D Cut off Wert	76
5.8	Zusammenhang Vitamin D Spiegel und Schwangerschafts Outcome	76
5.9	Zusammenhang zwischen Vitamin D und Laktoseintoleranz	78
5.9.1	Mütterliche Werte	78
5.9.2	Kindliche Werte	80
6.	Diskussion	82
7.	Literaturverzeichnis	92

1 Vitamin D

1.1 Formen

Vitamin D (Calcitriol) ist ein Steroidhormon und wird aus Cholesterin gebildet. Der Begriff Vitamin wurde fälschlicherweise eingeführt, da man früher der Ansicht war, dass Calcitriol nur über bestimmte Nahrungsmittel zugeführt werden kann. Mittlerweile aber weiß man, dass Vitamin D ein Hormon ist und sowohl vom Körper selbst gebildet als auch exogen zugeführt werden kann(5).

Es gibt verschiedene Formen des Vitamin D:

1. Cholecalciferol (=Vitamin D₃)

Vitamin D₃ auch als Cholecalciferol bezeichnet findet man in tierischen Nahrungsmitteln, wobei der Großteil über die Haut gebildet wird. Die Synthese erfolgt durch Ultraviolett B Strahlung, die die Umwandlung von 7-Dehydrocholesterin in Vitamin D₃ in den epidermalen Keratinozyten und dermalen Fibroblasten initiiert.

2. Ergocalciferol (=Vitamin D₂)

Vitamin D₂ findet man vor allem in Fisch, aber es kann auch über Ergosterol aus Pilzen gewonnen werden.

3. Calcidiol (=25(OH)D)

25-Hydroxyvitamin D ist die Speicherform des Vitamin D. Nachdem Cholecalciferol bzw. Ergocalciferol an das Vitamin D-Binding Protein bindet, wird es in die Leber transportiert, wo daraus 25-Hydroxyvitamin D entsteht.

4. Calcitriol (=1,25(OH)₂D)

1,25-Dihydroxyvitamin D wird in der Niere gebildet und ist die aktive Form(6).

1.2 Synthese

Der erste Schritt der endogenen Synthese findet in der Leber statt. Hier wird durch die Cholesterin Dehydrogenase das 7-Dehydro-Cholesterin gebildet. Dieses wird anschließend über das Blut in die Haut transportiert, wo es durch Sonneneinstrahlung zu einer spontanen Abspaltung kommt und Cholecalciferol (Vitamin D₃) entsteht. Anschließend wird das Cholecalciferol für die Hydroxylierung am C²⁵ Atom in die Leber rücktransportiert. Der abschließende Prozess findet in der Niere statt, wo aus der Vitamin D Vorstufe 25-Hydroxy Cholecalciferol (Calcidiol) über die 1 α Hydroxylase das aktive 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol (Calcitriol) entsteht(5).

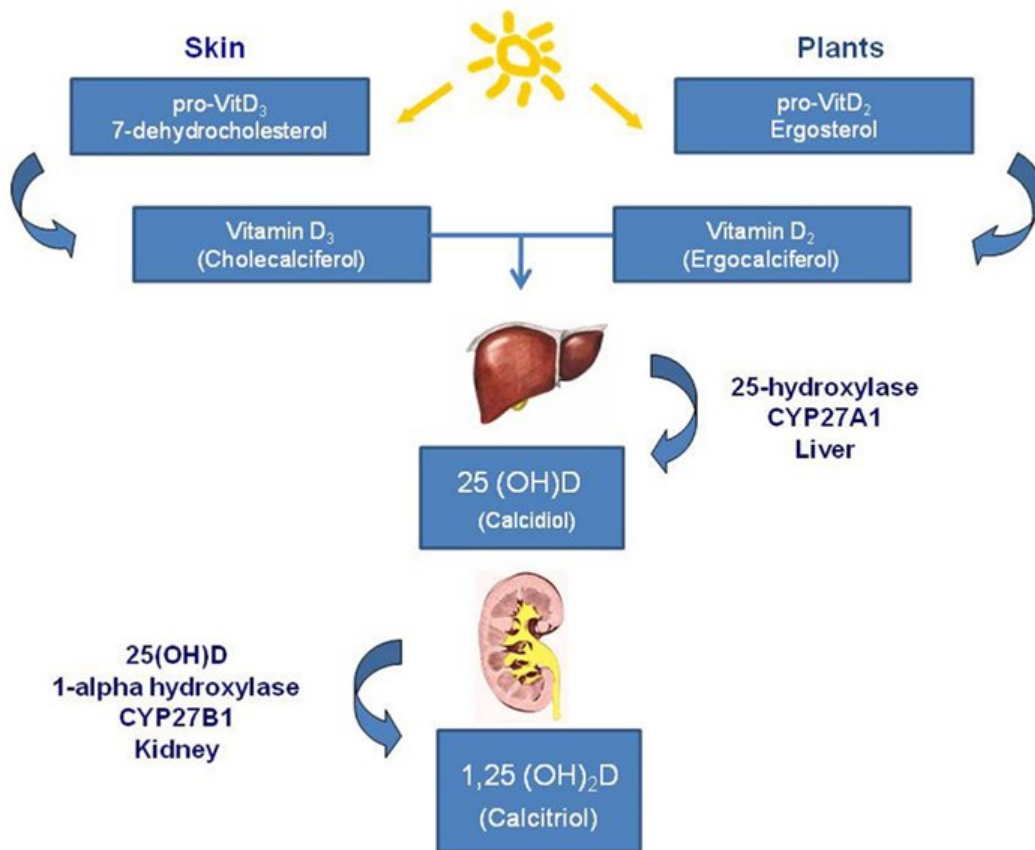


Abbildung I Synthese des Vitamin D(7)

Die kutane Synthese von Vitamin D ist von der Hautpigmentierung und Sonneneinstrahlung abhängig, wobei natürlich auch der Breitengrad, die Jahres-, und Tageszeit eine Rolle spielen(8). Aber durch vermehrte Sonneneinstrahlung kann es nicht zur Bildung einer toxischen Menge von Vitamin D₃ kommen, da Prävitamin D₃ und Vitamin D₃ in inaktiven Metaboliten wie beispielsweise Lumisterol und Tachysterol umgewandelt werden kann(9). Außerdem führt Sonnenlicht in der Haut auch zur vermehrten Melanin Produktion, die wiederum die kutane Vitamin D₃ Synthese herabsenkt. Viele ältere Leute, Kinder oder Bewohner nördlicherer Länder sind vor allem oft im Winter zu wenig Sonneneinstrahlung ausgesetzt. Deshalb werden in den USA und Kanada bereits Milch, Babynahrung, Müsli und viele andere Nahrungsmittel mit synthetisch hergestelltem Ergocalciferol (Vitamin D₂) oder Vitamin D₃ angereichert.

Vitamin D kann aber auch über die Nahrung aufgenommen werden, obwohl dies im Vergleich zur Synthese über die Haut nur einen kleinen Teil ausmacht. Calcitriol ist nur in wenigen Nahrungsmitteln wie beispielsweise fettiger Fischleber enthalten. Die Aufnahme von Vitamin D über die Nahrung erfolgt über den Darm, wo über den Einschluss in Mizellen

die Absorption in den Enterozyten und Verpackung in Chylomikronen induziert wird. Deshalb sind manche Erkrankungen mit einer gestörten Nahrungsaufnahme wie beispielsweise Zöliakie, Morbus Crohn, Pankreasinsuffizienz und Zystische Fibrose assoziiert mit einem erniedrigten 25-Hydroxyvitamin D Spiegel(10).

1.3 Aufgaben, Wirkung und Abbau des Vitamin D

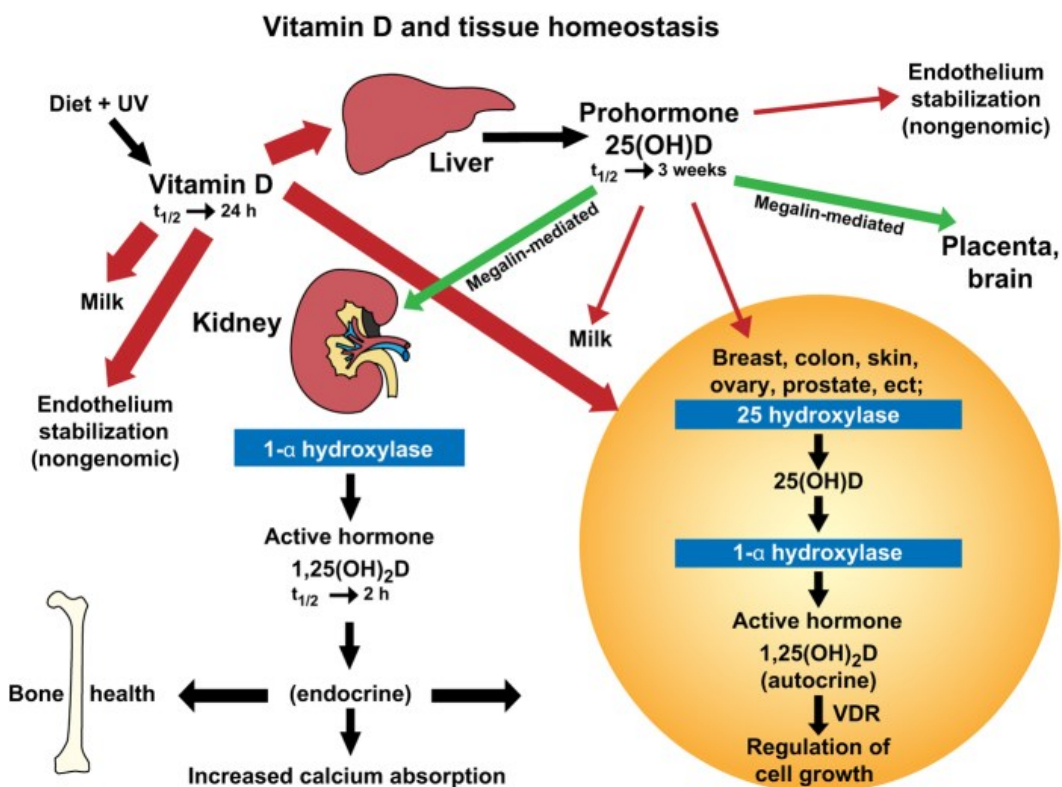


Abbildung II Aufgaben des Vitamin D(11)

Vitamin D spielt gemeinsam mit Parathormon und Calcitonin eine wichtige Rolle in der hormonellen Regulation des Kalziums und Phosphathaushalts. Die Entstehung von Calcitriol wird durch Parathormon reguliert und gefördert. Gehemmt wird die Bildung durch den im Knochen gebildeten Fibroblast Growth Factor 23(12). Vitamin D gehört zu den lipophilen Hormonen und wirkt über Rezeptoren in Darm, Knochen und Nieren. Die Stimulierung des enteralen Calciums und Phosphataufnahme ist eine der wichtigsten Aufgaben des Calcitriols(5). Vitamin D gelingt es über verschiedene Mechanismen den Kalziumspiegel zu erhöhen. Beispielsweise ist es das einzige Prohormon, das Proteine anregt, die bei der Calciumaufnahme beteiligt sind(12). Auch bei der Knochenmineralisation spielt Calcitriol eine wichtige Rolle. Vitamin D stimuliert nämlich Osteoblasten, die

wiederum RANKL (Receptor activator factor of nuclear factor kappa B-ligand) freisetzen. RANKL aktiviert die Osteoklasten für die Knochen Resorption. Deswegen spielt Vitamin D eine wichtige Rolle bei der Calcium Freisetzung aus dem Knochen, wenn über die Nahrung zu wenig Calcium zugeführt wird(13,14).

Wie in Abbildung II dargestellt, spielt Vitamin D über nicht genomische Mechanismen eine wichtige Rolle als Endothel Stabilisator. Sowohl Cholecalciferol, 25(OH)D und auch 1,25(OH)₂D haben alle die Möglichkeit endotheliale Schwachpunkte zu überbrücken(11). Die lokalisierte 1,25(OH)₂D Produktion in nicht Calcium abhängigem Gewebe wie beispielsweise Prostata, Colon, und Brust reguliert bis zu 200 Gene, die im Zellwachstum und in der Regulation von Zellen eine wichtige Rolle spielen und hilft dabei die Wahrscheinlichkeit für das Entstehen maligner Zellen zu reduzieren(15).

Das mütterliche Vitamin D kann nur als 25(OH)D über die Plazenta beziehungsweise Blut-Hirnschranke gelangen. In speziellem Gewebe wie beispielsweise in den Nebenschilddrüsen, der Niere und auch in der Plazenta, erfolgt eine 25(OH)D Aufnahme gebunden ans Vitamin D Binding Protein über einen Megalin/Cubilin Komplex. Nur geringe Mengen des mütterlichen 25(OH)D Spiegels gelangen in die Muttermilch, und die Vitamin D Konzentration in der Brustmilch beträgt ungefähr 20% der mütterlichen Konzentrationen im Blut(11,16).

Vitamin D wird vor allem über die Galle ausgeschieden. Da aber die Mehrheit des Calcitriols Bestandteil des enterohepatischen Kreislaufs ist gelangt das Calcitriol auf diesem Weg wieder zurück in den Körper. Die verschiedenen Formen des Vitamin D haben unterschiedliche Halbwertszeiten beispielsweise hat das aktive 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol nur eine HWZ von 3-5 Stunden. Hingegen besitzt das 25-Hydroxy Vitamin D eine Halbwertszeit von 2-3 Wochen und das Cholecalciferol von 24h. 25(OH)D ist zwar die im Blut am meisten vorhandene Form von Vitamin D, jedoch ist es weniger als 1% so potent wie 1,25-Dihydroxy Vitamin D(11,12).

1.4 Vitamin D Rezeptor (VDR) und Vitamin D Binding Protein

Der Vitamin D Rezeptor ist ein intrazellulärer Rezeptor, der sich im Zytosol befindet und nach der Bindung vom 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol in den Zellkern verlagert wird. Dort bewirkt er eine Aktivierung oder Inaktivierung verschiedener Gene(5). Der VDR besteht aus einer DNA Bindung Domäne (= C Domäne), einer Ligand Bindung Domäne (=E Domäne) und einer Aktivator Domäne (=F Domäne). Der menschliche Vitamin D Rezeptor ist ein Peptid und reagiert mit VDREs (Vitamin D-responsive elements)(17).

Der VDR kommt in verschiedenen Geweben bzw. Abschnitten des Körpers vor wie beispielsweise im Skelett, Nebenschilddrüsen, Immunsystem, Hypothalamus-Hypophysen Achse und im Reproduktionstrakt(18). Die Anwesenheit vom VDR im Ovar, Uterus und Hoden beweist den Zusammenhang von Vitamin D mit der Fortpflanzung(19).

Es gibt verschiedene Polymorphismen am VDR Gen die mit unterschiedlichen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden. Laut *Mahmoudi et al.* gibt es beim Bsm1 und Apal Polymorphismus einen Hinweis auf eine höhere Wahrscheinlichkeit am PCOS zu erkranken. Weitere Polymorphismen des VDR sind Fok1, Taq1, und Tru91, wobei hier bei der PCOS Gruppe und Kontrollgruppe keine Unterschiede auftreten(14).

Der Vitamin D Spiegel im Körper wird durch verschiedene Faktoren wie Alter, Gewicht, Herkunft, genetische Polymorphismen und auch durchs Vitamin D-Binding Globulin (VDBG) beeinflusst. Der Großteil des Calcitriols (80-90%) befindet sich im Serum gebunden ans VDBG. Der Rest ist entweder an Albumin oder Chylomikronen gebunden (10-15%), und nur ein kleiner Teil ist frei und biologisch aktiv. Vitamin D gebunden ans VDBG ermöglicht die Versorgung von verschiedenen Geweben und Zellen mit Vitamin D und reguliert die verfügbare Gesamtmenge. Es schützt Vitamin D Stoffwechselprodukte vom Abbau durch die Hydroxylase und fungiert gleichzeitig als Vitamin D Reservoir. Die Synthese des Vitamin D Binding Globulin findet in der Leber statt und wird durch Östrogen gefördert. Deswegen ist vor allem in der Schwangerschaft oder bei Frauen, die exogenes Östrogen zu sich nehmen der VDGB Spiegel erhöht. Hingegen werden in der Menopause verminderte Vitamin D und VDBG Spiegel beobachtet(20).

1.5 Normwerte

Vitamin D spielt wie zuvor schon erwähnt bei vielen physiologischen Prozessen im Körper eine große Rolle. Deswegen ist es sehr wichtig das immer eine adäquate Menge an Vitamin D im Körper vorhanden ist. Vitamin D Mangel gibt es weltweit, nicht nur in ärmeren Ländern, sondern auch in hochentwickelten Regionen. In Europa ist die Vitamin D Zufuhr über die Nahrung so gering, dass bei vielen Menschen vor allem in den Wintermonaten ein Vitamin D Mangel besteht(21).

Die adäquate Menge an Vitamin D wird gemessen über die zirkulierende Menge an 25-Hydroxy Vitamin D, welches sowohl aus kutaner Synthese als auch aus exogener Zufuhr aus der Nahrung stammt. In manchen Laboren werden der 25-Hydroxyvitamin D₂ und der 25-Hydroxyvitamin D₃ Spiegel separat gemessen, jedoch ist die Gesamtkonzentration des 25(OH)D klinisch wichtig und aussagekräftig(22). Der 25(OH)D Spiegel kann entweder mit

der SI-Einheit in nmol/L oder in ng/ml angegeben werden, wobei 2,5 nmol/l ca. 1 ng/ml entsprechen. Der Serum 25(OH)D Spiegel sollte zwischen 20-40ng/ml (50-100nmol/L) liegen. Die genauen Werte werden wie folgt definiert, wobei die Cut Offs in verschiedenen Studien variieren(23):

25(OH)D Wert	
<10 ng/mL (25 nmol/L)	Schwerer Vitamin D Mangel
< 20 ng/mL (50nmol/L)	Vitamin D Mangel
21-29 ng/mL (51-74nmol/L)	Vitamin D Insuffizienz
≥ 30 ng/mL (75nmol/L)	Normaler Vitamin D Spiegel
150 ng/mL (<375 nmol/L)	Intoxikation

Tabelle 1 Normwerte Vitamin D(15)

Ein optimaler Vitamin D Spiegel kann nicht nur mittels Laborparametern, sondern auch durch klinische Kriterien definiert werden:

1. Maximale PTH Suppression

Wenn der 25(OH)D Spiegel fällt, sinkt auch die intestinale Absorption und das Serum Calcium. Daraus ergibt sich das Ansteigen des Parathormon Spiegels, was wiederum zu einer vermehrten Umwandlung von 25(OH)D zu 1,25-Dihydroxyvitamin D führt(24). Eine Vitamin D Konzentration >20ng/ml ist bei einer normalen Nierenfunktion ausreichend für eine optimale Parathormon Suppression(23).

2. Adäquate intestinale Calcium Absorption

Bei erniedrigten 25(OH)D Spiegeln gibt es weniger Substrat für eine Umwandlung in 1,25-Dihydroxy Vitamin D. Serum 25(OH)D Konzentrationen <4,4 ng/ml sind assoziiert mit einer erniedrigten Calcium Absorption(25).

3. Fraktur Prävention

Der optimale Vitamin D Spiegel kann auch anhand eines klinischen Endpunktes definiert werden, nämlich der Prävention eines Knochenbruchs. Ab einem Spiegel von 28-40 ng/ml wird ein geringeres Fraktur Risiko nachgewiesen(26).

1.6 Vitamin D Mangel

Vitamin D Mangel gibt es in der gesamten Weltbevölkerung in allen Altersgruppen. Sogar in Ländern mit hoher Sonneneinstrahlung, wo angenommen wird, dass durch die UV B Strahlung eine adäquate Menge an Vitamin D vorhanden ist, werden oft zu niedrige Vitamin D Spiegel festgestellt. Auch in Ländern, wo in vielen Nahrungsmittel Vitamin D enthalten ist, gibt es in der Bevölkerung eine 25(OH)D Defizienz. Die höchste Prävalenz des Vitamin D Mangels wird bei Frauen und Mädchen im mittleren Osten beschrieben(27). Von einem Mangel spricht man unter einem 25(OH)D Wert von 50nmol/L oder <20ng/ml. Als insuffizient wird der Bereich zwischen 51-74nmol/L oder 21-29ng/mL bezeichnet, wobei man ab >30 ng/mL von einem ausreichendem Vitamin D Spiegel spricht. Diese Werte basieren auf der Beobachtung, dass die intestinale Kalziumaufnahme bei postmenopausalen Frauen über 32ng/ml maximiert wird und die Konzentration des Parathormons bei Erwachsenen weiter abnimmt und Tiefpunkt bei 30-40ng/ml erreicht. Wegen unzureichenden Studien werden bei Kindern die gleichen Cut Off Werte angenommen(15). Im Zusammenhang mit diesen Werten lässt sich bei 20-100% älterer Männer und Frauen, die in den USA, Kanada oder Europa leben ein Vitamin D Mangel feststellen. Außerdem haben Kinder und Jugendliche weltweit ein höheres Risiko für Vitamin Insuffizienz und Defizienz(28).

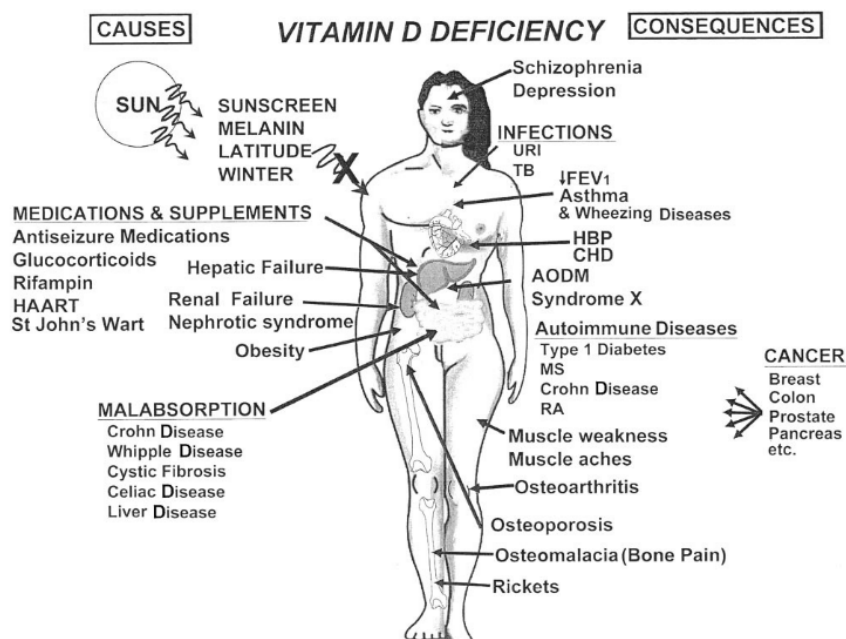


Abbildung III Ursachen und Folgen des Vitamin D Mangels(15)

Da der Großteil der Vitamin D Produktion über die kutane Synthese geschieht, ist die Hauptursache für einen Vitamin D Mangel eine inadäquate Sonnenexposition(28). Aber nicht nur die Sonnenstrahlen an sich, sondern auch der Winkel, in dem die Sonnenstrahlen auf die Erde eintreffen spielt eine große Rolle. Deswegen findet bei erhöhtem Zenit Winkel im Winter, am frühen Morgen und am späten Nachmittag wenig bis gar keine Vitamin D₃ Synthese über die Haut statt. Außerdem wird bei Verwendung eines Sonnenschutzes mit Faktor 30 die kutane Synthese in der Haut um mehr als 95% reduziert. Dunkelhäutige Menschen haben einen natürlichen Sonnenschutz und müssen deswegen oft 3-5mal länger in der Sonne bleiben, um die gleiche Menge an Vitamin D zu produzieren wie ein hellhäutiger Mensch.

Auch Adipositas bzw. ein erhöhter BMI ist assoziiert mit einem Vitamin D Mangel, da Vitamin D ein fettlösliches Hormon ist. Es wird von Fettzellen aufgenommen und dort abgelagert, wobei es bei einer größeren Menge an Fett zu einer vermehrten Speicherung kommt, und somit weniger Vitamin D im Blut vorhanden ist. Weiter Gründe für zu niedrige 25(OH)D Spiegel sind Fettmalabsorptionssyndrome oder das nephrotische Syndrom, bei dem Vitamin D gebunden ans Vitamin D Binding-protein über den Harn verloren geht. Außerdem können auch diverse Medikamente wie beispielsweise Glukokortikoide, Rifampin und Antikonvulsiva zu einer Erniedrigung des Vitamin D Spiegels beitragen(15). Bei älteren Menschen kommt es durch eine Abnahme der kutanen Vitamin D Produktion und der Zufuhr über die Nahrung oft zu niedrigeren 25(OH)D Spiegeln. Außerdem wird angenommen, dass Personen hohen Alters oft unter einer Achlorhydrie leiden und dadurch sogar bei normalen Calcitriol Spiegel eine verminderte Calcium Absorption und eine Alters abhängige Resistenz gegenüber Calcitriol und somit niedrige 25(OH)D Spiegeln eintreten(29). Bei Kindern äußert sich Vitamin D Mangel durch eine Wachstumsretardierung und Rachitis. Bei Erwachsenen hingegen kann sich eine 25(OH)D Defizienz sowohl als Osteopenie als auch als Osteoporose äußern, zusätzlich ist damit ein höheres Frakturrisiko verbunden. Auch Muskelschwächen und damit ein erhöhtes Sturzrisiko sind häufig assoziiert mit einem Vitamin D Mangel, da der VDR auch in der Skelettmuskulatur vorhanden ist(15).

Hingegen sollen Menschen, die näher am Äquator sind und mehr Sonneneinstrahlung erleben ein geringeres Risiko für Kolon-, Prostata-, Brust- und diverse andere Carcinome haben. Daher hat man in verschiedenen Studien den Zusammenhang mit Vitamin D getestet und ist zu dem Schluss gekommen, dass eine Assoziation zwischen 25(OH)D Mangel und der Carcinom Mortalität besteht(30–35). Des Weiteren soll ein höherer Vitamin D Spiegel

die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung an Typ 1 Diabetes Mellitus(36), multipler Sklerose(37,38) und arterieller Hypertonie(39) senken. Beispielsweise haben Kinder, die 2000 IU Vitamin D während des ersten Lebensjahrs erhalten ein um 78% reduziertes Risiko an Diabetes Mellitus Typ 1 zu erkranken im Vergleich zu Kindern ohne Supplementation(40). Menschen mit weniger Vitamin D Ressourcen sind auch anfälliger für Schizophrenie und Depressionen(41,42). Des Weiteren ist eine Vitamin Defizienz in der Schwangerschaft mit einem höheren Risiko für Präeklampsie und andere Geburtskomplikationen verbunden(43).

1.7 Laktoseintoleranz und Vitamin D

Unter Laktoseintoleranz versteht man das Auftreten gastrointestinaler Symptome wie beispielsweise Blähungen, Winde, Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen nach der Konsumation von Milchprodukten. Menschen, die an einer Laktoseintoleranz leiden sollen Nahrungsmittel, in denen Milch enthalten ist, vermeiden. Das ist vor allem in Amerika und Kanada ein großes Problem, da über die Milchprodukte, die mit Vitamin D versehen werden, 60% der täglichen Calcitriol Aufnahme geschieht. Es ist bewiesen, dass eine Laktose freie Diät in diesen Ländern eine erhöhte Anfälligkeit für Erkrankungen mit sich bringt, aufgrund der niedrigeren Vitamin D Spiegel(44).

Im Allgemeinen kommt es bei der Laktoseintoleranz zur Verminderung bzw. zum Ausfall des Enzyms Laktase Phlorizin Hydrolase. Die intestinalen Zellen spalten normalerweise mit Hilfe der LPH die Laktose in Glukose und Galaktose auf. Das wiederum erklärt, warum bei der LI eine genetische Mutation im Laktose Gen zugrunde liegt(45). Die Vererbung der Laktoseintoleranz findet über einen Single Nucleotid Polymorphismus (SNP), bei dem es zum Austausch einer DNA Base nämlich Thymin(T) oder Cytosin (C) kommt, statt. Genau lokalisiert ist dieser SNP 13910 Basen vor dem LCT Gen im Chromosom 2q21. Das LCT (Laktose Gen) stellt das für die LPH kodierende Gen dar. Je nachdem welche Base nun vorliegt, können verschiedene Genotypen wie CC, TC oder TT unterschieden werden. Bei einem homozygoten CC Genotyp liegt oft eine LI vor, was wiederum beim Genotyp CT oder TT seltener beobachtet wird(46).

Laut einer Studie von *Alharbi et El-Soheymy* gibt es einen Zusammenhang zwischen Vitamin D und der Laktoseintoleranz, der eben auf den zuvor genannten Genotypen beruht. Bei einem TC Genotyp ist die Wahrscheinlichkeit einen niedrigeren 25(OH)D Spiegel zu haben um 50% erhöht. Hingegen ist beim CC Typ das Risiko auf einen suboptimalen Vitamin D Spiegel sogar verdoppelt(44).

Es lässt sich eine Einteilung über die Laktase Aktivität anhand der Genotypen darstellen, so findet man die niedrigste Aktivität der Laktase bei homozygot CC und die höchste Aktivität beim homozygoten TT Genotyp. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass beim 13910 CC Genotyp oft gastrointestinale Symptome auftreten beziehungsweise eine Laktose Intoleranz vorliegt(47).

2. Vitamin D in der Schwangerschaft

2.1 Physiologische Veränderung des Vitamin D in der Schwangerschaft

Im Laufe einer Schwangerschaft kommt es häufig zu einem Vitamin D Mangel bzw. sind die Vitamin D Spiegel bei Schwangeren niedriger als bei Nichtschwangeren. Die Reduktion des 25(OH)D Spiegels ist entweder auf einen verbesserten mütterlichen Stoffwechsel oder auf eine erhöhte Nutzung des Vitamin D durch den Fötus zurückzuführen(48). Während der Schwangerschaft kommt es zu einer Adaption der Vitamin D Homöostase. Zusammenfassend gibt es drei wesentliche Veränderungen im Calcitriol Metabolismus:

1. Erhöhung des mütterlichen Calcitriol Spiegels
2. Mütterliche 25(OH)D Verfügbarkeit für einen optimalen fetalen 25(OH)D Spiegel
3. Erhöhung der mütterlichen VDBP Spiegel(49)

Der Vitamin D Spiegel steigt am Beginn der Schwangerschaft an und verdoppelt sich bis zum Ende des dritten Trimesters. Sowohl das gebundene als auch das freie Vitamin D steigen während der Schwangerschaft an. Nach der Geburt normalisieren sich die Vitamin D Spiegel wieder. Die Vitamin D Spiegel steigen sowohl systemisch als auch lokal in der Plazenta an. Die erhöhten Vitamin D Spiegel sind auf eine vermehrte Synthese aufgrund gesteigerter CYP27B1 Aktivität in der mütterlichen Niere, den Trophoblasten und der Dezidua zurückzuführen(50–55). Die Expression der 1α Hydroxylase in der Dezidua und in den Trophoblasten ist im 1ten und 2ten Trimenon um zehn fache höher als im 3ten Trimenon(56). Der Großteil der Vitamin D Synthese in der Schwangerschaft findet jedoch in der Niere statt aufgrund einer erhöhten 1α Hydroxylase Aktivität(57).

Die Vitamin D Homöostase wird gesteigert, um dem Fötus optimale intrauterine Bedingungen sowie eine möglichst komplikationslose Geburt zu ermöglichen(58). Einerseits wird die Knochenmineralisation des Fötus gesteigert durch Stimulation der Calcium Absorption. Andererseits wird auch das mütterliche Immunsystem systemisch und lokal optimiert, um eine Toleranz gegen väterliche und kindliche Alloantigene zu schaffen. Die gesteigerte Calcium Absorption findet im Jejunum und Ileum statt. Die immunologische Stabilität und Toleranz hingegen geht von der mütterlichen Dezidua aus(55,59).

Es kommt sowohl im maternalen angeborenen als auch erworbenen Immunsystem zu zahlreichen Veränderungen in der Schwangerschaft. Ein vermehrtes Auftreten von zirkulierenden aktivierten Makrophagen ist die Ursache für die gesteigerte renale CYP27B1 Produktion(60,61). Auch bei Hormonen wie PTH, Estradiol, Prolaktin und Plazenta

Laktogen wird ein Zusammenhang mit der gesteigerten 1α Hydroxylase Aktivität vermutet(62). Des Weiteren reguliert Vitamin D immunmodulierende Zytokine in den Trophoblasten und Dezidua Zellen wie $TNF\alpha$, Interferon γ und IL-6. Neben der Stimulierung des antiinfektiösen Cathelicidin Protein reguliert es auch andere hormonelle Vorgänge in den Trophoblasten. Dadurch kommt es zu einer gesteigerten Produktion von humanen Choriongonadotropin, humanen Plazenta Laktogen, Östrogen und Progesteron(56).

Das Vitamin D Binding Protein steigt schon in den ersten 8-10 Schwangerschaftswochen deutlich an. Es kann sich im Verlauf einer Schwangerschaft um bis zu 40-50% erhöhen im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen. Nach der Geburt sinkt das VDBP und normalisiert sich innerhalb von 1,5-3 Monaten(56,63). Das VDBP wird in der SS an der Zelloberfläche von Trophoblasten exprimiert. Daher wird vermutet, dass der VDBP Anstieg in der SS durch eine gesteigerte Differenzierung der Trophoblasten, die in direktem Kontakt mit dem mütterlichen Blut stehen, verursacht wird. Obwohl zu Beginn gleichzeitig ein Anstieg des VDBP und des Vitamin D stattfindet, kommt es in der 15-36ten SSW zu einem Abfall des freien Calcitriols. Es liegt eine negative Assoziation zwischen den Vitamin D und den VDBP Spiegel vor(63).

2.2 Vitamin D Defizienz in der Schwangerschaft

Weltweit kommt es während der Schwangerschaft bei vielen Frauen zu einem Vitamin D Mangel. Der optimale Marker für den Vitamin D Spiegel ist das 25-Hydroxyvitamin D.

Mütterliches 25(OH)D, welches die Plazentaschranke überwindet, liefert den Hauptanteil des fetalen Vitamin D Vorrats. Die Calcidiol Spiegel im Nabelschnurrblut des Kindes sind jedoch um ca. 25% niedriger als bei den Müttern. Im Allgemeinen korrelieren die mütterlichen und fetalen 25(OH)D Werte gut(64,65).

Von Vitamin D Defizienz spricht man bei einem 25(OH)D Spiegel $<50\text{nmol/l}$ bzw. $<20\text{ng/ml}$. In einer Studie, die in Deutschland durchgeführt stattfand, wurden bei 77% der Mütter und 69% der Kinder 25-Hydroxyvitamin D Spiegel $<50\text{nmol/l}$ diagnostiziert. Es wurde außerdem festgestellt, dass Frauen aus einem nicht europäischen Land, die weniger als 1h/Woche Sport betreiben, sich weniger als 1h/ Woche im Freien aufhalten und zuvor schon schwanger waren, deutlich niedrigere 25-Hydroxyvitamin D Spiegel haben als Frauen die diese Kriterien nicht erfüllen(66). Weitere Risikofaktoren für eine Vitamin D Defizienz sind dunklere Hautpigmentation, zu wenig Aufnahme von Vitamin D über die Nahrung, hoher BMI und wenig Sonneneinstrahlung. In Deutschland sind bei Schwangeren 25(OH)D Spiegel $<50\text{nmol/l}$ im Winter 47mal häufiger als im Sommer(66,67).

Studien weisen darauf hin, dass der mütterliche 25(OH)D Spiegel mit Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie, Gestationsdiabetes, Kaiserschnitt, Infektionen etc. assoziiert ist. Vor allem auch Infektionserkrankungen wie Vaginose, Zahnfleischentzündungen und maternale HIV Übertragung treten in der Schwangerschaft gehäuft bei einem niedrigen Vitamin D Spiegel auf(68). Des Weiteren weisen Studien darauf hin, dass kindliche Komplikationen wie Frühgeburt, SGA, niedriges Geburtsgewicht und Asthma häufig mit niedrigen Vitamin D Spiegeln assoziiert sind(11,67).

2.3 Vitamin D Supplementation in der Schwangerschaft

Seit 1980 werden zahlreiche Studien zur Vitamin D Supplementation in der Schwangerschaft durchgeführt, wobei immer noch kontroverse Meinungen bezüglich der notwendigen Menge und des optimalen Zeitpunkts zur Darreichung existieren(11,65,67,69–72). Bei der Vitamin D Supplementation gibt es zwei verschiedene Möglichkeiten entweder eine alleinige Vitamin D Verabreichung oder eine Kombination aus Vitamin D und Calcium. Wenn Frauen nur Calcitriol während der Schwangerschaft erhalten weisen sie deutlich höhere 25(OH)D Spiegel auf. Außerdem sind die 25-Hydroxyvitamin D Spiegel am Ende der Schwangerschaft deutlich höher bei Verabreichung einer täglichen Dosis im Vergleich zu einer höheren Einmaldosis(69).

In einem Systematic Review der Cochrane Library, in dem 15 Studien inkludiert wurden, zeigte sich in zwei Studien von *Sablok et al.* und *Assemi et al.*, dass Frauen, die während der Schwangerschaft eine Vitamin D Supplementation erhalten, ein geringeres Risiko für eine Präeklampsie haben im Vergleich zu Schwangeren ohne Intervention oder Placebo(4,73,74). In der randomisierten Kontroll Studie von *Sablok et al.* wurden 180 Frauen, die zum ersten Mal schwanger waren in 2 Gruppen geteilt. Die erste Gruppe (n=60) erhielt kein Vitamin D und in der zweiten Gruppe (n=120) wurde Vitamin D ausgehend vom Vitamin D Wert bei Beginn der Schwangerschaft supplementiert. In dieser Gruppe wurde den Frauen mit Vitamin D Spiegel >50nmol/L einmalig 60000 IU Vitamin D in der 20ten Schwangerschaftswoche verabreicht. Bei defizienten Vitamin D Spiegeln (25-50nmol/L) wurde 2mal 120000 IU Vitamin D verabreicht in der 20ten und 24ten Schwangerschaftswoche. Und bei einem schweren Vitamin D Mangel (<25nmol/L) wurden jeweils in der 20ten, 24ten, 28ten und 32ten SSW 120000 IU Vitamin D verabreicht. In der ersten Gruppe waren die Vitamin D Spiegel deutlich niedriger als in der zweiten Gruppe (MW 46,11±74,21nmol/L versus 80±51,53nmol/L). Auch das Auftreten von Präeklampsie,

Frühgeburten und GDM war in der Gruppe ohne Supplementation signifikant ($p < 0,02$) häufiger (44%) als in der zweiten Gruppe mit Vitamin D Supplementation (20,4%)(75).

Bezüglich des Auftretens einer Frühgeburt werden in diversen Studien kontroverse Ergebnisse angeführt(4,11,76–78). *Wagner et al.* beschreiben bei Schwangeren mit einem Vitamin D Spiegel $>40\text{ng/ml}$ ein um 59% reduziertes Risiko für eine Frühgeburt im Vergleich zu Konzentrationen $<20\text{ng/ml}$ (77). In einer chinesischen Studie von *Zou et al.*, die 1953 Frauen inkludiert, wird das untersuchte Kollektiv in 3 Gruppen anhand des Vitamin D Spiegels (Gruppe A $<20\text{ng/ml}$, Gruppe B $21\text{--}29\text{ng/ml}$, Gruppe C $\geq 30\text{ng/ml}$) eingeteilt, wobei sich bei höheren Vitamin D Spiegel ein vermehrtes Auftreten einer Frühgeburt zeigte(76).

Im Hinblick auf den Geburtsmodus wird in 2 Studien bei vermehrter Vitamin D Supplementation das seltenere Auftreten eines Kaiserschnitts beschrieben(79,80).

In 3 Studien mit insgesamt 493 Frauen wurde beobachtet, dass Frauen, die Vitamin D in der Schwangerschaft supplementiert bekommen seltener Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 2500g bekommen, verglichen mit Frauen, die keine Intervention oder Placebo erhalten(75,81,82). 4 Studien stellten eine statistisch signifikant höhere Länge der Kinder bei der Geburt nach Vitamin D Supplementation dar($p=0,06$)(75,81–83). Außerdem sind sowohl die Körpergröße als auch der Kopfumfang bei den Kindern höher(75).

Auch schwangere Frauen, die eine Kombination aus Vitamin D und Calcium erhalten, haben ein geringeres Risiko für das Entwickeln einer Präeklampsie(74,82). Allerdings lässt sich ein deutlich höheres Risiko einer Frühgeburt erkennen, weil Frauen mit Vitamin D und Calcium Supplementation vermehrt Kinder vor der 37ten Schwangerschaftswoche gebären im Vergleich mit keiner Intervention oder Placebo(74,84).

Zur Supplementation von Vitamin D in der Schwangerschaft gibt es verschiedene Dosierungsempfehlungen, die von 200-4000 IU/d reichen(11,20,26,58,65,67,69,77). Obwohl die empfohlene Tagesmenge in der Schwangerschaft 600 IU beträgt, gibt es zu wenige Daten um die exakte Dosis, die für die Kinder benötigt wird herauszufinden. Stattdessen wurde festgestellt das bei einer Menge von 400 IU/d der Serum 25(OH)D Spiegel im Bereich von $16\text{--}20\text{ng/ml}$ aufrechterhalten wird(20). Da es aber verschiedene Definitionen der Vitamin D Defizienz beziehungsweise der ausreichenden Vitamin D Spiegel gibt, sind auch deutliche Unterschiede in der Supplementationsmenge zu sehen. Die zugeführte Menge an Vitamin D soll zwischen 1000-1600 IU ($25\text{--}40\ \mu\text{g/d}$) sein, um optimale Vitamin D Spiegel bei Schwangeren zu erzielen. Bei dieser Dosis steigt das Serum 25(OH)D

um 1,2 nmol/L pro μg (40IU). Wenn täglich eine Menge von 1000 IU/d oral verabreicht wird, können bei Schwangeren die Vitamin D Konzentration über 20 ng/ml aufrechterhalten werden(69,85).

In einer Studie von *Hollis et Wagner* bekamen Schwangere vor der 16ten SSW 4000 IU/d Vitamin D bis zur Geburt verabreicht. Das Ziel dieser Studie war bei der Geburt eine Mindestkonzentration des 25(OH)D von 32ng/ml, zur optimalen Unterdrückung eines sekundären Hyperparathyreoidismus, zu erreichen. Eine Dosis von 4000 IU/d erhöht das 25-Hydroxyvitamin D bei allen Schwangeren soweit, dass sowohl der Vitamin D Metabolismus als auch die Calcium Homöostase in der Schwangerschaft normal verlaufen können(11). In einer weiteren Studie von *Wagner et al.* wurde beobachtet, dass ab einem 25(OH)D Spiegel von 40ng/ml das Risiko einer Frühgeburt im Vergleich zu Konzentrationen <20ng/ml um 59% geringer ist(77). Daher soll schwangeren Frauen, wenn möglich noch vor Eintreten der Schwangerschaft täglich 4000IU Vitamin D verabreicht werden, um 25(OH)D Konzentration von 40ng/ml zu erreichen. Diese Menge schützt ausreichend vor Schwangerschafts- aber auch Geburtskomplikationen wie beispielsweise Präeklampsie oder Asthma beim Neugeborenen. Da die Umwandlung von 25(OH)D in 1,25(OH)₂D variiert, sollen mindestens 4000 IU/d verabreicht werden, damit ein 25(OH)D Spiegel von 40ng/ml erreicht wird. Bei einem Spiegel von 40ng/ml 25(OH)D erfolgt die maximale Produktion von aktivem Vitamin D. Ab diesem Punkt findet nämlich die Synthese von 1,25(OH)₂D substratunabhängig statt, und es wurde keine einzige Nebenwirkung bei dieser Dosierungsmenge festgestellt(11,77,86).

In Österreich wird keine routinemäßige Bestimmung des Vitamin D Spiegels vor Eintritt einer Schwangerschaft durchgeführt. Viele Schwangere nehmen jedoch Vitamin D Präparate wie beispielweise das Kombinationspräparat Femibion ein. Darin sind neben 0,02mg Cholecalciferol auch unter anderem Inhaltstoffe wie Folsäure, Calcium enthalten. 1 μg Vitamin D entspricht 40 IU, womit die Frauen, die Femibion erhalten, täglich 800IU Vitamin D zu sich nehmen. Diese Menge ist sowohl zu gering um bei den Schwangeren 25(OH)D Spiegel >40ng/ml zu erzielen als auch um Konzentrationen >20 ng/ml aufrecht zu erhalten(11,69).

3. Polyzystisches Ovar Syndrom

3.1 Definition

Das Polyzystische Ovar Syndrom (PCOS) wird laut den Rotterdam Kriterien von 2003 durch die drei folgenden Merkmale definiert:

1. unregelmäßigen Zyklus (Oligo- oder Anovulation)
2. klinisch oder biochemisch feststellbare Hyperandrogenämie
3. polyzystische Ovarien im Ultraschall

Für die Diagnose des PCOS müssen mindestens zwei der Rotterdam Kriterien erfüllt sein. Zusätzlich sollten andere Ursachen wie beispielsweise Androgen produzierende Tumore, Cushing Syndrom und das Adrenogenitale Syndrom ausgeschlossen werden(87).

In den 2018 veröffentlichten evidenzbasierten internationalen Leitlinien für die Beurteilung, Diagnostik und Behandlung des PCOS werden auch die Rotterdam Kriterien zur Diagnose herangezogen. Zusätzlich werden strengere Kriterien, in denen das Auftreten von Hyperandrogenismus und unregelmäßigen Zyklen für eine Diagnose erforderlich ist, empfohlen. Bei Jugendlichen hingegen ist ein Ultraschall nur bedingt aussagekräftig, da hier eine Interpretation der Ovar Morphologie im Zusammenhang mit der normalen Physiologie nicht einfach ist(88).

Es werden 4 verschiedene Phänotypen unterschieden, wobei die genaue Ätiologie noch unklar ist. Es existieren folgende Phänotypen:

- Phänotyp A: Androgen Überschuss+ ovarielle Dysfunktion + POM
- Phänotyp B: Androgen Überschuss+ ovarielle Dysfunktion
- Phänotyp C: Androgen Überschuss+ POM
- Phänotyp D: Ovarielle Dysfunktion + POM(88)

3.2 Epidemiologie und Risikofaktoren

Das PCOS ist die häufigste Ursache für chronische Anovulation und Unfruchtbarkeit bei Frauen im gebärfähigen Alter. PCOS ist eine häufige endokrine Erkrankung und ist assoziiert mit metabolischen- und reproduktiven Störungen(89). Die Prävalenz dieser endokrinen Erkrankung liegt unter Beachtung verschiedenster Kriterien zwischen 5-18%(90). Die genaue Ätiologie des PCOS ist noch unklar, jedoch wird ein Zusammenspiel von genetischen Faktoren, Lifestyle Faktoren und Umweltfaktoren angenommen(88).

Die frühe Diagnose des PCOS ist wichtig, um mögliche Komplikationen wie Unfruchtbarkeit, kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes Mellitus Typ 2 und des metabolischen Syndroms frühzeitig zu behandeln. Das PCOS manifestiert sich meist bei Jugendlichen das erste Mal, wobei es besonders in diesem Alter oft sehr schwierig ist zwischen den Merkmalen des PCOS und der normalen pubertären Entwicklung zu differenzieren. In dieser Phase besitzen Mädchen physiologisch oft noch unregelmäßige Zyklen und im Ultraschall sichtbare polyzystische Ovarien. Am besten geeignet für die Diagnose des PCOS bei jungen Frauen ist der biochemische oder klinische Hyperandrogenismus mit Hirsutismus(91,92).

In einer Metaanalyse von *Yu et al.* wird beschrieben, dass beim PCOS vermehrt Schwangerschaftskomplikationen wie Gestationsdiabetes, Präeklampsie, Frühgeburt, Abort, Kaiserschnitt und perinataler Tod auftreten(93). In den 2018 publizierten Guidelines wird beschrieben, dass Frauen mit PCOS viel länger brauchen um schwanger zu werden beziehungsweise kommt es oft zu einer reduzierten Embryoimplantationsrate und schlechterer Embryonenentwicklung. Bei einer ovariellen Stimulation im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung tritt bei PCOS häufig das ovarielle Hyperstimulationssyndrom (OHSS) auf(88).

3.3 Klinische Zeichen

3.3.1 Ovarielle Dysfunktion

Ovarielle Dysfunktion mit irregulären Menstruationszyklen ist ein wichtiges Hauptmerkmal des PCOS, obwohl im Ausnahmefall sogar bei einer Dysfunktion normale Zyklen auftreten können. Der weibliche Zyklus dauert im Schnitt 28 Tage, wobei ein irregulärer Menstruationszyklus im ersten Jahr nach der Menarche physiologisch ist(94). Die genaue Definition eines unregelmäßigen Zyklus lautet:

- >1 Jahr bzw. <3 Jahren nach Auftreten der ersten Regelblutung: <21 oder >45 Zyklus Tage
- >3 Jahre nach Menarche bis Perimenopasue: <21 Tage, >35 Tage, <8 Zyklen/Jahr
- >1Jahr nach Menarche: >90 Tage für einen Zyklus
- Primäre Amenorrhoe mit 15 Jahren oder bis zu 3 Jahren nach Brustentwicklung(88)

3.3.2 Hyperandrogenämie

Beim PCOS treten in 60-100% sowohl klinische als auch biochemische Hyperandrogenämie auf. Für die Diagnose eines biochemischen Hyperandrogenismus muss mit Hilfe des Labors, das berechnete freie Testosteron, der freie Androgen Index oder das berechnete bioverfügbare Testosteron bestimmt werden(95). Nur durch die Messung des Gesamttestosterons werden 20-30% der PCOS Patientinnen entdeckt, wogegen durchs freie Testosteron 50-60% der PCOS Frauen identifiziert werden. Falls diese Werte nicht erhöht sind, wird laut den neuen Guidelines das Androstendion und Dehydroepiandrosteron Sulfat (DHEAS) herangezogen.

Der klinische Hyperandrogenismus ist durch Symptome wie Hirsutismus, Akne und Androgen induzierte Alopezie geprägt. Außerdem kommt es oft zu einer Virilisierung, die dem Gesamtbild einer Alopezie, schwerem Hirsutismus und einer Klitoromegalie entspricht(88). Im Hinblick auf die körperliche Untersuchung des Hirsutismus gibt es einige Scores wie zum Beispiel den modified Ferriman-Gallwey Score, der die klinische Diagnose erleichtern soll. Hierbei wird der Haarwuchs in 9 verschiedene Körperregion nämlich Oberlippe, Kinn, Nacken, Brust, Arme, Oberbauch, unterer & oberer Rücken Bereich und Oberschenkel näher betrachtet und mit Punkten beurteilt. Die Punkte starten bei 0, wo keine Terminalhaare vorhanden sind und gehen bis 4, wo extensives terminales Haarwachstum beschrieben wird. Als Terminalhaar wird das erwachsene, pigmentierte Haar beschrieben, welches über 0,5cm lang ist(96). Bei einer Punktezahl größer als 5 tritt bei 70-90% der Frauen das PCOS auf(97).

Da die betroffenen Frauen oft stark unter dem Auftreten von Hirsutismus, Akne und Alopezie leiden, nimmt auch die Lebensqualität deutlich ab. Deswegen treten beim PCOS oft Angststörungen, Depressionen und psychosexuellen Störungen auf(98,99).

3.3.3 Ovar Morphologie

Die Morphologie des PCOS (PCOM) ist in den neuen Leitlinien definiert durch 20 oder mehr Follikel pro Ovar oder ein ovarielles Volumen $\geq 10 \text{ cm}^3$. Bei Frauen bis zu 8 Jahren nach Auftreten der Menarche und auch in der Menopause sollte der Ultraschallbefund vorsichtig interpretiert werden, da in dieser Phase oft physiologisch multifollikuläre Ovarien vorhanden sind. Es muss aber ein Ultraschall durchgeführt werden, um andere Pathologien der Ovarien ausschließen zu können(88).

3.3.4 Infertilität

Infertilität betrifft 12% der Paare weltweit, wobei das polyzystische Ovar Syndrom die häufigste endokrine Ursache für weibliche Infertilität ist(1,2). Die Infertilität ist in 30% durch Anovulation bedingt, wobei 90% der Anovulation bedingten Infertilität durch das PCOS verursacht wird(100). Abnorme Zyklen mit Amenorrhoe und Oligomenorrhoe bis zur chronischen Anovulation sind die Ursache der In bzw. Subfertilität beim PCOS. Daher ist bei der Untersuchung eine Zyklusanamnese inklusive Zykluslänge, Unregelmäßigkeiten, Dauer der Blutung oder Abwesenheit der Blutung ohne Einnahme von Medikamenten sehr wichtig(101). Beim PCOS ist der Prozess der Oogenese verändert im Vergleich zu normalen Frauen. Da beim Polyzystischen Ovar Syndrom eine erhöhte LH/FSH Ratio vorliegt, also erhöhtes LH und vermindertes FSH, können einerseits die Follikel nicht mehr heranreifen, und andererseits bleibt der mittzyklische Peak aus und es erfolgt keine Ovulation, was wiederum zur Infertilität führt(102).

3.3.5 Adipositas und Insulinresistenz

Vermehrte Gewichtszunahme und ein höherer BMI sind bei Frauen mit PCOS deutlich häufiger als bei Frauen ohne PCOS. Vor allem bei Stammfettsucht kommt es zu einer Erhöhung der Insulin Resistenz und der Hyperandrogenämie, wodurch die PCOS Prävalenz ansteigt und eine Exazerbation der klinischen Symptome erfolgt(103). Außerdem haben vom PCOS betroffene Frauen eine höhere genetische Wahrscheinlichkeit an Adipositas zu erkranken(104).

PCOS Frauen sind häufig von einer beeinträchtigten Glukose Toleranz oder Diabetes Mellitus Typ 2 betroffen, wobei ein Gewichtsverlust sowohl die Klinik als auch die Insulinresistenz verbessert(105,106). Außerdem hat Übergewicht bei Frauen auch einen Einfluss auf die ovarielle Dysfunktion, irreguläre Zyklen, Unfruchtbarkeit und Ansprechen auf Ovulationsinduktion. Auch einige Komplikationen wie erhöhte Anzahl an Fehlgeburten, Hyperglykämie, Präeklampsie, perinatale Morbidität und fetale Makrosomie treten bei Adipositas vermehrt auf(107–110).

Bei Frauen, die am PCOS leiden, tritt auch oft ein gestörtes Essverhalten und Essstörungen wie Anorexia nervosa, Bulimie nervosa, Binge Eating und Ähnliches auf. Unter gestörtem Essverhalten versteht man auch Klinik, die durch bestimmte Verhaltensweisen (z.B. übermäßige Einschränkung), kognitive (z.B. übermäßige Diät, negatives Körperbild) und emotionale Faktoren hervorgerufen wird. Vor allem das Bild über die eigene Person oder den eigenen Körper ist bei PCOS Frauen oft negativ beeinflusst, da sowohl körperliche wie

beispielsweise Hirsutismus und Übergewicht als auch psychologische Faktoren eine große Rolle spielen(106,110).

3.3.6 Metabolisches Syndrom

Beim PCOS sind kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes und Dyslipidämien deutlich häufiger. Dadurch entsteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung des metabolischen Syndroms oder Insulinresistenz Syndrom(111). Insulin Resistenz findet man in 60-80% der Frauen mit PCOS beziehungsweise in 95% der übergewichtigen PCOS Frauen(100). Das Insulin Resistenz Syndrom äußert sich durch Glukoseintoleranz, abnormalen Harnsäure Metabolismus, Dyslipidämie, Bluthochdruck, endotheliale Dysfunktion, chronische Inflammation und ein prothrombotischer Zustand. Das American College of Endocrinology (ACE) hat 4 Hauptkomponenten des Insulin Resistenzsyndroms bestimmt: Hypertriglyceridämie, reduziertes HDL, Hypertonus und Glukose Intoleranz. Durch diese Kriterien sollen Hochrisiko Patienten vor dem Auftreten von DM Typ 2 oder kardiovaskulären Erkrankungen entdeckt werden(111).

Das metabolische Syndrom wird in den Rotterdam Kriterien definiert durch 5 Kriterien, wobei mindestens 3 davon vorliegen müssen:

1. Adipositas
2. Hypertriglyceridämie
3. Reduziertes HDL Cholesterin
4. Hypertonie
5. Hyperglykämie(87)

Bei PCOS Frauen, die an einem metabolischen Syndrom leiden werden niedrigere Vitamin D Spiegel als bei PCOS Frauen ohne diese Symptomatik beobachtet(112). Hier wird durch die Supplementation von Vitamin D eine Verbesserung bezüglich der Triglyceride und HDL beschrieben, und auch die Glukosespiegel, Triglyceride und der Hüftumfang nehmen deutlich ab. Im Gegensatz dazu haben sich das Cholesterin und der LDL erhöht, und der BMI, HDL, RR und der Taillenumfang nicht verändert(113).

3.4 Pathogenese

Das polyzystische Ovar Syndrom gehört zum Formenkreis der normogonadotropen, hyperandrogenämischen Ovar Insuffizienzen. Hierbei kommt es zu einer erhöhten Ausschüttung von Androgenen, die wiederum zu einem unregelmäßigen Zyklus mit Oligo-

oder Amenorrhoe und Virilisierung führen. Die Androgene werden vom Ovar, der Nebenniere und durch die Umwandlung von Androgen Vorstufen gebildet, wobei der Schweregrad der körperlichen Veränderungen von der Hyperandrogenämie abhängig ist. Die Pathogenese ist multifaktoriell und lässt sich unter anderem auf einen erhöhten Östrogenspiegel während des ganzen Zyklus zurückführen. Dadurch kommt es durch einen positiven Feedbackmechanismus zu einer vermehrten Ausschüttung vom Gonadotropin LH aus der Hypophyse(114). Durch die gesteigerte LH Sekretion werden die Theka Zellen zur Androgen Synthese angeregt. Mit Hilfe des Enzyms 17α Hydroxylase entsteht aus Progesteron 17-Hydroxyprogesteron, aus dem über die 17,20-Lyase das Androstendion gebildet wird. Das Androstendion wird entweder durch die Aromatase in Östron umgewandelt, oder gleich in Testosteron, wobei bei Frauen mit PCOS die Testosteronsynthese vermehrt stattfindet(102,115).

Das FSH und LH bewirken normalerweise eine zyklische Ovarialfunktion durch die Heranreifung der Eizellen, Bildung und Freisetzung von Östrogen und Progesteron. Wenn genügend Östrogen vorhanden ist, wird durch einen mittzyklischen Anstieg von FSH und LH die Ovulation ausgelöst(114).Die Gonadotropin Releasing Hormon Ausschüttung aus dem Hypothalamus bestimmt die pulsatile Freisetzung vom LH und FSH aus der Hypophyse. Wenn die GnRH Sekretion erhöht ist, kommt es zu einem Anstieg von LH und einem Abfall von FSH wobei man von einer gesteigerten LH/FSH Ratio spricht. Da bei PCOS die Progesteronspiegel oft vermindert sind, könnte dadurch die pulsatile Ausschüttung von GnRH vermehrt und somit die LH Sekretion und Androgen Synthese gesteigert sein(102,115). Die Verminderung von FSH wird wiederum durch einen erhöhten Inhibin Spiegel noch verstärkt. Somit ist einerseits die Heranreifung der Follikel und andererseits auch der mittzyklische Peak gestört und es erfolgt keine Ovulation, was wiederum das Erscheinungsbild der polyzystischen Ovarien erklärt.

Neben der Hyperandrogenämie kommt es durch eine periphere Insulinresistenz in der Peripherie zu erhöhten Insulinspiegeln(114). Durch die Hyperinsulinämie kommt es zu einer vermehrten Androgen Synthese im Ovar. Außerdem inhibiert das Insulin die Produktion vom Sexualhormon Binding Globulin, welches im Normalfall das Testosteron bindet. Somit ist durch eine Verminderung des SHBG eine vermehrte Menge an freiem Testosteron vorhanden(102,115).

3.4.1 Anti Müller Hormon

Das Anti-Müller Hormon (AMH), welches ein Polypeptid des TGF β ist und von den Granulosa Zellen des Ovars produziert wird, spiegelt die Anzahl an antralen Follikel gut wider. Das AMH spielt möglicherweise eine Rolle in der Pathogenese des PCOS und seinen verschiedenen Phänotypen(116,117).

3.5 Therapie

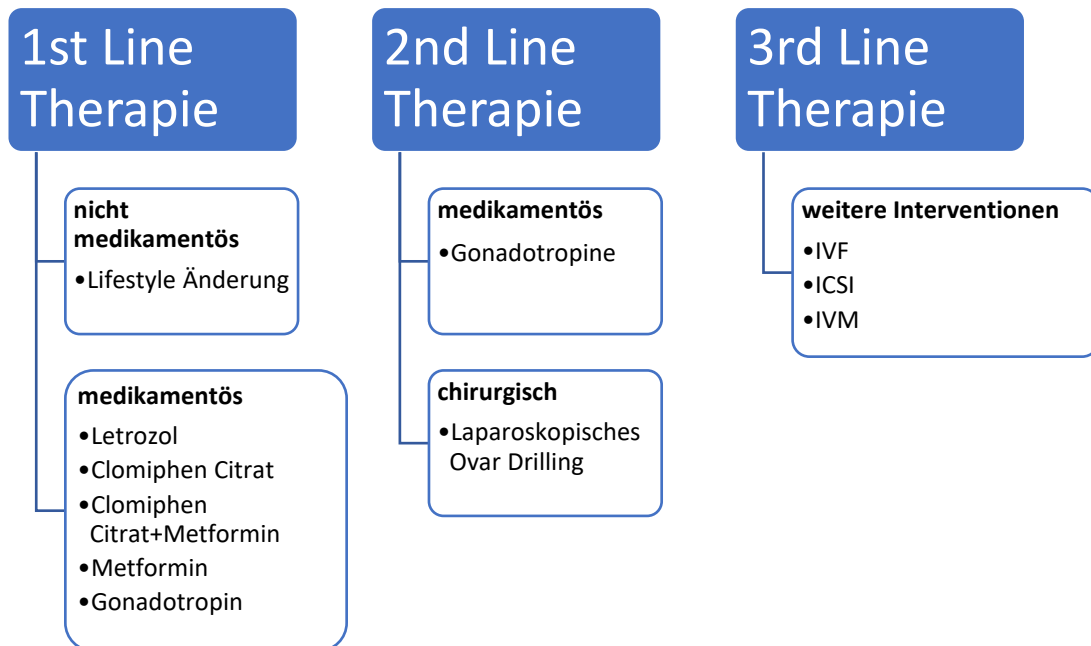


Abbildung IV Therapiemöglichkeiten beim PCOS (88)

3.5.1 Änderung des Lifestyles

Ein wichtiger Bestandteil der Therapie beim PCOS ist Lifestyle, Verhaltens- und Ernährungsgewohnheiten zu optimieren. Allen Frauen empfiehlt man eine gesunde Ernährung und ausreichende Bewegung um Gesundheit, ein passendes Körpergewicht und eine Verbesserung der Lebensqualität zu erzielen(88). Durch Lifestyle Veränderungen werden Verbesserungen der androgenen Symptomatik, die sich unter anderem durch niedrigere Punktezahlen im Ferriman Gallwey-Score äußert, erzielt. Auch der freie Androgen Index, die nüchtern Insulin und Glukose Werte, sowie der BMI können durch Lifestyle Interventionen optimiert werden(118). Übergewicht hat unter anderem auch einen negativen Einfluss aufs schwanger werden, die Schwangerschaft, und auf die längerfristige Gesundheit von Mutter und Kind, da ein erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien und metabolische Erkrankungen besteht. Außerdem sprechen übergewichtige Frauen weniger auf Ovulation Induktion an(119). Deswegen soll den PCOS Frauen die Gewichtsabnahme durch eine reduzierte Kalorienzufuhr und gesunde Ernährung nahegelegt werden. Durch einen Gewichtsverlust von 5-10% innerhalb eines halben Jahres kann gleichzeitig auch die periphere Insulinresistenz und die klinische Symptomatik verbessert werden. Bezüglich körperliche Aktivität und Sport sollen Frauen, die zwischen 18 und 64 Jahren alt sind, mindestens 150 Minuten/ Woche Sport mit mäßiger Intensität oder 75 Minuten/Woche mit starker Intensität betreiben(88).

3.5.2 Kombinierte orale Kontrazeption

First Line Treatment für Frauen ohne Kinderwunsch bei PCOS ist eine kombinierte orale Kontrazeption (KOK). Obwohl natürlich PCOS Frauen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen haben, ist die Verwendung von KOKs bei PCOS auch mit vielen Vorteilen verknüpft. Die kombinierte orale Kontrazeption bewirkt nämlich eine Verminderung der LH Freisetzung, des totalen und freien Testosterons, eine Hemmung der 5 α -Reduktase, eine Erhöhung des SHBGs, Verbesserung der Insulin Sensitivität, Regelmäßigkeit des Zyklus und der klinischen Zeichen eines Hyperandrogenismus und schützt auch das Endometrium vor Neoplasien. KOKs enthalten Östrogen (Ethinylestradiol) und Gestagene und können mono-, bi-, oder triphasisch kombiniert sein(120). Der Effekt der Pille auf den Zyklus, Hirsutismus, Gewichtsverlust, Testosteron Konzentration, Blutzucker und Lipidspiegel ist verschieden bei unterschiedlichen Präparaten. Wenn eine Kontraindikation für die kombinierte orale Kontrazeption besteht oder sie schlecht vertragen wird, können Anti Androgene für die Therapie von Hirsutismus und Alopezie verwendet werden(88).

3.5.3 Metformin

Falls die orale Kontrazeption plus Lifestyle nicht ausreichen für die gewünschte Gewichtsreduktion kann in Kombination Metformin verwendet werden. Metformin ist ein Antidiabetikum, welches vor allem bei Frauen mit BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ eingesetzt wird. Außerdem hat es einen positiven Einfluss auf metabolische Entgleisungen, Diabetes und beeinträchtigte Glukose Toleranz beim PCOS(88). Metformin wirkt durch eine Verminderung der Gluconeogenese, Lipogenese und verbesserte Glukose Aufnahme in der Leber, Skelettmuskulatur, Fettgewebe und Ovarien. Es wird auch zur Therapie bei DM2, Gestationsdiabetes, und zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen verwendet, da es Gewichtszunahme minimiert und oft einen Gewichtsverlust bewirkt(121).

Metformin ist deutlich weniger effektiv als CC als First Line Medikation. Auch die Kombination von Metformin mit CC bringt keinen besseren Nutzen für die Patientinnen, deshalb wird Metformin nur für die Ovulationsinduktion nicht mehr empfohlen(122,123).

3.5.4 Ovulationsinduktion

Bei Frauen mit Kinderwunsch ist die Ovulationsinduktion ein wichtiger Therapiebestandteil. Es können verschiedene Medikamente wie CC, Letrozol oder Metformin zur Ovulation Induktion verwendet werden.

3.5.4.1 Letrozol

Letrozol ist ein Aromatase Inhibitor und hemmt die Konversion von Androgenen zu Östrogenen. AI wirken auch auf die Hypothalamus-Hypophysen Achse, was eine vermehrte Freisetzung von FSH bewirkt. Letrozol wird als First Line oder als Second Line Medikament nach CC Resistenz zur Ovulationsinduktion bei Frauen, die unter Anovulation und Unfruchtbarkeit leiden ohne weitere Infertilitätsfaktoren, verwendet.

Durch einen Ovar-Hypophysen Feedback wird das Risiko für Mehrlingsschwangerschaften reduziert. Außerdem wirkt das Letrozol nicht auf Östrogen Rezeptoren zentral oder im Endometrium, wodurch es zu weniger Nebenwirkungen kommt(124,125).

Die Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt ist um 40-60% erhöht im Vergleich zu Clomiphen(88). Obwohl weniger NW als bei Clomiphen auftreten, wurde früher eine Teratogenität vermutet. In einer Studie von *Legro et al.* wurde aber kein signifikanter Unterschied zwischen CC und Letrozol bezüglich eines Aborts, Anomalien oder Zwillingsschwangerschaften festgestellt(126).

3.5.4.2 Clomiphen Citrat

Clomiphen ist ein selektiver Östrogen Rezeptor Modulator mit Östrogen und Antiöstrogen Eigenschaften. und wird als First Line Medikament bei Anovulation beim PCOS verwendet(127). Das Antiöstrogen blockiert Estradiol Rezeptoren im Hypothalamus, wodurch es zu einer Veränderung der GnRH Freisetzung, vermehrter FSH Freisetzung und somit zur Follikelentwicklung kommt. Aber das Clomiphen ist in 11% assoziiert mit multiplen Schwangerschaften, weswegen eine genaue Überwachung der Ovulation und des Follikelwachstum mit Ultraschall und Labor erfolgen muss. Die Therapie wird am fünften Tag begonnen mit 50mg/Tag für 5 Tage. Die Therapie kann gesteigert werden bis zu 150 mg/Tag. Normalerweise werden die 20%, die resistent auf die CC Therapie sind, innerhalb von 3 Zyklen identifiziert. CC kann bis zu 6 Zyklen lang gegeben werden bevor bei Unwirksamkeit auf eine andere Therapieoption umgestiegen wird. Obwohl in 80% eine Ovulation erfolgt werden nur 30-40% der Patienten nach CC Verabreichung schwanger(128). Als NW von CC werden Sehstörungen, Hitzewallungen, Spannungsgefühl in der Brust, Müdigkeit und Übelkeit beschrieben. Falls die NW zu stark sind kann

Tamoxifen 20-40mg am Tag 4-6 gegeben werden.(119,128) Als CC Resistenz wird das Ausbleiben der Ovulation trotz CC Therapie verstanden. Therapie Optionen für resistente PCOS Patientinnen sind beispielsweise Aromataseinhibitoren oder eine Gonadotropin Therapie(129).

3.5.5 Gonadotropine

Als Medikamente zweiter Wahl bei Frauen, bei denen die orale Ovulation Induktion erfolglos blieb, werden Gonadotropine verwendet. Im Vergleich zu Anti Östrogenen oder keiner Therapie zeigen Gonadotropine bessere Ergebnisse bezüglich Zyklus, kumulative Schwangerschaften und Lebendgeburten(88).

Gonadotropine dürfen nur niedrig dosiert verabreicht werden und müssen täglich injiziert werden. Zur Verabreichung der Gonadotropine gibt es zwei verschiedene Möglichkeiten nämlich das Low-Dose Step-Up und das Low-Dose Step-Down Schema. Bei der Step-Up Therapie liegt die Anfangsdosis bei 50-75 IU, die nur wenn nach 14 Tagen keine Reaktion erfolgt ist alle 7 Tage u, 25-37,5 IU erhöht wird. Beim Step-Down Schema wird durch eine hohe Dosis von 150 IU. zu Beginn für 3-4 Tage eine Follikelrekrutierung erreicht. Danach wird die Dosis auf 50-75 IU reduziert um die Follikelentwicklung aufrecht zu erhalten(119). Zum Verhindern einer Überstimulationssyndrom oder multiplen Schwangerschaften bedarf es einem genauen Monitoring mit Ultraschall(130). Oft ist es sehr schwierig die richtige Dosis an Gonadotropinen zu verabreichen, sodass sich nur ein dominanter Follikel entwickelt. Bei der Verabreichung von Gonadotropinen wird die Ovulation durch eine einmalige Injektion von hCG initiiert, aber nur wenn 1 Follikel mindestens 17mm groß ist. Wenn 3 oder mehr Follikel einen größeren Durchmesser als 14mm haben, soll hCG nicht verwendet werden(119).

3.5.6 Laporoskopisches Ovarien Drilling

Wenn die Ovulation Induktion nicht erfolgreich war, kann das Laparoskopische Ovarien Drilling angewandt werden. Diese Methode wurde 1984 entwickelt und hat die Ovar Keilresektions Operation abgelöst(100). Beim Laparoskopischen Ovar Drilling werden die Eierstöcke chirurgisch mit Wärme oder Laser an verschiedenen Lokalisationen punktiert oder koaguliert. Studien belegen, dass eine Laparoskopische Therapie mit oder ohne Ovulation gleich effektiv ist wie eine alleinige Ovulationsinduktion, aber das Risiko für multiple Schwangerschaften deutlich vermindert ist(131). Aber bei 84% der PCOS Patientinnen mit Infertilität hilft diese Methode, um eine Schwangerschaft zu erzielen. LOD verbessert auch die Insulin Resistenz und die Androgen Produktion des Ovars, und erhöht die SHBG Spiegel. Außerdem ist beim LOD kein intensives Monitoring mit Ultraschall notwendig, da kein Risiko für multiple Schwangerschaften oder für das OHSS besteht(100,132–135). Bei der LOD soll vorsichtig und in so geringem Ausmaß wie möglich interveniert werden, um das Risiko für eine Ovar Schädigung oder Beeinträchtigung der ovariellen Reserve zu minimieren. Eine hilfreiche Methode um eine Schädigung der Ovarien zu verhindern ist, den Douglas Raum mit 1000ml isotoner Lösung zu füllen, wo die Ovarien gekühlt werden können um Hitze und Gewebsschäden zu verhindern und das Risiko für Adhäsionen zu verringern(119).

3.5.7 IVF, ICSI und IVM

Die Third Line Therapie der Wahl bei Versagen der Ovulation Induktion und zusätzlichen Infertilitätsfaktoren, die zum Ausbleiben einer Schwangerschaft führen, ist die In Vitro Fertilisation oder die intrazytoplasmatischen Spermieninjektion(88). Bei der IVF werden der Frau mehrere Eizellen entnommen und im Labor mit den Spermien befruchtet. Nach 3-5 Tagen werden die befruchteten Embryonen in die Gebärmutter implantiert. Bei der ICSI wird ein Spermium direkt in eine Eizelle injiziert. Die ICSI wird vor allem dann angewandt, wenn die Samenqualität beeinträchtigt ist oder mehrere IVF Zyklen erfolglos waren(136). Bei PCOS Frauen ist die Wahrscheinlichkeit einer Befruchtung geringer, als bei normalen Frauen, die sich einer IVF unterziehen. Außerdem wird beim PCOS nach OHSS oder ausbleibender Befruchtung öfter ein Embryo Transfer durchgeführt(119). Die IVF ermöglicht eine Kryopreservation aller Keimzellen oder einzelnen Eizelle, um einen Embryo Transfer im nächsten Zyklus nach Stimulation des Endometriums zu ermöglichen(137).

Um das Risiko für OHSS zu reduzieren gibt es verschiedene Strategien wie beispielsweise die Verwendung von GnRH Antagonist statt GnRH Agonisten, Verwendung von GnRH statt hCG zur Eizellreifung. Eine Therapie mit einem GnRH Antagonist hat Vorteile, da die Dauer der Stimulation und die Dosis an Gonadotropin und somit wiederum das Risiko für ein OHSS reduziert werden. Das OHSS tritt seltener auf bei der Verabreichung von GnRH Antagonisten als bei der Long Down Therapie mit einem GnRH Agonisten. FSH kann entweder aus menschlichem Urin gewonnen oder mit rekombinanten DNA Techniken synthetisiert werden. Auch exogenes LH kann zur Prävention des OHSS einer Ovar Stimulation und reduziert gleichzeitig die Bildung des VEGF, wobei beide Komponenten bei der Pathogenese des OHSS involviert sind(138).

Bei der In Vitro Maturation werden unreife Eizellen entnommen und in einem speziellen Medium für 24-48h aufbewahrt. Die Eizelle wird dann mittels ICSI befruchtet und 2-3 Tage später in den Uterus eingesetzt. Bei dieser Methode besteht eine geringere Gefahr zur Entwicklung eines OHSS(119).

3.6 Zusammenhang mit Vitamin D

3.6.1 Hormoneller Zusammenhang

Der Zusammenhang von Vitamin D mit dem Polycystischen Ovar Syndrom wird vermittelt über den Vitamin D Rezeptor. Der VDR ist unter anderem im Ovar vorhanden und stimuliert die Steroidhormon Synthese. 1,25(OH)₂D steigert die Progesteron Produktion um 13%, die Estradiol Produktion um 9% und die Estron Produktion um 21%(139).

Außerdem wird die Dezidualisierung, die Implantation und die Laktogen Expression und die humane Choriongonadotropin durch Calcitriol gesteigert. Auch im Calcium Haushalt spielt das Vitamin D eine wichtige Rolle, da es eine vermehrte Calcium Aufnahme in die Plazenta ermöglicht(140–142). Die Plazenta ist auch beteiligt an der Konversion von 25(OH)D zu 1,25(OH)₂D über CYP27B1. Die plazentare Calcitriol Synthese beginnt schon früh in der Schwangerschaft, da auch die Expression von CYP27B1 mRNA im ersten Trimester sehr hoch ist(143). Der VDR ist in den villösen Trophoblasten und in der Dezidua aber auch in der glatten Muskulatur von Plazentagefäßen vorhanden. Auch in den Zellkernen von fetalen Zotten und endothelialen Zellen wird der VDR exprimiert(144).

3.6.2 Immunsystem und Frühgeburtlichkeit

Eine Hauptaufgabe des VDR ist die Regulation der Immunantwort über die vermehrte Synthese von Cathelicidin (CAMP), einem antimikrobiellen Peptid, in den Trophoblasten, Dezidua Zellen und plazentaren Makrophagen. Auch durch die Bildung von Zytokinen wie Tumor Nekrose Faktor, Granulozyten-Makrophagen Stimulationsfaktor und Interleukin 6 wirkt der VDR im Immunsystem(145).

Vitamin D als wichtiger Bestandteil des Immunsystems wird mit Frühgeburtlichkeit assoziiert. Proinflammatorische Zytokine und Gene führen zu einer terminnahen Geburt, falls aber eine vermehrte Zytokin Produktion bei einer Infektion auftritt kann eine Frühgeburt erfolgen(146). Wenn es in der Schwangerschaft zu Veränderungen der VDR Expression oder Funktion kommt treten meist Komplikationen auf, wobei diese Schwangerschaftskomplikationen meist durch den mütterlichen Teil der Plazenta verursacht werden. Im Hinblick auf die fetale VDR Veränderungen gibt es noch wenig Erkenntnisse(147).

3.6.3 Präeklampsie

Präeklampsie ist definiert durch maternalen Bluthochdruck ($>140/90$), Proteinurie und endotheliale Dysfunktion. Die Präeklampsie tritt meist nach der 20ten SSW auf, wobei es zu einer signifikanten Erhöhung der maternalen und fetalen Morbidität kommt(148). Die genaue Ätiologie ist noch unklar, aber die Placenta Invasion und die Remodulierung von Spiral-Arterien spielen eine wichtige Rolle(149). Die Pathogenese der Präeklampsie wird unter anderem mit dem VDR assoziiert. Bei der Präeklampsie soll eine verminderte Aktivität, ein erhöhter Katabolismus sowie eine beeinträchtigte Aufnahme von 25(OH)D in die Plazenta stattfinden(150). Der Grund dafür ist eine verminderte Expression des VDR beziehungsweise des CYP27B1 Enzyms(151). Calcitriol und Calcidiol führen zu einer vermehrten Invasion von extravillösen Trophoblasten der Dezidua und maternalen Spiralarterien(152). Es wurden die Plazenten von Frauen mit Präeklampsien nach der Geburt untersucht, wobei in verschiedenen Studien unterschiedliche Ergebnisse bezüglich erhöhter oder erniedrigter 1α Hydroxylase Aktivität zu sehen sind. Daher ist der exakte Zusammenhang von Vitamin D und der Entwicklung von Präeklampsie noch unklar, aber eine Assoziation wie beispielsweise mit dem zuvor erwähnten VDR wird vermutet(153).

3.6.4 Fetale Growth Restriction (FGR)

Die fetale Growth Restriction wird definiert durch ein Geburtsgewicht unter der 10ten Perzentile während der Schwangerschaft und andere Zeichen wie zum Beispiel eine geringe Menge an Fruchtwasser oder asymmetrischer fetaler Wachstum(154). Obwohl bei der FGR die Pathogenese noch nicht genau erforscht ist, wird auch hier ein Zusammenhang mit Vitamin D vermutet vor allem über den Einfluss des Vitamin D auf den Calciummetabolismus, den Knochenwachstum und eine beeinträchtigte Plazenta Funktion(155). Die VDR Expression ist bei der FGR erniedrigt und führt zu einer Dysfunktion der Trophoblasten(156). Der Grund dafür kann ein SNP von VDR sein, da der Polymorphismus sowohl die Funktion als auch die Expression des VDR verändert. Beim *FokI* Polymorphismus wird einerseits verminderte Größe des Säuglings beobachtet und vermehrtes Auftreten einer Frühgeburt oder Schwangerschaftsdiabetes. Hingegen hat der *Apal* Polymorphismus eher einen Einfluss auf das Geburtsgewicht anstatt auf die Größe(147).

3.6.5 Gestationsdiabetes

Gestationsdiabetes Mellitus ist ein Zustand peripherer Insulinresistenz, der in der 2ten Schwangerschaftshälfte zu einer Glukoseintoleranz führt. Einerseits erhöht der GDM die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen wie beispielsweise fetale Makrosomie, Geburtstrauma und Präeklampsie. Andererseits beeinflusst der Gestationsdiabetes auch die Gesundheit von Mutter und Kind im späteren Leben, da es oft zu Übergewicht, DM Typ 2 und zum metabolischen Syndrom kommt.

Beim GDM ist die VDR Expression in extravillösen Trophoblasten und im fetoplazentären Endothel erhöht. Beim Gestationsdiabetes kommt es zu einer endothelialen Dysfunktion durch erhöhte Stickstoffmonoxid Bildung, die durch Vitamin D bedingt ist. Möglicherweise ist die Up Regulation der VDR Expression ein Grund für niedrige Vitamin D Spiegel beim Fetus(157). Der SNP *TaqI* wird mit Gestationsdiabetes in Verbindung gebracht(147).

3.7 Vitamin D Mangel bei PCOS

67-85 % der am PCOS erkrankten Frauen leiden unter einem Vitamin D Mangel. Ob die Prävalenz für einen Vitamin D Mangel bei Frauen mit PCOS höher oder niedriger ist, wird in diversen Studien kontrovers diskutiert. Durch die Calcitriol Defizienz beim PCOS kommt es einerseits zur Exazerbation der Klinik und außerdem sind niedrigere Vitamin D Spiegel mit Insulin Resistenz, ovarieller Dysfunktion mit irregulärem Zyklus, geringere Schwangerschaftsrate, Hirsutismus, Hyperandrogenämie, Übergewicht und kardiovaskuläre Risiken assoziiert(158). Es gibt Studien, die einen positiven Effekt der Vitamin D Supplementation auf den Menstruationszyklus und die Insulin Resistenz beim PCOS zeigen(159). Beim Polycystischen Ovar Syndrom variiert der Vitamin D Spiegel mit dem BMI. Die Serum 25(OH)D Spiegel sind um 27-56% niedriger in übergewichtigen PCOS Frauen als in der normalgewichtigen PCOS Kontrollgruppe(160,161). Dieser Zusammenhang ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass Vitamin D ein fettlösliches Hormon ist, und bei übergewichtigen Personen vermehrt im Fettgewebe gespeichert wird und somit weniger aktiv verfügbar ist. Eine andere Hypothese ist, dass adipöse Personen weniger Zeit in der Natur verbringen und somit weniger Vitamin D Synthese über die Haut stattfindet(162).

Vitamin D Mangel wird als Bestandteil der Pathogenese des PCOS gesehen. Vitamin D reguliert die Gentranskription über den VDR, der einerseits den LH-, SHBG- und Testosteronspiegel sowie die Insulinresistenz und den Insulinspiegel beeinflusst(163,164). Durch den Vitamin D Mangel und einen zu niedrigen Calciumspiegel wird die Parathormon

Produktion gesteigert, die wiederum assoziiert ist mit PCOS, Infertilität und erhöhtem Testosteron(165). In Mäusen mit einer Vitamin D Defizienz werden außerdem geringere Fruchtbarkeitsraten und eine geringere Aromatase Aktivität und Follikulogenese beobachtet(166).

Der Zusammenhang von Vitamin D und der Insulin Resistenz ist noch nicht ganz klar, aber es gibt verschiedene Ansätze diesbezüglich. So kann beispielsweise $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ die Insulin Aktion verbessern, durch Verbesserung der Insulinsynthese und -freisetzung, und durch die vermehrte Expression der Insulin Rezeptoren oder von proinflammatorischen Zytokinen, die die Insulinresistenz bedingen. Vitamin D kann auch durch einen verbesserten Calciumspiegel oder durch eine vermehrte Produktion von $25(\text{OH})\text{D}$ von zu einer höheren Insulinsensitivität führen(167). Außerdem ist natürlich auch der Zusammenhang von Insulinresistenz mit dem Übergewicht und somit niedrigeren Vitamin D Spiegeln eine mögliche Erklärung(161). Durch die Verabreichung von Vitamin D kann ein positiver Effekt auf die Insulin Sekretion und Resistenz bei übergewichtigen Frauen erreicht werden. Vitamin D Mangel spielt auch bezüglich der Fertilität eine wichtige Rolle(159).

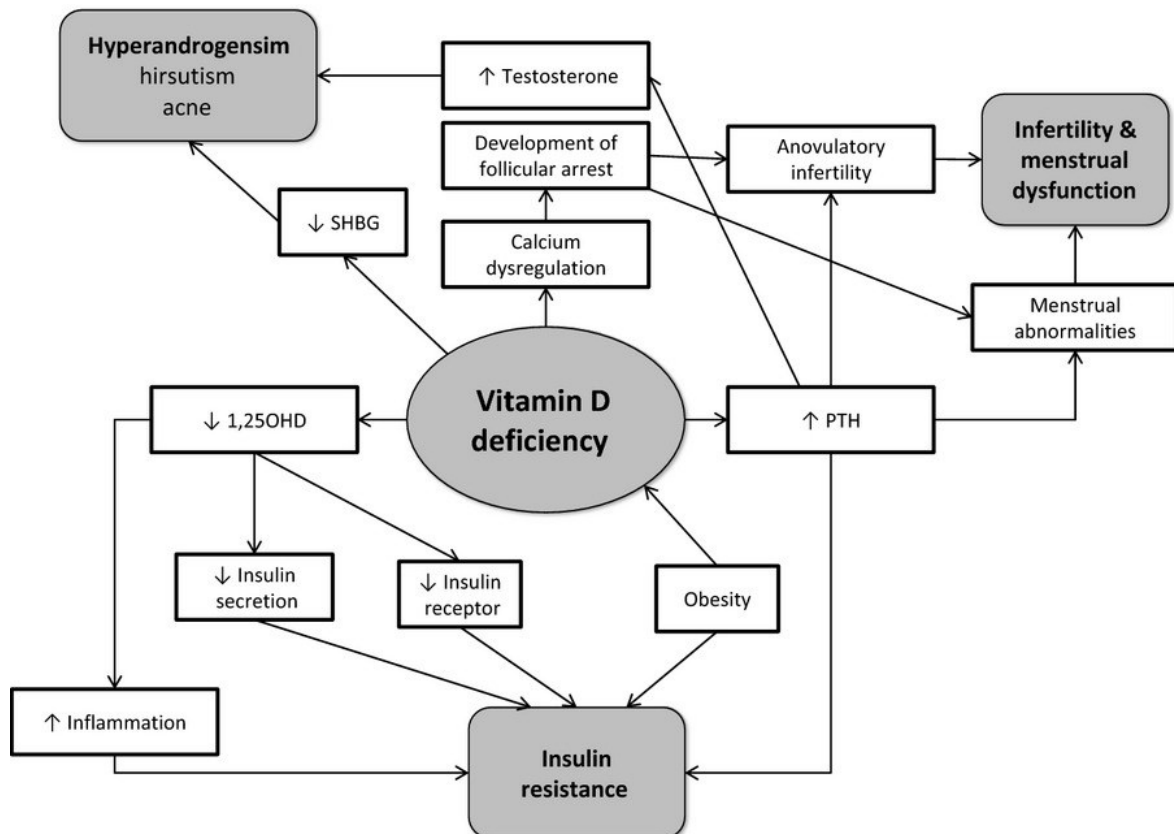


Abbildung V Zusammenhang Vitamin D Mangel und PCOS (159)

Eine Vitamin D Defizienz ist assoziiert mit einer Calcium Dysregulation, die wiederum zu einem Follikelarrest und Anovulation führt(168). Falls dann eine IVF angestrebt wird, spielt der Vitamin D Spiegel auch hier eine bedeutende Rolle, da bei Patientinnen, die erfolgreich schwanger werden, die 25(OH)D Spiegel deutlich höher sind. Bei der Erhöhung des Vitamin D Spiegels um 1ng/ml wird eine um 7% größere Wahrscheinlichkeit auf eine erfolgreiche Schwangerschaft beschrieben. Auch im Rahmen der Ovulation Induktion ist 25(OH)D ein wichtiger Prädiktor, da niedrigere Spiegel mit einer geringeren Follikelentwicklung und weniger Schwangerschaften nach Stimulation assoziiert sind(169). Daher führt die Supplementation von Vitamin D zu einer Verbesserung der ovariellen Dysfunktion und irregulärem Zyklus.

In verschiedenen Studien werden unterschiedliche Möglichkeiten der Supplementation getestet wie beispielsweise die Kombination von Metformin und Vitamin D oder Calcium und Vitamin D. Bei Frauen, die Vitamin D kombiniert mit Calcium erhalten, hat sich der Vitamin D Spiegel innerhalb von 2-3 Monaten normalisiert, wobei sich bei 7/9 Frauen der Zyklus normalisiert hat und zwei Frauen schwanger geworden sind(168). Bei einer Verabreichung von Calcium, Vitamin D und Metformin steigt die Anzahl der dominanten Follikel (>14 mm) in den ersten 2-3 Monaten höher als bei einer Verabreichung von Vitamin D und Calcium oder alleiniger Metformin Supplementation(170).

Zusammenhänge von Vitamin D und PCOS sind auch im Hinblick auf die Hyperandrogenämie vorhanden. Frauen mit Hirsutismus zeigen niedrigere 25(OH)D Spiegel als in einer PCOS Kontrollgruppe ohne Hirsutismus(112). Beim PCOS sind die Vitamin D Spiegel positiv assoziiert mit dem SHBG und negativ assoziiert mit dem Schweregrad des Hirsutismus, dem freien Androgen Index (FAI), totalem Testosteron und DHEAS. Eine Möglichkeit zur Erklärung des Zusammenhangs vom Calcitriol und Hyperandrogenismus wäre die Reduktion des SHBG, welches vor allem bei Adipositas erniedrigt ist. Zur Supplementation von Vitamin D zur Verbesserung der Hyperandrogenämie gibt es noch keine Ergebnisse(112,160,171).

Da der VDR auch in der glatten Muskulatur der Blutgefäßwand sowie im Endothel exprimiert ist, wird auch eine Assoziation von Vitamin D und dem kardiovaskulären System beschrieben. Eine Defizienz beim PCOS führt zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität. Durch den zu niedrigen 25(OH)D Spiegel steigen andere Risikofaktoren wie Insulin Resistenz, totales Cholesterin, systolischer und diastolischer Blutdruck, CRP, Triglyceride, HDL und Totales Cholesterin/HDL und Leptin an(112,160,172). PCOS Frauen mit Metabolischen Syndrom haben niedrigere Vitamin D

Spiegeln als PCOS Frauen ohne Metabolischem Syndrom. Durch die Supplementation von Vitamin D kommt es zu einer Verbesserung der Triglyceride, des HDL, des Glukosespiegels und zu einer Reduzierung des Hüftumfangs(112,171).

4. Material und Methoden

Am Beginn dieser Arbeit wurde eine Literaturrecherche durchgeführt, um einen generellen Überblick über das Thema Vitamin D und PCOS zu schaffen und um Daten, Informationen und vorhandene Studien zu sammeln. Zur Recherche wurde vor allem Pubmed aber auch Google Scholar verwendet. Über den Account der MedUni Graz waren die meisten Studien aus Pubmed frei zugänglich, die restlichen wurden mir von meiner Betreuerin zur Verfügung gestellt. Als Suchbegriffe habe ich „PCOS“, „PCOS and Vitamin D“, „VDR and PCOS“, „Vitamin D“, „Vitamin D deficiency“ und „PCOS and infertility“ verwendet. Des Weiteren habe ich viele Studien und Quellen über das Literaturverzeichnis von mir verwendeter Studien gefunden, oder durch Vorschläge von Pubmed oder Mendeley.

4.1 Studiendesign

Es handelt sich bei jener Studie, die dieser Arbeit übergeordnet ist, um eine prospektive Kohortenstudie. Bei einer Kohortenstudie werden 2 verschiedene Gruppen anhand unterschiedlicher Exposition eingeteilt. In diesem Fall unterscheiden sich die Gruppen durch das Merkmal PCOS. Die Teilnehmer werden bis zum Auftreten eines Ereignisses beziehungsweise einer Erkrankung beobachtet. Die Zeitspanne erstreckt sich bis zum Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen oder Geburt sowie auch postpartal. Der primäre Endpunkt dieser Studie sind die maternalen und kindlichen Vitamin D Werte. Als sekundäre Parameter wurden die perinatalen Komplikationen bei Mutter und Kind beobachtet.

4.2 Patientenkollektiv

Bei dieser prospektiven Kohorten Studie wurden 433 Frauen, die an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe an der Medizinischen Universität Graz von März 2013 bis Dezember 2015 behandelt wurden, inkludiert. Es wurden sowohl schwangere Frauen, die am PCOS laut den ESHRE/ASRM Kriterien 2003 erkrankt sind, als auch Nicht PCOS Frauen miteinbezogen. Es nahmen 354 Schwangere ohne PCOS und 79 Schwangere mit PCOS an der Studie teil. Die Altersverteilung der Mütter liegt zwischen 18 und 44 Jahren, wobei das mittlere Alter um die 30 Jahre ist. An der Studie teilnehmen durften nur Frauen über 18 Jahre, die anhand der ESHRE/ASRM 2003 Kriterien an PCOS erkrankt sind. Ausschlusskriterien waren Zwillingsschwangerschaften, Komorbiditäten bei der Mutter

oder beim Kind und Frauen, die nicht an der Studie teilnehmen wollten. Die Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe musste sowohl das Mindestalter als auch das Fehlen des PCOS erfüllen. Die Diagnose wurde standardgemäß durch eine klinische Untersuchung, Hormon Labor und PCOS Morphologie im Ultraschall gestellt. Die Sonografie erfolgte von Ärzten der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Medizinischen Universität Graz. Die klinische Untersuchung wurden an der Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie der Universitätsklinik für Innere Medizin der Medizinischen Universität Graz durchgeführt.

4.3 Datenerfassung

Zur Datenerfassung wurde die perinatale Datenbank PIA/Viewpoint der GE Healthcare verwendet. Außerdem wurden das medizinische Dokumentationssystem und Patientenakten hinzugezogen. Die Untersuchungen beziehen sich auf Frauen, die an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe an der Medizinischen Universität Graz in Behandlung waren, und deren Geburt dort erfolgte.

Ein positives Ethikvotum der Medizinischen Universität Graz ist vorhanden.

(No: 24-179ex11/12)

4.4 Erhobene Parameter

Von den 433 Teilnehmerinnen mit und ohne PCOS wurden folgende Daten erhoben

Person

- Alter
- PCOS/ Nicht PCOS

Bei der Geburt

- Vitamin D3 der Mutter
- Vitamin D3 des Kindes aus dem Nabelschnurblut
- Vitamin D3 der Mutter postpartal

Geburts- und Schwangerschaftskomplikationen

Maternale Komplikationen

- Komplikationen bei der Mutter
- Geburtsmodus: spontane Geburt/ nicht spontane Geburt
- Vorzeitige Wehen
- Präexistente Hypertonie
- SIH
- Präeklampsie
- Diabetes
- PPRM
- Fruchtwassermenge: normal, Oligohydramnion, Polyhydramnion

Kindliche Komplikationen

- Komplikationen beim Kind
- Versorgung durch die Neonatologie
- Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR)
- Frühgeburt
- Azidose
- Small for gestional Age (SGA)
- Large for gestional Age (LGA)

4.5 Erhebung und Definition

Die Abnahme der mütterlichen Hormon Level erfolgt an der Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie der Universitätsklinik für Innere Medizin in Graz. Bezüglich des Geburtsmodus wurde unterschieden zwischen einer spontanen und einer nicht spontanen Geburt. Als Frühgeburt wurde eine Entbindung vor der 37ten SSW definiert. Von einer Hypertonie spricht man ab einem Blutdruck $>140/90$ mmHg bei 2 Messungen innerhalb von 6h. Ein präexistenter Hypertonus ist eine schwangerschaftsunabhängige und schon vor der Schwangerschaft bestehende oder vor der 20. SSW aufgetretene Erkrankung. Bei der Schwangerschaftsinduzierten Hypertonie wird hingegen unterschieden zwischen Gestationshypertonie, wo keine Proteinurie im Harn vorliegt, und der Präeklampsie. Präeklampsie ist definiert, durch das Auftreten von Hypertonus und Proteinurie nach der 20ten SSW(173). Die mütterlichen Blutdruckwerte, Körpergewicht und Urin Analyse wurden bei der Aufnahme durchgeführt. Wenn der Blutdruck zu hoch war wurden die Mütter aufgefordert zu Hause Selbstmessungen durchzuführen.

Als PPROM wird ein früher vorzeitiger Blasensprung bezeichnet, der definiert ist durch Fruchtwasserabgang vor der 37. Schwangerschaftswoche(174). Der GDM gilt als eine erstmals in der Schwangerschaft aufgetretene Glukosetoleranzstörung. Das Screening für den GDM erfolgt in der 24-28ten Schwangerschaftswoche durch den 75g oGTT. Hier wird der Nüchtern-Blutzucker bestimmt, wo der Grenzwert bei <92 mg/dl liegt. Danach wird Glukose verabreicht und es erfolgt eine Messung nach 1h und nach 2h, wobei Cut Offs bei ≥ 180 mg/dl und ≥ 153 mg/dl liegen(173). Außerdem wird bei Kindern mit einem Geburtsgewicht ≥ 4000 g das Insulin im Nabelschnur Blut bestimmt, wobei das Insulin normalerweise zwischen 3-25mU/l liegt(175).

Die Menge des Fruchtwassers wird mit Ultraschall gemessen, wobei zwischen objektiver und subjektiver Messung unterschieden werden kann. Die subjektive Methode bezieht sich auf die Einschätzung der Person, die den Ultraschall durchführt. Bei der objektiven

Methode wird Polyhydramnion und Oligohydramnion durch die Messung der tiefsten Fruchtwasserlaktone oder durch den Fruchtwasserindex (AFI) bestimmt. Von einem Polyhydramnion spricht man ab einer SDP von 8cm, einem AFI ≥ 25 cm oder einer Vermehrung des FW über der 95ten Perzentile. Ein Oligohydramnion liegt bei einer SDP < 2cm vor (176,177).

Um die Komplikationen beim Kind festzustellen oder auszuschließen, wurden nach der Geburt das Gewicht und der pH-Wert aus der Nabelschnur bestimmt. Als Frühgeburt bezeichnet man eine Geburt, die vor der vollendeten 37ten SSW erfolgt. Wenn das Geburtsgewicht unter der 10ten Perzentile ist liegt ein Small for gestational age vor, hingegen spricht man über der 90ten Perzentile von Large for gestational age (173). Eine intrauterine Wachstumsretardierung wird definiert durch SGA und zusätzliche Zeichen einer Plazentainsuffizienz wie beispielsweise pathologische Dopplerfluss Formen in der Nabelschnur (erhöhter Pulsationsindex, nicht vorhandener umgekehrter enddiastolischer Fluss), A. cerebri media (verminderter Pulsationsindex) oder einer cerebroplazentaren Doppler Ratio (ACM Pulsationsindex/Nabelarterien Pulsationsindex) weniger 1 (178–181). Um eine fetale Azidose festzustellen wurde arterielles Blut aus der Nabelschnur mit einem ABL 800 Flex Analyser analysiert. Eine perinatale Acidose beim Kind wurde definiert als einen pH-Wert < 7,10 in der A. umbilicalis (182).

4.6 Statistische Auswertung

Es wurde eine deskriptive statistische Analyse durchgeführt. Bei jedem Parameter wurde Minimum, Maximum, Mittelwert, Median und Standardabweichung erhoben. Zum Vergleich von einem Merkmal mit 2 verschiedenen Ausprägungen wurde der Mann Whitney U Test herangezogen. Falls mehrere Ausprägungen möglich waren wurde der Kruskal Wallis Test benützt. Für den Vergleich zwischen den Vitamin D3 Werten bei der Geburt und postpartal wurde der Wilcoxon Vorzeichen Rang Test verwendet. Ab einem p Wert < 0,05 wurde von einer statistischen Signifikanz ausgegangen.

5. Ergebnisse – Resultate

5.1 Patientenkollektiv

Von insgesamt 499 Schwangeren wurden insgesamt 433 Frauen für die statistische Analyse herangezogen. Von den 433 Frauen waren 79 (18,2%) in der PCOS Kohorte und 354 (81,8%) in der gesunden Kontrollgruppe. 4 Frauen, wollten nicht an der Studie teilnehmen, 7 Frauen sind wegen Zwillingsschwangerschaft ausgeschlossen worden und 55 wurden exkludiert aufgrund von mütterlichen oder fetalen Komorbiditäten.

Die Altersverteilung der Mütter liegt zwischen 18 und 44 Jahren wobei der Median bei 30 und der Mittelwert bei 30,35 Jahren liegt, was für eine relativ symmetrische Verteilung spricht.

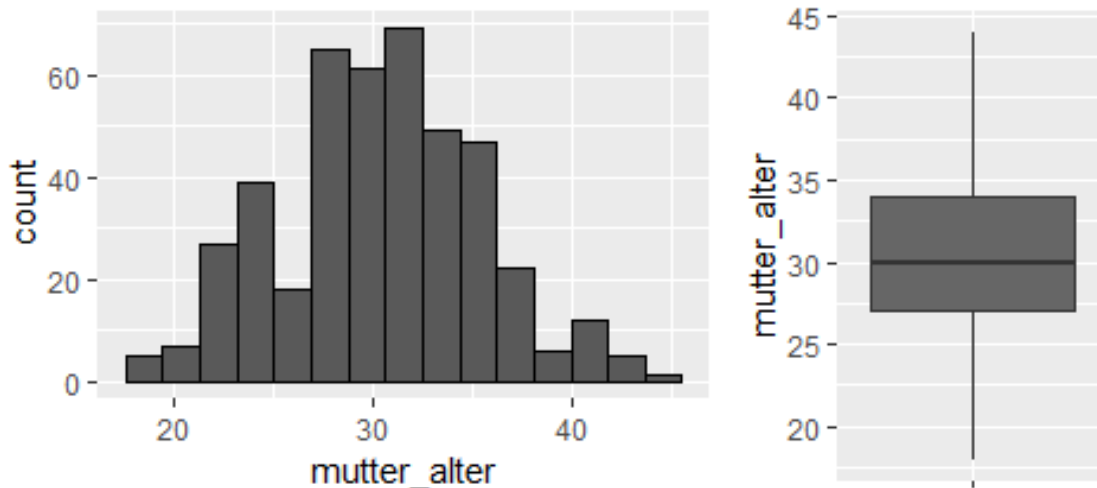


Abbildung VI Altersverteilung

5.2 Geborene Kinder

Insgesamt kamen 219 Buben (50,6%) und 214 (49,4%) Mädchen zur Welt. Es wurden 178 (83,2%) Mädchen in der Kontrollgruppe und 36 (16,8%) in der PCOS Gruppe geboren. Die Geburtsrate der männlichen Kinder liegt in der Kontrollgruppe bei 176 (80,4%) und in der PCOS Kohorte bei 43 (19,6%).

5.3 Vitamin D Werte

5.3.1 Mütterliche Vitamin D Spiegel

Bei 50 Frauen von 433 fehlen diese Werte, weshalb in Hinblick auf den mütterlichen Vitamin D3 Spiegel nur ein Stichprobenumfang von 483 Frauen gegeben ist. Die Vitamin D Werte der Mütter wurden zwischen PCOS Frauen und der gesunden Kontrollgruppe verglichen. In der PCOS Kohorte liegt der kleinste Vitamin D Wert bei 9,8 und der größte bei 57,3. Der Mittelwert liegt bei 30,20 und der Median bei 29,7. In der gesunden Kontrollkohorte schwanken die Werte zwischen 7,3 und 68,2. Der durchschnittliche Vitamin D Wert liegt bei 29,72 und der Median bei 29,4. Das weist auf eine relativ symmetrische Verteilung hin. Mittels Mann-Whitney U Test ergab sich ein p von 0,998. Das heißt, dass keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden konnte und sich die Vitamin D Werte in den beiden Gruppen nur zufällig unterscheiden.

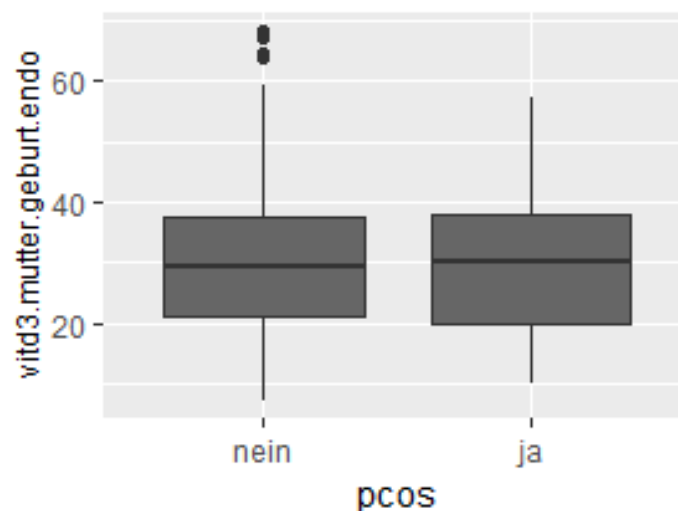


Abbildung VII Mütterliche Vitamin D Spiegel

5.3.2 Kindliche Vitamin D Spiegel

Töchter

Die kindliche Vitamin D Spiegel wurden bei Töchtern und Söhnen getrennt beurteilt. Bei den Töchtern liegt der durchschnittliche Vitamin D Wert in der PCOS Gruppe bei 26,33 und in der Kontrollgruppe bei 24,21. Der Median liegt jeweils bei 27,6 und 23,4. Im Vergleich zu den Müttern (siehe Abbildung VI) sind die Spiegel bei den Töchtern deutlich niedriger. Das Minimum liegt bei den Töchtern sowohl in der PCOS Kohorte als auch in der gesunden Kontrollkohorte bei 7,0. Es wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich den Vitamin D Werten bei den Töchtern zwischen der PCOS und Nicht PCOS Gruppe festgestellt.

Söhne

Die Vitamin D Spiegel der Söhne in der PCOS Gruppe schwanken zwischen 8,6 und 52,9 und in der Kontrollgruppe zwischen 6,2 und 78,3. Der durchschnittliche Wert liegt bei den PCOS Kindern bei 24,99 und in der Kontrollkohorte bei 25,77. Der Zentralwert liegt in der PCOS Kohorte bei 21,2 und in der gesunden Kohorte bei 26,5. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied bei den kindlichen Werten zwischen den beiden Gruppen vor.

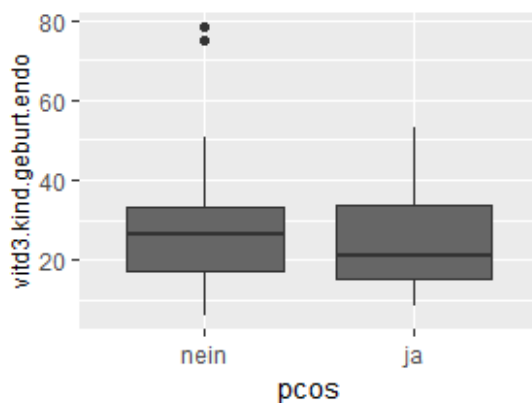


Abbildung IX Vitamin D Werte Söhne

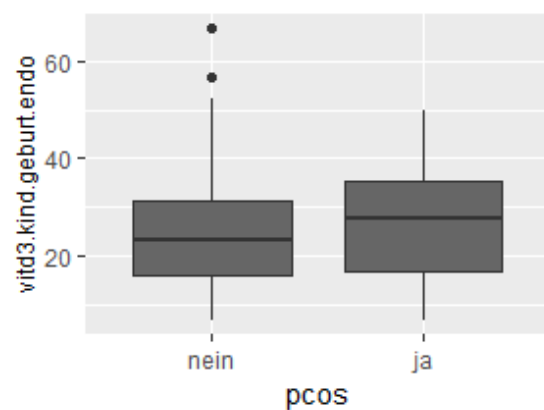


Abbildung VIII Vitamin D Werte Töchter

5.4 Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen

In den folgenden Tabellen werden sowohl der Stichprobenumfang als auch jeweilige Häufigkeit des Auftretens einer Schwangerschaftskomplikation dargestellt. Auch der Zusammenhang von den mütterlichen und kindlichen Vitamin D Werten mit jeder Schwangerschaftskomplikation wird durch den Median, Minimum und Maximum näher beschrieben.

5.4.1 Mütterliche Komplikationen

	Keine Komplikation	Komplikation
Gesamtkohorte (n=433)	211 (48,7%)	222 (51,3%)
PCOS (n=79)	28 (35,4%)	51 (64,6%)
Nicht PCOS (n=354)	183 (51,7%)	171 (48,3%)

Tabelle 2 Häufigkeit mütterlicher Komplikationen

Mütterliche Komplikationen treten in der PCOS Gruppe bei 51 Frauen auf. Somit kommen Komplikationen in der PCOS Kohorte deutlich häufiger (64,6%) vor als keine Komplikationen (35,4%). Hingegen ist das Auftreten von Komplikationen (48,3%) in der gesunden Kontrollgruppe annähernd gleich wie keine Komplikationen (51,7%). Im Vergleich mit der gesunden Kohorte zeigte sich das Risiko für mütterliche Komplikationen bei den PCOS Frauen erhöht (48% versus 65%; $p=0,009$) während sich bei den neonatalen Komplikationen kein signifikanter Unterschied darstellte (22% versus 22% $p=1,0$). Die nachfolgende Tabelle beschreibt den Zusammenhang zwischen mütterlichen und kindlichen Vitamin D Werten und dem Auftreten von mütterlichen Komplikationen, wobei weder in der Gesamtkohorte noch in den einzelnen Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zu sehen ist.

<u>Gesamtkohorte</u>	Vitamin D3 Spiegel	Keine Komplikation	Komplikation	p-Wert
	Mutter	29,4 [7,3-68,2]	30,3 [7,6-67,8]	0,897
	Kind	24,7 [6,2-78,3]	24,0 [7,0-56,8]	0,731
<u>PCOS</u>	Mutter	28,9 [9,8-52,5]	32,0 [10,4-57,3]	0,132
	Kind	21,2 [7,0-52,9]	27,6 [7,0-50,0]	0,365
<u>Nicht PCOS</u>	Mutter	29,8 [7,3-68,2]	29,1 [7,6-67,8]	0,622
	Kind	25,0 [6,2-78,3]	23,8 [7,0-56,8]	0,367

Tabelle 3 Zusammenhang Vitamin D Spiegel und mütterliche Komplikation

5.4.2 Geburtsmodus

	Spontane Geburt	Nicht spontane Geburt
Gesamtkohorte	244 (56,4%)	189 (43,6%)
PCOS	38 (48,1%)	41 (51,9%)
Nicht PCOS	206 (58,2%)	148 (41,8%)

Tabelle 4 Häufigkeit des Geburtsmodus des Geburtsmodus

Wenn man die gesamte Kohorte betrachtet, erfolgte bei 56,4% eine spontane und bei 43,6% eine nicht spontane Geburt. Hingegen haben in der PCOS Gruppe 38 Frauen (48,1%) eine spontane und 41 (51,9%) eine nicht spontane Geburt erlebt. In der Kontrollgruppe erfolgten 206 (58,2%) Spontangeburt und 148 (41,8%) Geburten durch beispielsweise Kaiserschnitt. Daraus lässt sich vermuten, dass in der Nicht PCOS Gruppe spontane Geburten häufiger sind und in der PCOS Gruppe spontane und nicht spontane Geburten gleich häufig sind.

<u>Gesamtkohorte</u>	Vitamin D3 Spiegel	Spontan	Nicht spontan	p-Wert
	Mutter	29,8 [7,3-68,2]	29,9 [7,6-67,8]	0,819
	Kind	24,6 [6,2-78,3]	24,0 [7,0-50,0]	0,674
<u>PCOS</u>	Mutter	30,1 [9,8-52,5]	30,5 [10,4-57,3]	0,320
	Kind	24,2 [7,0-52,9]	23,3 [7,0-50,0]	0,928
<u>Nicht PCOS</u>	Mutter	29,3 [7,3-68,2]	29,4 [7,6-67,8]	0,871
	Kind	24,6 [6,2-78,3]	24,0 [7,0-45,0]	0,636

Tabelle 5 Unterschiede des Geburtsmodus in den Gruppen

Sowohl bei den kindlichen als auch bei den mütterlichen Vitamin D Spiegeln, wie in der Tabelle dargestellt, sind keine Unterschiede im Geburtsmodus zu sehen. Es ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Vitamin D3 Spiegeln und der Art der Geburt.

5.4.3 Vorzeitige Wehen

	Nicht vorzeitig	Vorzeitig
Gesamtkohorte	430 (99,3%)	3 (0,7%)
PCOS	76 (96,2%)	3 (3,8%)
Nicht PCOS	354 (100%)	0 (0%)

Tabelle 6 Häufigkeit von vorzeitigen Wehen

Vorzeitige Wehen traten nur bei 3 Frauen (0,7%) von 433 auf. Diese 3 Frauen waren in der PCOS Kohorte (3,8%) und bei den restlichen 76 PCOS Frauen (96,2%) traten keine vorzeitigen Wehen auf.

<u>Gesamtkohorte</u>	Vitamin D3 Spiegel	Nicht vorzeitig	vorzeitig	p-Wert
	Mutter	29,8 [7,3-68,2]	27,0 [14,6-39,3]	0,808
	Kind	24,3 [6,2-78,3]	24,5 [13,2-35,9]	0,975
<u>PCOS</u>	Mutter	30,2 [9,8-57,3]	27,0 [14,6-39,3]	0,839
	Kind	23,5 [7,0-52,9]	24,5 [13,2-35,9]	0,982

Tabelle 7 Zusammenhang Vitamin D Werte und vorzeitige Wehen

Die mütterlichen Vitamin D Spiegel sind sowohl in der Gesamtkohorte als auch in der PCOS Kohorte beim Auftreten von vorzeitigen Wehen niedriger, aber es wurde keine Signifikanzen nachgewiesen. Die kindlichen Vitamin D Werte sind in beiden Kohorten sowohl bei vorzeitigen als auch bei nicht vorzeitigen Wehen annähernd gleich groß. Da in der Nicht PCOS Gruppe keine vorzeitigen Wehen auftraten, wurden diese in der Tabelle nicht näher beschrieben.

5.4.4 Präexistente Hypertonie

	Kein präexistenter Hypertonus	Präexistenter Hypertonus
Gesamtkohorte	426 (98,4%)	7 (1,6%)
PCOS	76 (96,2%)	3 (3,8%)
Nicht PCOS	350 (98,9%)	4 (1,1%)

Tabelle 8 Häufigkeit präexistenter Hypertonie

Bei 7 Personen (1,6%) der Gesamtkohorte lag vorm Eintreten der Schwangerschaft bereits eine Hypertonie vor. In der Nicht PCOS Gruppe waren 4 Frauen (1,1%) und in der PCOS Kohorte 3 (3,8%) mit einem präexistenten Hypertonus. Angesichts der Pathogenese und der Begleiterscheinungen des PCOS ist es nicht verwunderlich, dass die präexistente Hypertonie beim PCOS ein wenig häufiger auftritt.

<u>Gesamtkohorte</u>	Vitamin D3 Spiegel	Kein präexistenter Hypertonus	Präexistenter Hypertonus	p-Wert
	Mutter	29,9 [7,3-68,2]	29,1 [11,9-33,5]	0,429
	Kind	24,3 [6,2-78,3]	24,1 [10,3-36,3]	0,638
<u>PCOS</u>	Mutter	30,3 [9,8-57,3]	25,4 [17,4-33,5]	0,505
	Kind	25,5 [7,0-52,9]	18,0 [14,6-24,1]	0,344
<u>Nicht PCOS</u>	Mutter	29,4 [7,3-68,2]	31,0 [11,9-33,0]	0,665
	Kind	24,3 [6,2-78,3]	27,7 [10,3-36,3]	0,774

Tabelle 9 Zusammenhang Vitamin D und präexistenter Hypertonie

Auffallend ist, dass bei den Frauen in der PCOS Gruppe, wo präexistente Hypertonie auftrat, der durchschnittliche Vitamin D Spiegel von 25,4 niedriger ist als bei PCOS Frauen ohne vorherbestehender Hypertonie 30,3. Auch bei den Kindern der PCOS Frauen sind die Vitamin D Spiegel im Mittel beim präexistenten Hypertonus (18,0) niedriger als beim nicht präexistenten Hypertonus (25,5). Jedoch wurde in allen Kohorten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vitamin D3 Spiegel bei Müttern und Kindern bei Auftreten oder nicht Auftreten einer präexistenten Hypertonie nachgewiesen.

5.4.5 Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie

	Keine SIH	SIH
Gesamtkohorte	408 (94,2%)	25 (5,8%)
PCOS	71 (89,9%)	8 (10,1%)
Nicht PCOS	337 (95,2%)	17 (4,8%)

Tabelle 10 Häufigkeit SIH

In der Gesamtkohorte haben 25 Frauen (5,8%) eine SIH bekommen. In der PCOS Kohorte sind 8 (10,1%) und in der Kontrollgruppe 17 (4,8%) Patientinnen an einer Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie erkrankt. Somit ist die Erkrankungsrate einer SIH bei PCOS Frauen mehr als doppelt so hoch wie in der gesunden Kohorte.

<u>Gesamtkohorte</u>	Vitamin D3 Spiegel	Keine SIH	SIH	p-Wert
	Mutter	30,1 [7,3-68,2]	24,2 [11,9-48,2]	0,277
	Kind	24,3 [6,2-78,3]	20,1 [9,8-42,8]	0,740
<u>PCOS</u>	Mutter	30,2 [9,8-57,3]	30,4 [16,2-48,2]	0,790
	Kind	22,9 [7,0-52,9]	37,9 [9,8-42,8]	0,478
<u>Nicht PCOS</u>	Mutter	29,8 [7,3-68,2]	23,6 [11,9-40,1]	0,128
	Kind	24,5 [6,2-78,3]	18,7 [10,3-34,6]	0,453

Tabelle 11 Zusammenhang Vitamin D und SIH

Falls eine SIH aufgetreten ist waren die Vitamin D Spiegel in der Gesamtkohorte und Nicht PCOS Kohorte deutlich niedriger als beim Ausbleiben der SIH. In der PCOS Kohorte waren im Falle einer SIH die Werte vor allem bei den Kindern erhöht, sprich der Median des Vitamin D Werts bei SIH betrug 37,9 und bei keiner SIH 22,9. Allgemein jedoch wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vitamin D Spiegel bei der Mutter und beim Kind und dem Auftreten einer SIH festgestellt.

5.4.6 Präeklampsie

	Keine Präeklampsie	Präeklampsie
Gesamtkohorte	425 (98,2%)	8 (1,8%)
PCOS	76 (96,2%)	3 (3,8%)
Nicht PCOS	349 (98,6%)	5 (1,4%)

Tabelle 12 Häufigkeit Präeklampsie

Keine Präeklampsie fand bei 425 (98,2%) der Studienteilnehmerinnen statt. Folglich ist 8 Frauen (1,8%) im Rahmen der Schwangerschaft eine Präeklampsie wiederfahren. Von den 8 Frauen waren 3 (3,8%) aus der PCOS und 5 (1,4%) aus der PCOS Kohorte.

<u>Gesamtkohorte</u>	Vitamin D3 Spiegel	Keine Präeklampsie	Präeklampsie	p-Wert
	Mutter	29,8 [7,3-68,2]	30,4 [11,9-35,2]	0,732
	Kind	24,3 [6,2-78,3]	18,2 [10,3-30,6]	0,307
<u>PCOS</u>	Mutter	30,1 [9,8-57,3]	32,8 [30,4-35,2]	0,658
	Kind	23,5 [7,0-52,9]	-	
<u>Nicht PCOS</u>	Mutter	29,1 [7,3-68,2]	30,4 [11,9-34,1]	0,476
	Kind	24,4 [6,2-78,3]	18,2 [10,3-30,6]	0,313

Tabelle 13 Zusammenhang Vitamin D und Präeklampsie

Beim Auftreten einer Präeklampsie waren in der Nicht PCOS Kohorte der Median des Vitamin D Werts bei der Mutter 30,4 und bei den Kindern 18,2. Bei den Frauen ohne Präeklampsie in der gesunden Kontrollkohorte waren die mittleren Vitamin D Werte 29,1 und bei den Kindern 24,4. Somit sind die mütterlichen Vitamin D Werte bei Präeklampsie leicht erhöht und die kindlichen Werte deutlich niedriger als bei Frauen ohne Präeklampsie. Die Erhöhung des mütterlichen Vitamin D Median ist auch in der PCOS Gruppe zu sehen, wobei keine kindlichen Werte bei Präeklampsie in dieser Kohorte erhoben worden sind. In dieser Studie stellte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin D Spiegel und Präeklampsie dar.

5.4.7 Gestationsdiabetes

	Kein GDM	GDM
Gesamtkohorte	400 (92,4%)	33 (7,6%)
PCOS	67 (84,8%)	12 (15,2%)
Nicht PCOS	333 (94,1%)	21 (5,9%)

Tabelle 14 Häufigkeit Gestationsdiabetes

Von 433 Frauen haben insgesamt 33 Frauen (7,6%) einen Gestationsdiabetes erlitten. In der PCOS Kohorte haben 12 Schwangere (15,2%) und in der Nicht PCOS Kohorte 21 (5,9%) einen Schwangerschaftsdiabetes bekommen. Somit ist das Auftreten eines GDM in dieser Studie bei PCOS Frauen um 2,5mal häufiger als in der gesunden Kontrollgruppe.

<u>Gesamtkohorte</u>	Vitamin D3 Spiegel	Kein GDM	GDM	p-Wert
	Mutter	28,9 [7,3-68,2]	32,3 [11,9-66,9]	0,375
	Kind	24,1 [6,2-78,3]	26,3 [7,0-56,8]	0,320
<u>PCOS</u>	Mutter	30,2 [9,8-57,3]	30,4 [14,6-53,8]	0,735
	Kind	22,9 [7,5-52,9]	24,1 [13,1-42,6]	1,000
<u>Nicht PCOS</u>	Mutter	28,8 [7,3-68,2]	34,5 [11,9-66,9]	0,190
	Kind	24,1 [6,2-78,3]	27,1 [7,0-56,8]	0,255

Tabelle 15 Zusammenhang Vitamin D und GDM

Es wurde in keiner Kohorte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin D Spiegel und Gestationsdiabetes festgestellt. Wobei sich in allen Kohorten beim Auftreten von GDM sowohl beim Kind als auch bei der Mutter höhere Vitamin D3 Spiegel nachgewiesen wurden.

5.4.8 Früher vorzeitiger Blasensprung (PPROM)

	Kein PPROM	PPROM
Gesamtkohorte	432 (99,8%)	1 (0,2%)
PCOS	78 (98,7%)	1 (1,3%)
Nicht PCOS	354 (100%)	0 %

Tabelle 16 Häufigkeit PPROM

<u>Gesamtkohorte</u>	Vitamin D3 Spiegel	Kein PPROM	PPROM	p-Wert
	Mutter	29,9 [7,3-68,2]	15,2 [15,2-15,2]	0,191
	Kind	24,3 [6,2-78,3]	13,1 [13,1-13,1]	0,233
<u>PCOS</u>	Mutter	30,3 [9,8-57,3]	15,2 [15,2-15,2]	0,224
	Kind	24,1 [7,0-52,9]	13,1 [13,1-13,1]	0,265

Tabelle 17 Zusammenhang PPROM und Vitamin D

Da nur bei 1 Frau in der PCOS Gruppe (1,3%) ein früher vorzeitiger Blasensprung aufgetreten ist, sind die folgenden Werte natürlich nicht wirklich repräsentativ. Bei der betroffenen Patientin betrug der Vitamin D Spiegel 15,2 und beim Kind 13,1. Diese Werte sind im Vergleich zu den PCOS Frauen ohne PPROM deutlich niedriger, da der Median der mütterlichen bei 30,3 und der kindlichen Vitamin D Werte bei 24,1 liegt.

5.4.9 Fruchtwassermenge

	Normales FW	Polyhydramnion	Oligohydramnion
Gesamtkohorte	395 (91,2%)	33 (7,6%)	5 (1,2%)
PCOS	70 (88,6%)	8 (10,1%)	1 (1,3%)
Nicht PCOS	325 (91,8%)	25 (7,1%)	4 (1,1%)

Tabelle 18 Verteilung der FW Menge

Eine normale FW Menge wurde bei 395 Frauen (91,2%) vorgefunden. Insgesamt kam es bei 33 Patientinnen (7,6%) zu einem Polyhydramnion und bei 5 Frauen (1,2%) zu einem Oligohydramnion. In der PCOS Kohorte hatten 8 Frauen (10,1%) zu viel FW und 1 einzige Patientin (1,3%) zu wenig FW. Im Vergleich dazu entwickelte sich in der gesunden Kontrollkohorte bei 25 (7,1%) ein Polyhydramnion und bei 4 (1,1%) ein Oligohydramnion.

<u>Gesamtkohorte</u>	Vitamin D3 Spiegel	Normal	Polyhydramnion	Oligohydramnion	p-Wert
	Mutter	29,9 [7,3-68,2]	30,4 [9,6-57,3]	22,1 [13,5-36,9]	0,479
	Kind	24,6 [6,2-78,3]	22,6 [7,0-46,5]	14,8 [12,2-34,6]	0,549
<u>PCOS</u>	Mutter	30,1 [9,8-53,8]	35,8 [14,5-57,3]	-	0,099
	Kind	22,9 [7,0-52,9]	42,6 [18,6-46,5]	-	0,077
<u>Nicht PCOS</u>	Mutter	29,8 [7,3-68,2]	26,0 [9,6-50,5]	22,1 [13,5-36,9]	0,145
	Kind	24,6 [6,2-78,3]	20,1 [7,0-34,5]	14,8 [12,2-34,6]	0,153

Tabelle 19 Zusammenhang von Vitamin D mit der FW Menge

Wiederum ergab sich keine statistische Signifikanz bei der Ermittlung des Zusammenhangs zwischen den Vitamin D Werten und der Menge des Fruchtwassers. In der Gesamtkohorte wurden erhöhte mütterliche Vitamin D Werte bei Polyhydramnion und erniedrigte bei Oligohydramnion beobachtet. Die kindlichen Werte waren sowohl beim Oligo- als auch beim Polyhydramnion erniedrigt. In der PCOS Gruppe wurden beim Kind der 1 Frau, die ein Oligohydramnion erlitten hatte, keine Vitamin D Werte bestimmt. In der Nicht PCOS Kohorte waren sowohl die mütterlichen als auch die kindlichen Vitamin D Werte bei Oligo- und Polyhydramnion erniedrigt.

5.4.10 Kindliche Komplikation

	Keine Komplikation	Komplikation
Gesamtkohorte	337 (77,8%)	96 (22,2%)
PCOS	62 (78,5%)	17 (21,5%)
Nicht PCOS	275 (77,7%)	79 (22,3%)

Tabelle 20 Häufigkeit der kindlichen Komplikationen

Zu kindlichen Komplikationen kam es insgesamt bei 96 (22,2%) der Neugeborenen. Davon gehörten 17 Kinder (21,5%) der PCOS Kohorte und 79 (22,3%) der Kontroll-Kohorte an. Somit ist die Komplikationsrate annähernd gleich in beiden Gruppen.

In der nachfolgenden Tabelle ist der Zusammenhang des Vitamin D3 Spiegels mit den kindlichen Komplikationen dargestellt. Bei den Müttern der PCOS Kohorte wurde eine Signifikanz mit einem p Wert von 0,049 bewiesen. Der Median des Vitamin D3 Spiegels war beim Ausbleiben von kindlichen Komplikationen bei 28,9. Falls beim Kind Komplikationen aufgetreten sind, waren die Vitamin D3 Spiegel der Mütter deutlich höher, denn der Median lag hier bei 36,3. Obwohl sich nur in diesem Fall eine Signifikanz erwies, ist auch in den anderen Kohorten sowohl bei den Müttern als auch bei ihren Kindern beim Auftreten von Komplikationen ein erhöhter Vitamin D3 Spiegel zu beobachten.

<u>Gesamtkohorte</u>	Vitamin D3 Spiegel	Keine Komplikation	Komplikation	p-Wert
	Mutter	28,9 [7,3-68,2]	32,2 [9,8-66,9]	0,178
	Kind	23,6 [6,2-78,3]	28,0 [7,0-56,8]	0,083
<u>PCOS</u>	Mutter	28,9 [9,8-53,8]	36,3 [17,4-57,3]	0,049
	Kind	22,7 [7,0-52,9]	32,2 [14,6-46,5]	0,219
<u>Nicht PCOS</u>	Mutter	28,9 [7,3-68,2]	30,7 [9,8-66,9]	0,553
	Kind	23,8 [6,2-78,3]	27,6 [7,0-56,8]	0,199

Tabelle 21 Zusammenhang der Vitamin D3 Spiegel mit den kindlichen Komplikationen

5.4.11 Versorgung des Kindes durch die Neonatologie

	Keine Neonatologie	Neonatologie
Gesamtkohorte	427 (98,6%)	6 (1,4%)
PCOS	78 (98,7%)	1 (1,3%)
Nicht PCOS	349 (98,6%)	5 (1,4%)

Tabelle 22 Häufigkeit der Versorgung der Kinder durch die Neonatologie

Eine postnatale Versorgung des Kindes durch die Neonatologie wurde insgesamt bei 6 Kindern (1,4%) vorgenommen. In der PCOS Kohorte wurde 1 Kind (1,3%) und in der Nicht PCOS Kohorte 5 Kinder (1,4%) auf der Neonatologie versorgt.

In der Gesamtkohorte war der Zentralwert des Vitamin D3 Spiegels bei der Mutter bei 29,8, und bei weiterer Versorgung des Kindes bei 41,6. Die kindlichen Werte lagen jeweils bei 24,1 und bei 36,3. Das heißt, dass beim Eintreten der Notwendigkeit einer Betreuung durch die Neonatologie waren die kindlichen Werte signifikant höher. Jedoch ist diese Signifikanz mit einem p Wert von 0,008 auf einen Stichprobenumfang von 6 Kindern beschränkt. Dasselbe trifft auch auf die Kinder der Nicht PCOS Kohorte zu, da auch dort mit einem p Wert von 0,015 eine Signifikanz ermittelt wurde, jedoch sind in dieser Kohorte nur 5 Kinder (1,4%) durch die Neonatologie betreut worden.

<u>Gesamtkohorte</u>	Vitamin D3 Spiegel	Keine Versorgung	Versorgung	p-Wert
	Mutter	29,8 [7,3-68,2]	41,6 [18,8-46,2]	0,083
	Kind	24,1 [6,2-78,3]	36,3 [34,9-46,1]	0,008
<u>PCOS</u>	Mutter	30,2 [9,8-57,3]	43,7 [43,7-43,7]	0,215
	Kind	22,9 [7,0-52,9]	34,9 [34,9-34,9]	0,421
<u>Nicht PCOS</u>	Mutter	29,1 [7,3-68,2]	39,5 [18,8-46,2]	0,193
	Kind	24,2 [6,2-78,3]	37,5 [35,1-46,1]	0,015

Tabelle 23 Zusammenhang der Vitamin D3 Spiegel mit der Versorgung durch die Neonatologie

5.4.12 IUFT

Es erfolgte während dieser Studie weder in der PCOS noch in der Kontroll-Kohorte ein intrauteriner Fruchttod, wodurch diese Komplikation in der Studie nicht mehr weiter berücksichtigt wurde.

5.4.13 IUGRpostpartal

	Keine IUGR	IUGR
Gesamtkohorte	429 (99,1%)	4 (0,9%)
PCOS	78 (98,7%)	1 (1,3%)
Nicht PCOS	351 (99,2%)	3 (0,8%)

Tabelle 24 Häufigkeit des IUGR

Ein IUGR trat bei 4 Kindern (0,9%) der Gesamtkohorte auf, wovon 3 Kinder (0,8%) Teil der Nicht PCOS Gruppe und 1 Kind (1,3%) Teil der PCOS Kohorte war.

Die mütterlichen Zentralwerte in der Gesamtkohorte sind 29,8 und beim Eintreten einer IUGR beim Kind 46,1, somit deutlich höher. Dieser Zusammenhang erwies sich als statistisch signifikant, mit einem p Wert von 0,014, wobei eine sehr geringer Stichprobenanzahl mit nur 4 Kindern (0,9%) gegeben ist. Dasselbe trifft auf die kindlichen Werte der Gesamtkohorte zu, wo auch ein signifikant höherer Vitamin D Wert bei IUGR festgestellt wurde (p=0,042).

<u>Gesamtkohorte</u>	Vitamin D3 Spiegel	Kein IUGR	IUGR	p-Wert
	Mutter	29,8 [7,3-68,2]	46,1 [39,5-66,9]	0,014
	Kind	24,2 [6,2-78,3]	46,0 [35,1-56,8]	0,042
<u>PCOS</u>	Mutter	30,2 [9,8-57,3]	46,1 [46,1-46,1]	0,171
	Kind	23,5 [7,0-52,9]	-	-
<u>Nicht PCOS</u>	Mutter	29,1 [7,3-68,2]	53,2 [39,5-66,9]	0,052
	Kind	24,3 [6,2-78,3]	46,0 [35,1-56,8]	0,039

Tabelle 25 Zusammenhang Vitamin D und IUGR

5.4.14 Frühgeburt

	Keine Frühgeburt	Frühgeburt
Gesamtkohorte	428 (98,8%)	5 (1,2%)
PCOS	75 (94,9%)	4 (5,1%)
Nicht PCOS	353 (99,7%)	1 (0,3%)

Tabelle 26 Häufigkeit der Frühgeburten

Bei 428 Frauen (98,8%) erfolgte eine zeitgerechte Geburt, und nur bei 5 Schwangeren (1,2%) kam es zu einer Frühgeburt. Unter den PCOS Frauen waren 4 (5,1%) von Frühgeburtlichkeit betroffen und in der Kontrollgruppe nur 1 (0,3%). Beim PCOS ist die Rate der Frühgeburten deutlich erhöht im Vergleich zu gesunden schwangeren Frauen.

<u>Gesamtkohorte</u>	Vitamin D3 Spiegel	Keine Frühgeburt	Frühgeburt	p-Wert
	Mutter	29,7 [7,3-68,2]	37,2 [34,4-46,1]	0,070
	Kind	24,1 [6,2-78,3]	32,9 [31,1-35,9]	0,110
<u>PCOS</u>	Mutter	30,1 [9,8-57,3]	39,3 [35,1-46,1]	0,087
	Kind	22,7 [7,0-52,9]	34,4 [32,9-35,9]	0,251
<u>Nicht PCOS</u>	Mutter	29,1 [7,3-68,2]	34,4 [34,4-34,4]	0,580
	Kind	24,3 [6,2-78,3]	31,1 [31,1-31,1]	0,474

Tabelle 27 Zusammenhang Vitamin D und Frühgeburtlichkeit

Der Median des Vitamin D Werts ist in allen Gruppen sowohl bei den mütterlichen als auch bei den kindlichen Werten bei Frühgeburtlichkeit erhöht. Es ergab sich aber kein statistisch signifikanter Zusammenhang der Vitamin D Werte mit dem Ereignis einer Frühgeburt.

5.4.15 Azidose

	Keine Azidose	Azidose
Gesamtkohorte	421 (97,2%)	12 (2,8%)
PCOS	77 (97,5%)	2 (2,5%)
Nicht PCOS	344 (97,2%)	10 (2,8%)

Tabelle 28 Häufigkeit einer Azidose

12 Kinder (2,8%) von 433 haben postnatal unter einer Azidose gelitten. Von Müttern, die der gesunden Kontrollkohorte angehören, waren 10 Kinder (2,8%) betroffen. Hingegen hatten 2 Kinder (2,8%) von PCOS Müttern eine Azidose. Die Häufigkeit war also in beiden Gruppen ungefähr gleich groß.

<u>Gesamtkohorte</u>	Vitamin D3 Spiegel	Keine Azidose	Azidose	p-Wert
	Mutter	29,8 [7,3-68,2]	35,6 [24,0-57,3]	0,064
	Kind	24,1 [6,2-78,3]	29,7 [13,9-46,5]	0,082
<u>PCOS</u>	Mutter	30,1 [9,8-53,8]	45,6 [33,8-57,3]	0,136
	Kind	22,7 [7,0-52,9]	44,1 [41,7-46,5]	0,040
<u>Nicht PCOS</u>	Mutter	29,1 [7,3-68,2]	35,6 [24,0-44,2]	0,175
	Kind	24,3 [6,2-78,3]	27,1 [13,9-46,1]	0,349

Tabelle 29 Zusammenhang Vitamin D und Azidose

Wie in Tabelle 28 ersichtlich ist, sind die mütterlichen Vitamin D3 Spiegel in der Gesamtkohorte bei der Geburt von Kindern mit Azidose höher als bei gesunden Kindern. Der p-Wert von 0,064 liegt knapp an der Signifikanzgrenze. Aber in der PCOS Kohorte wurde bei den kindlichen Vitamin D3 Werten ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Entwicklung einer Azidose herausgefunden. Der p-Wert liegt bei 0,040.

5.4.16 Low for Gestational Age

	Kein LGA	LGA
Gesamtkohorte	411 (94,9%)	22 (5,1%)
PCOS	76 (96,2%)	3 (3,8%)
Nicht PCOS	335 (94,6%)	19 (5,4%)

Tabelle 30 Häufigkeit LGA

Die Häufigkeiten des LGA sind in Tabelle 29 genauer dargestellt. Auffallend ist, dass in der Nicht PCOS Kohorte 5,4% und in der PCOS Kohorte 3,8% die Kinder vom LGA betroffen sind.

Es ergab sich aber wie in Tabelle 30 ersichtlich kein signifikanter Zusammenhang bei mütterlichen und kindlichen Vitamin D3 Werten. Jedoch sind die kindlichen und mütterlichen Vitamin D3 Werte bei LGA in der nicht gesunden Kontrollkohorte niedriger als in der PCOS Gruppe.

<u>Gesamtkohorte</u>	Vitamin D3 Spiegel	Kein LGA	LGA	p-Wert
	Mutter	30,1 [7,3-68,2]	26,2 [9,8-43,7]	0,418
	Kind	24,6 [6,2-78,3]	19,8 [7,0-37,7]	0,246
<u>PCOS</u>	Mutter	30,2 [9,8-57,3]	30,6 [17,4-43,7]	0,883
	Kind	23,5 [7,0-52,9]	24,8 [14,6-34,9]	0,912
<u>Nicht PCOS</u>	Mutter	29,8 [7,3-68,2]	26,2 [9,8-43,3]	0,366
	Kind	24,6 [6,2-78,3]	19,8 [7,0-37,7]	0,213

Tabelle 31 Zusammenhang Vitamin D und LGA

5.4.17 Small for Gestational Age

	Kein SGA	SGA
Gesamtkohorte	380 (87,8%)	53 (12,2%)
PCOS	70 (88,6%)	9 (11,4%)
Nicht PCOS	310 (87,6%)	44 (12,4%)

Tabelle 32 Häufigkeit SGA

In Tabelle 31 wurde die Häufigkeit des Eintretens einer SGA näher beschrieben. Generell war SGA eine relativ häufige Schwangerschaftskomplikation. Die Prozentuelle Verteilung zwischen PCOS und gesunder Kontrollgruppe unterscheidet sich nur um 1%. Bei Kindern der PCOS Kohorte liegt sie bei 11,4% und in der Nicht PCOS Kohorte bei 12,4%.

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen den Vitamin D3 Spiegel und SGA ergab sich keine statistische Signifikanz.

<u>Gesamtkohorte</u>	Vitamin D3 Spiegel	Kein SGA	SGA	p-Wert
	Mutter	28,9 [7,3-68,2]	32,2 [11,2-66,9]	0,386
	Kind	24,0 [6,2-78,3]	28,9 [10,3-56,8]	0,145
<u>PCOS</u>	Mutter	30,1 [9,8-57,3]	36,3 [18,0-46,1]	0,315
	Kind	24,8 [7,0-52,9]	21,3 [15,4-39,4]	0,832
<u>Nicht PCOS</u>	Mutter	28,9 [7,3-68,2]	31,4 [11,2-66,9]	0,633
	Kind	23,8 [6,2-78,3]	29,6 [10,3-56;8]	0,082

Tabelle 33 Zusammenhang Vitamin D3 und SGA

5.5 Zusammenhang zwischen den Geburts- und postpartalen Werten

Die Veränderung des mütterlichen Vitamin D Spiegels wurde über den Zeitraum der Geburt und nach der Geburt näher beobachtet. Für beide Zeitpunkte sprich bei der Geburt und postpartal werden die Vitamin D Werte mit Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Auch die Differenz zwischen den Werten beider Zeitpunkte wird ermittelt und mit dem Wilcoxon Test auf Signifikanz geprüft.

Vitamin D Spiegel	Geburt	Postpartal	Differenz
Minimum	7,3	6,9	-41,2
Median	29,8	28,1	-1,4
Maximum	68,2	64,9	21,8
Mittelwert	29,72	28,87	-1,58
Standardabweichung	11,82	11,83	9,89

Tabelle 34 Statistische Kennzahlen bei der Geburt und postpartal

Bei der Geburt wurden die Vitamin D Werte von 383 Frauen erhoben (50 fehlende Werte) und postpartal von 249 Patientinnen (184 fehlend). Eine statistische Signifikanz zwischen den beiden Werten wurde mit einem p Wert von 0,030 durch den Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummen Test bestätigt. Folglich sind die Vitamin D Werte nach der Geburt niedriger als vor der Geburt. Der durchschnittliche Vitamin D Wert beträgt beispielsweise vor der Geburt 29,72 und nach der Geburt 28,87.

5.6 Korrelation zwischen mütterlichen und kindlichen Werten

Die Korrelation zwischen mütterlichen und kindlichen Vitamin D3 Werten wurde mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman getestet. In jeder Kohorte wurde die Korrelation getrennt überprüft. Wie in Tabelle 34 ersichtlich ist, ergab sich in allen 3 Kohorten eine Signifikanz mit einem p-Wert $<0,001$. Das heißt es liegt eine positive Korrelation zwischen den mütterlichen und kindlichen Werten vor. Daher ist anzunehmen, dass bei niedrigeren Vitamin D3 Spiegel der Mutter auch die Kinder einen niedrigen Wert vorweisen. Umgekehrt trifft dies natürlich auch auf zu hohe oder normale Calcitriol Werte vor, die sich auch im Kind widerspiegeln.

	Korrelationskoeffizient	p- Wert	Stichprobenumfang
Gesamtkohorte	0,83	$<0,001$	347
PCOS	0,84	$<0,001$	55
Nicht PCOS	0,83	$<0,001$	292

Tabelle 35 Korrelation mütterlicher und kindlicher Vitamin D Werte

In Abbildung IX wird durch ein Streudiagramm die positive lineare Korrelation graphisch dargestellt.

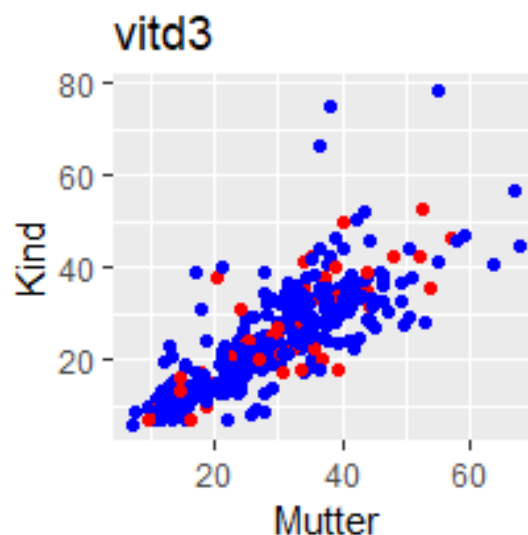


Abbildung X Streudiagramm mütterliche und kindliche Vitamin D Werte

5.7 Vitamin D Cut off Wert

Bei dieser Studie wurde ein Cut off Wert von 20ng/ml verwendet, das heißt dass bei einem Vitamin D3 Spiegel <20ng/ml von einem Vitamin D Mangel ausgegangen wurde. 50 Frauen wurde wegen fehlender Werte ausgeschlossen, sodass nur bei 383 Müttern die Vitamin D Werte bezüglich des zuvor definierten Cut Off Werts untersucht wurden. Bei 294 Frauen (76,8%) wurden normale Werte festgestellt. Bei den restlichen 89 Schwangeren (23,2%) wurde ein Vitamin D Mangel festgestellt. In dieser Studie wurde bei fast ¼ der Teilnehmerinnen ein Vitamin D Defizit festgestellt. Diese Verteilung wird in Abbildung XII graphisch dargestellt.

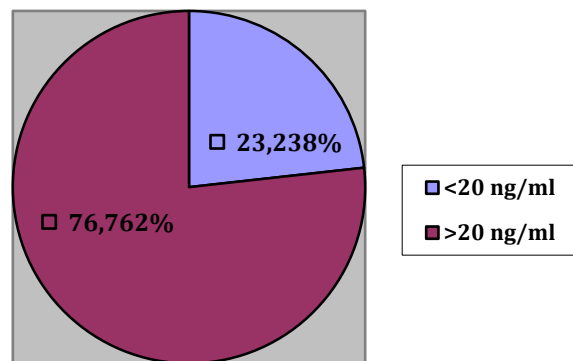


Abbildung XI Verteilung des Vitamin D Spiegels

5.8 Zusammenhang Vitamin D Spiegel und Schwangerschafts Outcome

Um den Zusammenhang zwischen den verschiedenen Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen mit der Höhe des Vitamin D Spiegels zu testen wurde der Fisher Exakt Test verwendet. Es wurden eine 4 Felder Kontingenztabelle gebildet durch die Einteilung der Vitamin D Spiegel in zu geringe und normale Spiegel und Unterteilung der Komplikation durch Eintreten oder Nicht Eintreten der jeweiligen Komplikation. Wie in Tabelle 39 dargestellt ergab der Fisher Exakt Test bezüglich des Zusammenhangs des Vitamin D Spiegel mit der jeweiligen Schwangerschafts Komplikation nie eine Signifikanz.

Komplikation	Ausprägung	Vit. D Mangel	Normwert	p-Wert
Komplikation Mutter	Keine Komplikation	44 (49,4%)	140 (47,6%)	0,809
	Komplikation	45 (50,6%)	154 (52,4%)	
Geburtsmodus	Spontan	49 (55,1%)	164 (55,8%)	0,904
	Nicht spontan	40(44,9%)	130 (44,2%)	
Vorzeitige Wehen	Keine vorzeitigen Wehen	88 (98,9%)	239 (99,7%)	0,411
	Vorzeitige Wehen	1 (1,1%)	1 (0,3%)	
Präexistente Hypertonie	Keine präexistente Hypertonie	87 (97,8%)	289 (98,3%)	0,666
	Präexistente Hypertonie	2 (2,2%)	5 (1,7%)	
SIH	Keine SIH	83 (93,3%)	279 (94,9%)	0,595
	SIH	6 (6,7%)	15 (5,1%)	
Präeklampsie	Keine Präeklampsie	87 (97,8%)	289 (98,3%)	0,666
	Präeklampsie	2 (2,2%)	5 (1,7%)	
Diabetes	Kein GDM	83 (93,3%)	269 (91,5%)	0,824
	GDM	6 (6,7%)	25 (8,5%)	
PPROM	Kein PPROM	88 (98,9%)	294 (100%)	0,232
	PPROM	1 (1,1%)	0 (0%)	
Fruchtwassermenge	Normal	77 (86,5%)	273 (92,9%)	0,101
	Polyhydramnion	10 (11,2%)	19 (6,5%)	
	Oligohydramnion	2 (2,2%)	2 (0,7%)	
Komplikation Kind	Keine Komplikation	70 (78,7%)	228 (77,6%)	0,885
	Komplikation	19 (21,3%)	66 (22,4%)	
Versorgung Neonatologie	Keine Versorgung	88 (98,9%)	289 (98,3%)	1,000
	Versorgung	1 (1,1%)	5 (1,7%)	
IUGR	Kein IUGR	89 (100%)	291 (99%)	1,000
	IUGR	0 (0%)	3 (1%)	
Frühgeburt	Keine Frühgeburt	89 (100%)	290 (98,6%)	0,5777
	Frühgeburt	0 (0%)	4 (1,4%)	
Azidose	Keine Azidose	89 (100%)	283 (96,3%)	0,075
	Azidose	0 (0%)	11 (3,7%)	
LGA Kind	Kein LGA	83 (93,3%)	280 (95,2%)	0,426
	LGA	11 (3,7%)	14 (4,8%)	
SGA Kind	Kein SGA	77 (86,5%)	260 (88,4%)	0,710
	SGA	12 (13,5%)	34 (11,6%)	

Tabelle 36 Zusammenhang der SS Komplikationen mit Vitamin D

5.9 Zusammenhang zwischen Vitamin D und Laktoseintoleranz

5.9.1 Mütterliche Werte

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Vitamin D und den verschiedenen Genotypen der Laktoseintoleranz wurden 50 Frauen wegen fehlender Vitamin D3 Werte ausgeschlossen. 20 Frauen waren ohne Angabe zur Laktoseintoleranz und somit betrug der Stichprobenumfang der mütterlichen Werte 383.

Wie in Tabelle 36 ersichtlich wurden die drei Genotypen heterozygot TC, homozygot CC und homozygot TT durch Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung näher beschrieben. Anschließend wurde der Kruskal Wallis Test durchgeführt, der aber mit einem p Wert von 0,218 in diesem Fall keine Signifikanz aufwies.

	<i>Heterozygot TC</i>	<i>Homozygot CC</i>	<i>Homozygot TT</i>
<i>Minimum</i>	9,5	7,3	10,8
<i>Median</i>	29,8	27,7	30,7
<i>Maximum</i>	63,9	67,8	68,2
<i>Mittelwert</i>	29,86	27,86	31,03
<i>Standardabweichung</i>	11,95	10,81	9,97

Tabelle 37 Vitamin D Spiegel bei den verschiedenen LIT Genotypen

Die mütterlichen Vitamin D3 Werte im Hinblick auf die verschiedenen Genotypen wurden auch mit einem Cut-Off Wert bei 20ng/ml getrennt beurteilt. Insgesamt wiesen 178 Frauen (49%) heterozygoten C, 109 Frauen (30%) homozygot CC und 76 Frauen (20,9%) homozygot TT auf. Diese Verteilung ist in Abbildung XI graphisch veranschaulicht.

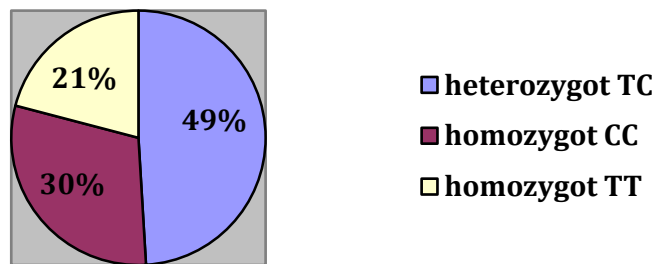


Abbildung XII Häufigkeiten der Genotypen

Der Vitamin D Cut off Wert liegt in dieser Studie bei 20ng/ml. Mit Hilfe dieses Wertes wurden bei den verschiedenen Genotypen die Mütter unterteilt im Hinblick auf eine Vitamin D Defizienz oder normale Werte. Beim Genotyp heterozygot TC waren die Vitamin D Spiegel bei 36 Frauen (41,4%) erniedrigt und bei 142 (51,4%) normal. In der Gruppe homozygot CC waren bei 32 Patientinnen (36,8%) erniedrigte und bei 77 (27,9%) erhöhte Werte vorzufinden. Die wenigsten Frauen nämlich mit Vitamin D Mangel sind beim homozygoten TT Genotyp. Hier waren 19 Patientinnen (21,8%) von zu niedrigen und 57 (20,7%) von normalen Vitamin D Spiegeln betroffen.

<i>Genotyp</i>	<i><20 ng/ml</i>	<i>Normal</i>
<i>Heterozygot TC</i>	36 (41,4%)	142 (51,4%)
<i>Homozygot CC</i>	32 (36,8%)	77 (27,9%)
<i>Homozygot TT</i>	19 (21,8%)	57 (20,7%)

Tabelle 38 Genotyp und Vitamin D Defizienz bei der Mutter

5.9.2 Kindliche Werte

Die kindlichen Vitamin D Werte und Angaben zur Laktoseintoleranz wurden insgesamt bei 356 Kindern erhoben, wobei für die Analyse 76 wegen fehlender Vitamin D Werte ausgeschlossen wurden und bei 29 Kindern keine Information zur LIT vorhanden war. Um den Zusammenhang zwischen den Genotypen und den Vitamin D3 Spiegeln zu testen wurde wiederum der Kruskal Wallis Test verwendet, der eine statistische Signifikanz mit einem p-Wert von 0,032 ergab. In Tabelle 38 werden die statistischen Kenngrößen bei jedem Genotyp näher veranschaulicht.

	<i>Heterozygot TC</i>	<i>Homozygot CC</i>	<i>Homozygot TT</i>
<i>Minimum</i>	6,2	7,0	7,0
<i>Median</i>	24,1	23,3	28,1
<i>Maximum</i>	78,3	75,0	47,3
<i>Mittelwert</i>	25,7	22,79	26,51
<i>Standardabweichung</i>	11,95	10,81	9,97

Tabelle 39 Zusammenhang Vitamin D Werte und Laktose Intoleranz Genotypen

Bei homozygot CC sind sowohl der Median mit 23,3 als auch der MW mit 22,79 am niedrigsten. Während beim Genotyp TT der Median bei 28,1 und der MW bei 26,51 liegt, somit sind hier die höchsten Werte zu beobachten. In der Mitte liegt heterozygot TC mit einem Median von 24,1 und MW von 25,7. Die Unterschiede werden in Abbildung XII graphisch veranschaulicht.

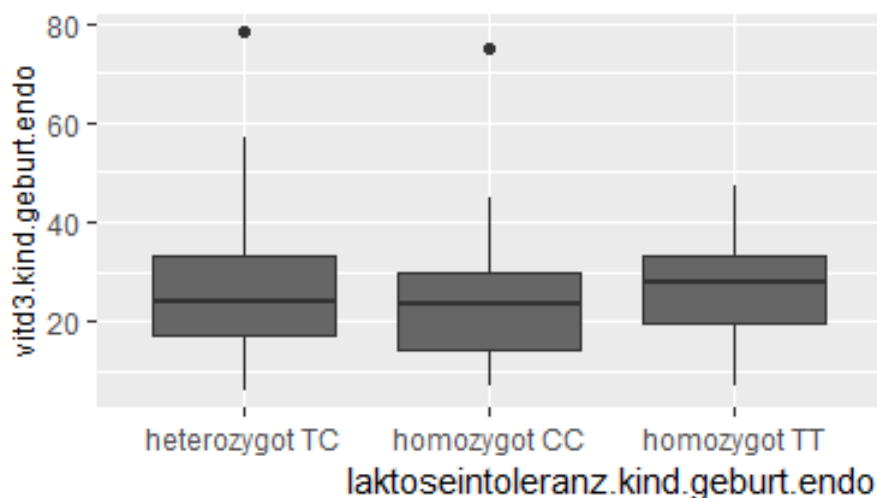


Abbildung XIII Darstellung der Genotypen

Bei den kindlichen Genotypen liegt eine ähnliche Verteilung der Häufigkeiten bezüglich der verschiedenen Genotypen vor. Bei 48,5 % der Kinder liegt ein heterozygoter TC, bei 33,8% ein homozygoter CC und bei 17,7% ein homozygoter TT Genotyp vor. Siehe Abbildung XIII.

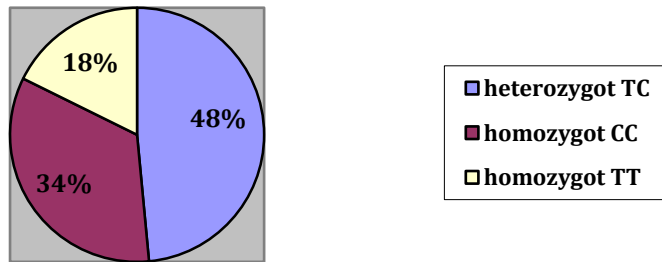


Abbildung XIV Häufigkeiten der Genotypen beim Kind

Auch die kindlichen Werte wurden durch einen Cut Off Wert von 20 ng/ml in defiziente und ausreichende Vitamin D Spiegel eingeteilt und die Häufigkeiten im Zusammenhang mit den Laktoseintoleranz Genotypen ermittelt. Bei den Kindern haben beim heterozygoten Genotyp 58 (48,3%) erniedrigte und 101 (48,8%) normale Vitamin D Spiegel. In der homozygoten CC Gruppe sind 47 (39,2%) defizient und die restlichen 63 (30,4%) normal. Beim homozygoten TT Genotyp weisen 15 Kinder (12,5%) zu niedrige und 43 (20,8%) ausreichende Vitamin D Spiegel auf.

<i>Genotyp</i>	<i><20 ng/ml</i>	<i>Normal</i>
<i>Heterozygot TC</i>	58 (48,3%)	101 (48,8%)
<i>Homozygot CC</i>	47 (39,2%)	63 (30,4%)
<i>Homozygot TT</i>	15 (12,5%)	43 (20,8%)

Tabelle 40 Genotyp und Vitamin D Defizienz beim Kind

6. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war unter anderem Unterschiede in der Schwangerschaft zwischen Frauen mit PCOS und gesunden Frauen herauszufinden. Der primäre Endpunkt waren die mütterlichen und kindlichen Vitamin D Werte. Sekundär wurde der Zusammenhang des mütterlichen und kindlichen 25(OH)D Spiegel mit Schwangerschafts- und kindlichem Outcome getestet.

Mütterliche 25(OH)D Spiegel

Die mütterlichen Vitamin D Werte unterscheiden sich in unserer Studie kaum zwischen PCOS Gruppe ($29,72 \pm 11,80$) und gesunder Kontrollkohorte ($29,70 \pm 12,01$). Eine Studie von *Hassan et al.* belegte mit einer statistischen Signifikanz höhere 25(OH)D (nmol/l) Spiegel in der Kontrollgruppe (79.2 ± 19.1) als bei schlanken (26.5 ± 6.4) und übergewichtigen (8.9 ± 3.1) nicht schwangeren PCOS Frauen. Jedoch besteht der Stichprobenumfang in dieser Studie nur aus 30 PCOS Patientinnen und 15 gesunden Frauen (183).

In einer weiteren Studie von *Nestler et al.* wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Vitamin D Spiegel bei nicht schwangeren PCOS Frauen und gesunden Frauen festgestellt. In der PCOS Gruppe bestehend aus 8 übergewichtigen PCOS Frauen wurden niedrigere 25(OH)D Werte ($7,60 \pm 2,02$) als in der Kontrollgruppe mit 9 übergewichtigen Nicht PCOS Frauen ($15,60 \pm 7,62$) festgestellt (184).

Jedoch wurde in einer Studie von *Lin et al.*, wo insgesamt 333 nicht schwangere Frauen eingeschlossen wurden (188 PCOS, 143 Nicht PCOS) kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden. Der durchschnittliche Vitamin D Wert (nmol/L) in der PCOS Gruppe (96.42 ± 2.99) unterschied sich kaum vom Vitamin D Wert in der gesunden Kohorte (98.47 ± 3.70) (185). Sowohl bei unserer Studie ($n=433$) als auch bei der Studie von *Lin et al.* ($n=333$) wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen PCOS und gesunden Frauen vorgefunden. Die zuvor erwähnten signifikanten Unterschiede wurden in einem deutlich kleineren Stichprobenumfang festgestellt.

Fetale 25(OH)D Spiegel

In einer Studie von *Wuertz et al.*, die in Deutschland durchgeführt worden ist, liegt bei einem Cut Off Wert von 50nmol/l der mütterliche Median bei 25,0. In dieser Studie erwiesen sich 77% der Mütter, sowie 69% der Kinder als Vitamin D defizient (66). Im Vergleich dazu liegt der Median der Mütter in unserer Studie insgesamt bei 29,80, wobei

89 von 383 Frauen (23,24%) ein Vitamin D Mangel aufweisen. Bei den kindlichen Vitamin D Spiegel unterscheiden sich in unserer Studie die Vitamin D Werte der Kinder nicht signifikant zwischen PCOS Gruppe und Kontrollgruppe. Jedoch sind die durchschnittlichen Spiegel der Kinder (Töchter 24,53; Söhne 25,64) niedriger als bei den Müttern, wo der Mittelwert bei 29,72 liegt. In einer dänischen Studie wurde bei den neonatalen 25(OH)D Werten ein Mittelwert von 26,2 nmol/l (10,48 ng/ml) festgestellt(186).

Bei unseren Erhebungen zeigte sich mit einer statistischen Signifikanz von $<0,001$ eine starke positive Korrelation zwischen mütterlichen und kindlichen 25(OH)D Werten, wobei die mütterlichen Werte im Durchschnitt höher waren. Diese starke Korrelation ist darauf zurückzuführen, dass der Fetus sein 25-Hydroxyvitamin von der Mutter über die Plazenta bezieht(16,66). Eine weitere Korrelation wird bei den mütterlichen 25(OH)D Werte bei der Geburt und postpartal beobachtet. Der Median bei der Geburt betrug 29,80 und postpartal 28,10. Die Vitamin D Spiegel werden bis zum Ende des dritten Trimesters verdoppelt und normalisieren sich nach der Geburt wieder(55).

Schwangerschaftskomplikationen

Von uns wurde ein Cut Off Wert des 25-Hydroxyvitamin D von 20ng/ml gewählt. Von insgesamt 383 Frauen waren 89 (23,24%) Vitamin D defizient. Der Zusammenhang zwischen suffizienten und insuffizienten 25(OH)D Spiegel mit dem Schwangerschaft Outcome erwies sich als nicht signifikant. Auf die Assoziation der Vitamin D Spiegel mit den verschiedenen Schwangerschaftskomplikation werde ich noch genauer eingehen.

Mütterliche Komplikationen

In unserer Studie war weder in der PCOS noch in der Kontrollgruppe eine statistische Signifikanz im Hinblick auf die Vitamin D Spiegel und dem Auftreten mütterlicher Komplikationen zu beobachten. Allgemein haben Frauen mit PCOS ein erhöhtes Risiko für GDM, Präeklampsie und Bluthochdruck. Das Polyzystischen Ovar Syndrom ist oft assoziiert mit Übergewicht, wobei es bei Adipositas häufiger zu Komplikationen wie Abortus, kongenitalen Anomalien, Präeklampsie, GDM, fetale Makrosomie, Kaiserschnitt kommt(119). Auch bei einer Vitamin D Defizienz treten gehäuft mütterliche Komplikationen wie Präeklampsie oder GDM auf(16). In einer Studie von *Kollmann et al.*

zeigt sich die mütterliche Komplikationsrate von PCOS Frauen in der Schwangerschaft signifikant erhöht im Vergleich zu gesunden Frauen(187).

Geburtsmodus

Obwohl sich in dem von uns untersuchten Kollektiv kein statistisch signifikanter Unterschied in den beiden Kohorten bezüglich des Geburtsmodus gezeigt hat, beschreiben manche Studien Zusammenhänge zwischen dem Vitamin D Spiegel und dem Geburtsvorgang. *Merewood et al.* fanden bei 253 Frauen ein inverses Verhalten des 25(OH)D Spiegels mit dem Auftreten eines Kaiserschnitts. Bei Schwangeren mit schwerem Vitamin D Mangel $<10\text{ng/mL}$, wurde 4x häufiger einen Kaiserschnitt durchgeführt im Vergleich zu Schwangeren mit 25(OH)D Spiegel $<20\text{ng/mL}$ (188). Hingegen zeigte sich in anderen Studien kein Zusammenhang des Vitamin D Spiegels mit dem Geburtsmodus(16).

Holick et al. haben einen Versuch mit drei verschiedenen Dosierungsformen der Vitamin D Supplementation (400 IU/d; 2000 IU/d; 4000 IU/d) gestartet, wobei sich kein Einfluss auf den Geburtsmodus dargestellt hat(79).

Vorzeitige Wehen

Auch bezüglich vorzeitiger Wehentätigkeit zeigte sich in dem von uns getesteten Kollektiv keine Assoziation mit den Vitamin D Spiegel. Von *Pilz et al.* wurde ebenso kein Einfluss von Vitamin D auf vorzeitige Wehen festgestellt(16). Die Ergebnisse sind jedoch kontrovers, da in einer anderen Studie vermutet wird, dass die VDBP Konzentration mit dem Auftreten vorzeitiger Wehen zusammenhängt. Bei einem Kollektiv gesunder Schwangerer wurde nämlich bei vorzeitiger Wehentätigkeit zuvor eine höhere VDBP Konzentration in der Zerviko-Vaginal Flüssigkeit festgestellt(189).

Präexistente Hypertonie, SIH, Präeklampsie

Unter den insgesamt 433 Frauen trat bei 7 (1,6%) eine Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und bei 8 (1,8%) eine Präeklampsie auf. Es zeigte sich keine statistische Signifikanz in den beiden Gruppen. Es wird jedoch in vielen Studien ein Zusammenhang zwischen der Präeklampsie und niedrigeren 25(OH)D Spiegeln beschrieben. Gründe dafür, dass in verschiedenen Studien kontroverse Ergebnisse beschrieben werden, könnten unter anderem verschiedene Cut Off Werte für die Vitamin D Defizienz, verschiedene Messmethoden des 25(OH)D oder gravierende Unterschiede in den Kontrollgruppen

darstellen. Bei unserem Kollektiv ist wahrscheinlich die geringe Stichprobenanzahl an Präeklampsie Erkrankten ausschlaggebend.

Obwohl einige Studien einen positiven Zusammenhang erläutern, möchte ich besonders auf die Ergebnisse von *Hutabarat et al.* eingehen. Sie beobachteten einen signifikanten Unterschied der Vitamin D Spiegel bei normaler Schwangerschaft im Vergleich zum frühen (<34 SSW) oder späten (>34 SSW) Auftreten der Präeklampsie. Bei SS mit normalem Verlauf zeigten sich die 25(OH)D Spiegel im Referenzbereich. Sowohl bei einer Early-Onset Präeklampsie als auch bei der Late-Onset Präeklampsie wurden defiziente und insuffiziente Vitamin D Spiegel festgestellt. Da in dieser Studie nur, die gesunde Kontrollkohorte normale 25(OH)D Spiegel aufwies, kann daraus geschlossen werden, dass eine Vitamin D Insuffizienz/Defizienz in direkter Korrelation mit dem zellulären Überleben der Trophoblasten beziehungsweise dem Auftreten dieser Schwangerschaftskomplikationen steht. Des Weiteren spielt der VDR eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Präeklampsie. Bei der Präeklampsie wird eine geringere Expression des VDR im Vergleich zu einer normalen Schwangerschaft nachgewiesen(190). In einer amerikanischen Studie, die einen Stichprobenumfang von 3703 Frauen aufweist, wurde beobachtet, dass Frauen mit einem 25(OH)D Spiegel $\geq 50\text{nmol/l}$ (20ng/ml) ein um 40% reduziertes Risiko für das Entwickeln einer Präeklampsie besitzen verglichen mit Frauen, die niedrigere Vitamin D Spiegel besitzen(191). 2 Studien belegen, dass Frauen, die Vitamin D Supplementation erhalten ein geringeres Risiko für eine Präeklampsie haben. *Sablok et al.* belegen in ihrer Studie mit statistischer Signifikanz, dass Schwangerschaftskomplikation wie vorzeitige Wehen, GDM, Präeklampsie oder SIH bei Frauen mit Vitamin D Supplementation deutlich seltener auftreten (20,4%), als bei Frauen, die ein Placebo erhalten (44%)(73,192).

Gestationsdiabetes

Obwohl sich in dem von uns getesteten Kollektiv keine statistisch signifikante Assoziation zwischen den Vitamin D Spiegeln und dem Auftreten eines GDM erkennen lässt, wird in einigen Studien ein Zusammenhang beschrieben(73,193–195).

Switkowski et al. beobachten, dass vor allem bei Frauen, die vor der Schwangerschaft schon einen erhöhten BMI aufweisen, die Vitamin D Spiegel sowohl bei der Mutter als auch beim Kind niedriger sind umgekehrt zum erhöhten Insulin und C-Peptid aus der Nabelschnur. Eine mögliche Erklärung für den Einfluss des mütterlichen BMI ist, dass Mütter, die einen erhöhten BMI und erniedrigte 25(OH)D Spiegel besitzen, die

überschüssige Glukose und Lipide über die Plazenta an den Fötus abgeben und so auf die fetale Insulinsekretion miteinwirken. Erhöhte C Peptid Konzentrationen werden auch bei Müttern mit höherem Alter, größerer Geburtszunahme und GDM beobachtet. Obwohl die mütterlichen und kindlichen 25(OH)D Werte korrelieren, wird nur bei den fetalen 25(OH)D Werten eine positive Assoziation mit den Nabelschnur Insulin und C-Peptid Konzentrationen beschrieben. Das wiederum zeigt den direkten Zusammenhang des fetalen Vitamin D Status mit der fetalen Insulin Sekretion. Bei Neugeborenen mit höheren 25(OH)D Spiegel werden auch höhere Insulin und C-Peptid Konzentration beobachtet. Vitamin D spielt wahrscheinlich eine wichtige Rolle in der Regulation des Pankreas insbesondere der β -Zellfunktion, was wiederum einen Einfluss auf die postnatale Glukose Regulation und den Wachstum ausübt(196).

Eine Studie von *Asemi et al.* zeigt, dass Vitamin D Supplementation in der Schwangerschaft einen positiven Effekt auf die Insulin Sensitivität, die Insulin Resistenz, die β Zell Aktivität und auf den Blutdruck hat und zusätzlich zu einer Senkung der Plasma Glukose führt(192).

PPROM

Im Kollektiv ereignete sich nur bei 1 Frau (0,2%) in der PCOS Kohorte ein PPRM, daher ist keine statistisch verwertbare Aussage möglich. In der Metaanalyse von *Yu et al.* wird keine statistisch signifikante Assoziation zwischen PCOS und frühem vorzeitigem Blasensprung beschrieben(93).

In der von *Zou et al.* durchgeführten Studie wurde das untersuchte Kollektiv von 1953 Schwangeren anhand ihrer Vitamin D Spiegel in 3 Gruppen eingeteilt (Gruppe A <20ng/ml, Gruppe B 21-29ng/ml, Gruppe C \geq 30 ng/ml). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines PPRM und der Vitamin D Konzentrationen(76).

Fruchtwasser: Oligohydramnion, Polyhydramnion

In dem von uns untersuchten Kollektiv ergab sich keine statistische Signifikanz in Bezug auf das Auftreten von Veränderungen der Fruchtwassermenge bei schwangeren PCOS im Vergleich zu gesunden schwangeren Frauen. In einer Metaanalyse, die 2016 durchgeführt wurde, wird ebenso keine statistisch signifikante Assoziation zwischen PCOS und dem Risiko für das Entwickeln eines Oligo- oder Polyhydramnion in der Schwangerschaft beschrieben(93).

Kindliche Komplikationen

In der PCOS Gruppe ergab sich eine statistische signifikante ($p=0,049$) Assoziation zwischen den mütterlichen 25(OH)D Spiegel und dem Auftreten kindlicher Komplikationen. Auffallend ist, dass beim Eintreten von Komplikationen sowohl die mütterlichen als auch die kindlichen Mediane des 25(OH)D Spiegels höher sind. Beim Ausbleiben von fetalen Komplikationen liegt der mütterliche Median bei 28,90 und der Median bei Komplikationen beträgt 36,30.

Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass Auffälligkeiten in der Schwangerschaft frühzeitig erkannt wurden und Patientinnen eine Vitamin D Supplementation empfohlen wurde oder diese auf eine ausreichende Substitution geachtet haben.

In einigen Beobachtungsstudien wurde ein Zusammenhang zwischen den fetalen 25-Hydroxyvitamin D Spiegel und der neurokognitiven Entwicklung festgestellt. Beispielsweise sollen neurologische Beeinträchtigungen, Sprachprobleme etc. mit einem fetalen Vitamin D Mangel assoziiert sein. In einer dänischen Studie wurden vorwiegend junge Männer mittels IQ Test auf den Zusammenhang zwischen neonatalen 25(OH)D Spiegel und neurokognitiver Entwicklung getestet. Bei niedrigen neonatalem 25-Hydroxyvitamin D Spiegel wird ein niedrigerer IQ beschrieben, was zur Annahme führt, dass Vitamin D eine wichtige Rolle bei der neurokognitiven Entwicklung der Kinder spielt und einen Einfluss auf die spätere Intelligenz hat(186). *Patrick et Ames* beschreiben weitere Einflüsse des 25(OH)D Spiegels auf die neurologische Entwicklung. Intrauterine Vitamin D Defizienz kann durch die Kontrolle des Serotonin Synthese im fetalen Gehirn unter anderem zu Autismus, Aufmerksamkeitsdefizit, bipolare Störung und Schizophrenie führen(197,198).

Des Weiteren wird in der Literatur eine Auswirkung des fetalen 25(OH)D Status auf den kindlichen Blutdruck beschrieben. *Sauder et al.* beobachteten bei Kindern mit höheren Vitamin D Spiegel bei der Geburt einen niedrigeren systolischen und diastolischen Blutdruck. Bei einem Anstieg des 25(OH)D um 25nmol/l bei der Geburt sanken sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck um jeweils 2,5mmHg und 1,7mmHg im mittleren Alter von 4,7 Jahren. Es wird angenommen, dass die Optimierung der intrauterinen Vitamin D Spiegel zur Verhinderung eines erhöhten Blutdrucks bei Kindern beiträgt(199).

Versorgung des Kindes durch die Neonatologie

Im Gesamtkollektiv wurden 6 Kinder (1,4%) durch die Neonatologie versorgt, wovon 5 (1,4%) aus der PCOS und 1 (1,3%) aus der gesunden Gruppe stammen. Bei den kindlichen 25-Hydroxyvitamin D Spiegel zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,008$). Der fetale Mittelwert in der PCOS Kohorte betrug 36,3 und in der Kontrollkohorte 24,1. Wegen dem geringen Stichprobenumfang ist die Signifikanz jedoch nicht verwertbar.

Intrauterin Growth Restriction (IUGR)

Im untersuchten Kollektiv ereignet sich insgesamt bei 4 Schwangeren (0,9%) eine IUGR. Insgesamt wird bei den mütterlichen und kindlichen 25(OH)D Spiegeln eine signifikante Assoziation mit IUGR nachgewiesen ($p=0,014$; $p=0,042$). Auch in der Kontrollgruppe ist dieser Zusammenhang mit den kindlichen Vitamin D Konzentrationen signifikant ($p=0,039$). Die 25(OH)D Spiegel zeigen sich in der PCOS Kohorte stets erhöht.

Hutabarat et al. untersuchten das Auftreten von Präeklampsie und IUGR auf Unterschiede in den Vitamin D Konzentrationen. Sowohl bei den Müttern (Median=20,2) als auch bei den Kindern (Median=20,2) zeigten sich insuffiziente Vitamin D Spiegel. Die Konzentrationen im Nabelschnurblut bei der IUGR sind sogar noch deutlich niedriger als beim Eintreten einer Präeklampsie. Auch der VDR ist bei IUGR signifikant niedriger als bei einer normalen Schwangerschaft ($p=0,029$). Bei der IUGR erfolgt eine Down Regulation des VDR, was zu den phänotypischen Veränderungen einer IUGR Plazenta führt(190).

Frühgeburt

In unserer Studie ereignete sich insgesamt bei 5 Frauen (1,2%) eine Frühgeburt. *Kassai et al.* beschreiben niedrigere 25(OH)D Spiegeln bei Müttern, die ein Frühgeborenes zur Welt gebracht haben, im Vergleich zu Frauen mit termingeborenen Kindern(200). Das National Institut of Child Health an Development (NICHD) gibt an, dass 25-Hydroxyvitamin D Konzentrationen $>40\text{ng/mL}$ das Risiko für eine Frühgeburt um 59% reduzieren im Vergleich zu Konzentrationen $<20\text{ng/mL}$ (77). In einer weiteren Studie wurde sogar schon ab 25(OH)D Spiegel $>30\text{ ng/mL}$ in der 24-28ten SSW eine 60% Reduktion der Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt im Vergleich zu niedrigeren Konzentrationen beobachtet(201). Bezüglich Einfluss des PCOS auf eine höhere Frühgeburtenrate wurde in

einer Studie von *Kollmann et al.* keine statistisch signifikante Assoziation beschrieben(187).

Azidose

Eine fetale Azidose, ereignete sich bei insgesamt 12 Kinder (2,8%), wobei in der PCOS Kohorte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den kindlichen 25(OH)D Werten und dem Ereignis einer Azidose festgestellt wurde.

LGA, SGA

Da Vitamin D eine wichtige Rolle im Knochenmetabolismus spielt, wird ein Zusammenhang zwischen einer Vitamin D Defizienz und niedrigen fetalen Geburtsgewicht vermutet. In dem von uns untersuchten Kollektiv ergibt sich weder mit den mütterlichen noch mit den kindlichen 25(OH)D Spiegel eine signifikante Assoziation.

Im Gegensatz dazu wird in einer Studie aus Amsterdam (n=3730) ein 2,4mal höheres Risiko für die Geburt eines SGA Kindes bei einer mütterlichen Vitamin D Defizienz $<12\text{ng/L}$ in der frühen Schwangerschaft beschrieben(202). Auch bei verschiedene VDR Haplotypen wird ein Zusammenhang mit der Entwicklung einer SGA vermutet. In einer Kohortenstudie wurden bei dunkelhäutigen Frauen 8 Polymorphismen gefunden, die mit einem niedrigeren Geburtsgewicht assoziiert sind. Derartige Polymorphismen wurden bei hellhäutigen Schwangeren noch nicht entdeckt(67). In einer multizentrischen Kohorten Studie in den USA von *Gernand et al.* haben Frauen mit einem 25(OH)D Spiegel $\geq 37,5$ nmol/l verglichen mit defizienten Müttern Kinder mit durchschnittlich 46g höheren Geburtsgewicht und 0,13cm größeren Kopfumfang zur Welt gebracht. Mütterliche Vitamin D Spiegel $\geq 37,5$ nmol/l sind assoziiert mit einer 50% geringeren Wahrscheinlichkeit für eine SGA(203). Auch *Wang et al.* stellten eine positive Korrelation zwischen dem mütterlichen 25-Hydroxyvitamin D Spiegel und dem Geburtsgewicht fest ($p=<0,001$). Eine mütterliche Vitamin D Defizienz erhöht die Wahrscheinlichkeit für ein geringeres neonatales Geburtsgewicht(204).

Bei Kindern von Frauen, die eine Vitamin D Supplementation während der Schwangerschaft erhalten haben, wird ein höheres durchschnittliches Geburtsgewicht beobachtet. Ein Geburtsgewicht $<2500\text{g}$ ist bei Schwangeren, die Vitamin D einnehmen, deutlich seltener als bei Placebo oder Standardmedikation(71).

Laktoseintoleranz und Vitamin D

In dem von uns getesteten Kollektiv ergab sich eine statistisch signifikante Assoziation der kindlichen 25(OH)D Werte mit den Laktoseintoleranz Genotypen($p=0,032$). Beim homozygoten CC Genotyp wurden die niedrigsten Vitamin D Konzentrationen beobachtet, gefolgt vom TC und TT Genotyp. *Alharbi et al.* beschreiben in ihrer Studie signifikant niedrigere Vitamin D Spiegel beim CC im Vergleich zum TC oder TT Genotyp. Auch der CT Genotyp ist assoziiert mit niedrigen 25-Hydroxyvitamin D Spiegel. Im Vergleich zu den TT Genotyp liegt beim CC ein doppelt so hohes und beim TC ein um 50% erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Laktoseintoleranz vor(44).

Bei einem Cut off Wert von 20ng/mL sind unter den Müttern und Kindern mit heterozygot TC Genotyp die meisten Vitamin D Defizienten. Beim homozygoten CC Genotyp, bei dem am häufigsten eine Laktoseintoleranz auftritt, befinden sich unter den Müttern 32(36,8%) und unter den Kindern 47(39,2%) Vitamin D Defiziente.

Vitamin D Supplementation

In Anbetracht der zuvor genannten möglichen Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen ist eine Vitamin D Supplementation ratsam. Laut *Hollis et Wagner* sollen alle Frauen zum frühesten möglichen Zeitpunkt einer Schwangerschaft 4000 IU Vitamin D pro Tag erhalten. Bei dieser Menge treten keine Nebenwirkungen auf, und es soll zu geringerem Auftreten von Präeklampsie, Gestationsdiabetes, Geburtskomplikationen, Kaiserschnitt, Frühgeburten und Asthma beim Neugeborenen kommen(11,77,86).

Es werden in vielen Studien kontroverse Ergebnisse bezüglich des Einflusses einer Vitamin D Supplementation auf das PCOS beschrieben. *Trummer et al.* haben eine signifikante Erniedrigung des Plasma Glukose Spiegel beim oGTT beobachtet. Ansonsten wurden in dieser Studie keine Veränderungen der metabolischen und endokrinologischen Parameter bei den PCOS Frauen entdeckt(205). *Menichini et Facchinetti* berichten in einem Review, wo 9 Studien aus den Jahren 2016-2019 inkludiert wurden, über signifikant höhere Vitamin D Spiegel bei PCOS Frauen nach Vitamin D Supplementation. In 7/9 Studien werden erniedrigte Plasma Glukose Spiegel bei Vitamin D Verabreichung beobachtet. Auch Senkung der Triglyzeride und HOMA-IR bei PCOS Frauen mit Vitamin D Supplementation wurde mehrfach beobachtet. Es wird vermutet, dass durch eine Verabreichung von mindestens 4000 IU/d für mindestens 12 Wochen bei Frauen mit

polyzystischen Ovar Syndrom eine Verbesserung der Glukose Spiegel, Insulinsensitivität, Hyperlipidämie und hormoneller Faktoren erreicht wird(206).

Schlussfolgerung

Diese Studie zeigt, dass ein Vitamin D Mangel zum Zeitpunkt der Geburt sowohl bei den Müttern als auch bei den Kindern sehr häufig vorkommt. Es ist wichtig für ausreichende Konzentrationen bei den Müttern zu sorgen, da die mütterlichen und kindlichen Werte korrelieren und die Kinder das Vitamin D nur über die Mutter beziehen können. Obwohl der Anteil von Frauen und Säuglingen mit Vitamin D Mangel bei Frauen mit PCOS und ohne PCOS hoch war, scheint es, dass das Auftreten von perinatalen Komplikationen nicht dadurch beeinflusst wird. Die Langzeit Folgen für Mütter und Säuglinge mit Vitamin D Mangel müssen noch in weiteren Studien untersucht werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Balen A, Michelmore K. What is polycystic ovary syndrome? Are national views important? *Human Reproduction*. 2002;17:2219–27.
2. Fishel S, Dowell K, Thornton S. Reproductive possibilities of infertile couples: present and future. In Bentley GR and Mascie-Taylor CGN (eds), *Infertility in the Modern World*. Cambridge University Press. 2000;17–41.
3. Lennon CW, Thamsen M, Friman ET, Cacciaglia A, Sachsenhauser V, Sorgenfrei FA, et al. Author manuscript; available in PMC. *J Mol Biol* [Internet]. 2016;427(18):2983–94. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4569523/pdf/nihms-695278.pdf>
4. De-Regil L, Palacios C, Lombardo L, Peña-Rosas J. Vitamin D supplementation for women during pregnancy (Review). *American Bar Association Journal* [Internet]. 1981;67(10):1247. Available from:
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=bth&AN=4799078&site=ehost-live>
5. Horn F, Armbruster M, Berghold S, Blaeschke F, Grillhösl C, Harrasser S, et al. *Biochemie des Menschen*. 2018. 442–445 p.
6. Misra M, Editors S, Motil KJ, Drezner MK, Editor D, Hoppin AG. Vitamin D insufficiency and deficiency in children and adolescents. Vol. 4. 2013. p. 1–19.
7. Vuolo L, Di Somma C, Faggiano A, Colao A. Vitamin D and Cancer. *frontiers in endocrinology*. 2012;1(1):24–9.
8. Terushkin V, Bender A, Psaty EL, Engelsen O, Wang SQ, Halpern AC. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;
9. Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D₃ photosynthesis in man: Skin pigment is not an essential regulator. *Science*. 1981;
10. Christakos S, Ajibade D V., Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: Metabolism. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2012.
11. Hollis BW, Wagner CL. New insights into the Vitamin D requirements during pregnancy. *Bone Research* [Internet]. 2017;5(April). Available from:
<http://dx.doi.org/10.1038/boneres.2017.30>
12. Kurtz A, Wagner C, Behrends J. *Duale Reihe Physiologie*. Georg Thieme Verlag. 2016;(3):319–30.

13. Suda T, Ueno Y, Fujii K, Shinki T. Vitamin D and bone. *J cell Biochem.* 2002;
14. Mahmoudi T, Majidzadeh K, Farahani H, Mirakhorli M, Dabiri R, Nobakht H, et al. Association of vitamin D receptor gene variants with polycystic ovary syndrome: A case control study. *International Journal of Reproductive BioMedicine.* 2018;13(12):793–800.
15. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2008;87(4):1080–6.
16. Pilz S, Zittermann A, Obeid R, Hahn A, Pludowski P, Trummer C, et al. The role of vitamin D in fertility and during pregnancy and lactation: A review of clinical data. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2018;15(10).
17. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current Understanding of the Molecular Actions of Vitamin D. *Physiological Reviews.* 2017;78(4):1193–231.
18. Christakos S, Dhawan P, Benn B, Porta A, Hediger M, Oh GOOT. *Molecular Mechanism of Action.* New York. 2007;348:340–8.
19. Weisman Y, Harell A, Edelstein S, David M, Spirer Z, Golander A. 1α 25-Dihydroxyvitamin D₃, and 24,25-dihydroxyvitamin D₃ in vitro synthesis by human decidua and placenta [21]. *Nature.* 1979.
20. Grant CC, Stewart AW, Scragg R, Milne T, Rowden J, Ekeroma A, et al. Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Pediatrics.* 2014;133(1):e143-53.
21. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Lake E, Hansen KE, et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2004 Jul;89(7):3152–7.
22. Nykjaer A, Fyfe JC, Kozyraki R, Leheste J-R, Jacobsen C, Nielsen MS, et al. Cubilin dysfunction causes abnormal metabolism of the steroid hormone 25(OH) vitamin D₃. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2002;
23. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington, D.C.: National Academies Press; 2011.
24. Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Sempos CT, Yetley EA, Looker AC, Cao G, et al. Three-phase model harmonizes estimates of the maximal suppression of parathyroid hormone by 25-hydroxyvitamin D in persons 65 years of age and older. *The Journal of nutrition [Internet].* 2010 Mar [cited 2019 Apr 25];140(3):595–9. Available from: 089790
25. Need AG, O’Loughlin PD, Morris HA, Coates PS, Horowitz M, Nordin BEC.

- Vitamin D metabolites and calcium absorption in severe vitamin D deficiency. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2008 Nov;23(11):1859–63.
26. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of Calcium and Vitamin D Supplementation on Bone Density in Men and Women 65 Years of Age or Older. *New England Journal of Medicine*. 1997 Sep 4;337(10):670–6.
 27. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;144:138–45.
 28. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(7):1911–30.
 29. de Jongh RT, van Schoor NM, Lips P. Changes in vitamin D endocrinology during aging in adults. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2017 Sep 15;453:144–50.
 30. Garland C, Comstock G, Garland F, Helsing K, Shaw E, Gorham E. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet*. 1989;2:1176–8.
 31. Goerham E, Garland C, Garland F, Al E. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97:179–94.
 32. Grant W, Garland C. The association of solar ultraviolet B (UVB) with reducing risk of cancer: multifactorial ecologic analysis of geo- graphic variation in age-adjusted cancer mortality rates. *Anticancer Research*. 2006;26:2687–700.
 33. Hanchette CL SG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. *Cancer*. 1992;70:2861–9.
 34. Grant W. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer*. 2002;94:1867– 75.
 35. Giovannucci E, Liu Y, Rimm E, Al. E. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:451–9.
 36. Stene L, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of type I diabetes on the offspring. *Diabetologia*. 2000;43:1093–8.
 37. Ponsonby A-L, McMichael A, Van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology*. 2002;181–182,71–8.

38. Embry A, Snowdon L, Vieth R. Vitamin D and seasonal fluctuations of gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2000;48:271–2.
39. Rostand S. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension.* 1979;30:150–6.
40. Hypponen E, Laara E, Jarvelin M-R, Virtanen S. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001;358:1500–3.
41. McGrath J, Selten J, Chant D. Long-term trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration—data from Australia and the Netherlands. *Schizophr Res.* 2002;54:199–212.
42. Gloth FI, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs. broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *J Nutr Health Aging.* 1999;3(5–7).
43. Bodnar L, Catov J, Simhan H, Holick M, Powers R, Roberts J. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3517–22.
44. Alharbi O, El-Sohemy A. Lactose Intolerance (LCT -13910C>T) Genotype Is Associated with Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Caucasians: A Mendelian Randomization Study. *The Journal of Nutrition.* 2017;147(6):1063–9.
45. Obermayer-Pietsch BM, Bonelli CM, Walter DE, Kuhn RJ, Fahrleitner-Pammer A, Berghold A, et al. Genetic predisposition for adult lactose intolerance and relation to diet, bone density, and bone fractures. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2004;19(1):42–7.
46. Stolba R, Rezanka E, Eckhard U, Wider G. Genotyping of the LCT (T/C-13910) polymorphism on the LightCycler using fluorescent hybridisation probes
Genotypisierung des LCT (T/C-13910)-Polymorphismus am LightCycler mittels fluoreszenzmarkierter Hybridisierungssonden. *LaboratoriumsMedizin.* 2005;29(3):194–7.
47. R Anthoni S, A Rasinperä H, J Kotamies A, A Komu H, K Pihlajamäki H, Kolho K. Molecularly defined adult-type hypolactasia among working age people with reference to milk consumption and gastrointestinal symptoms. 2013.
48. Dent CE, Gupta MM. Plasma 25-Hydroxyvitamin-D levels during pregnancy in caucasians and in vegetarian and non vegetarian asians. *The Lancet.* 1975 Nov 29;306(7944):1057–60.
49. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D Deficiency

- in Children and Its Management: Review of Current Knowledge and Recommendations. *PEDIATRICS*. 2008;
50. Kovacs C. The role of vitamin D in pregnancy and lactation: insights from animal models and clinical studies. *Annu Rev Nutr*. 2012;32(1):97–123.
 51. Karras S, Anagnostis P, Bili E, Naughton D, Petroczi A, Papadopoulou F, et al. Maternal vitamin D status in pregnancy and offspring bone development: the unmet needs of vitamin D era. *Osteoporos Int*. 2014;25(3):795–805.
 52. Bikle D, Gee E, Halloran B, Haddad J. Free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in serum from normal subjects, pregnant subjects, and subjects with liver disease. *J Clin Invest*. 1984;74(6):1966–71.
 53. Kumar R, Cohen W, Silva P, Epstein F. Elevated 1,25-dihydroxyvitamin D plasma levels in normal human pregnancy and lactation. *J Clin Invest*. 1979;63(2):342–4.
 54. Lund B, Selnes A. Plasma 1,25-dihydroxyvitamin D levels in pregnancy and lactation. *Acta Endocrinol*. 1979;92(2):330–5.
 55. Karras SN, Wagner CL, Castracane VD. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism Clinical and Experimental* [Internet]. 2018;86:112–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.10.001>
 56. Brannon PM. Symposium 3: Vitamin D and immune function: from pregnancy to adolescence: Vitamin D and adverse pregnancy outcomes: Beyond bone health and growth. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2012;71(2):205–12.
 57. Kirby B, Ma Y, Martin H, Buckle Favaro K, Karaplis A, Kovacs C. Upregulation of calcitriol during pregnancy and skeletal recovery after lactation do not require parathyroid hormone. *J Bone Miner Res*. 2013;28(6):1987–2000.
 58. Wagner C, Hollis B, Kotsa K, Fakhoury H, Karras S. Vitamin D administration during pregnancy as prevention for pregnancy, neonatal and postnatal complications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(3):307–22.
 59. Karras SN, Fakhoury H, Muscogiuri G, Grant WB, van den Ouweland JM, Colao AM et al. Maternal vitamin D levels during pregnancy and neonatal health: evidence to date and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016;8(4):124–35.
 60. Pryke A, Duggan C, White C, Posen S, Mason R. Tumor necrosis factor-alpha induces vitamin D-1-hydroxylase activity in normal human alveolar macrophages. *J Cell Physiol*. 1990;142(4):652–6.

61. Adams J, Gacad M. Characterization of 1 alpha- hydroxylation of vitamin D3 sterols by cultured alveolar macrophages from patients with sarcoidosis. *J Exp Med*. 1985;161(4):755–65.
62. Baksi S, Kenny A. Acute effect of estradiol on the renal vitamin D hydroxylases in Japanese quail. *Biochem Pharmacol*. 1978;27(24):2765–8.
63. Zhang J, Lucey A, Horgan R, Kenny L KM. Impact of pregnancy on vitamin D status: a longitudinal study. *Br J Nutr*. 2014;112(7):1081–7.
64. Markestad T, Aksnes L, Ulstein M, Aarskog D. 25- Hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D of D2 and D3 origin in maternal and umbilical cord serum after vitamin D2 supplementation in human pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 1984;40(5):1057–63.
65. Holmes VA, Barnes MS, Alexander HD, McFaul P, Wallace JMW. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: A longitudinal study. *British Journal of Nutrition*. 2009;102(6):876–81.
66. Wuertz C, Gilbert P, Baier W, Kunz C. Cross-sectional study of factors that influence the 25-hydroxyvitamin D status in pregnant women and in cord blood in Germany. *British Journal of Nutrition*. 2013;110(10):1895–902.
67. Urrutia RP, Thorp JM. Vitamin D in pregnancy: Current concepts. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2012;24(2):57–64.
68. Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal Vitamin D Deficiency Is Associated with Bacterial Vaginosis in the First Trimester of Pregnancy. *The Journal of Nutrition*. 2009;
69. De-Regil L, Palacios C, Lombardo L, Peña-Rosas J. Vitamin D supplementation for women during pregnancy (Review). *American Bar Association Journal*. 1981;67(10):1247.
70. Medley N, Vogel JP, Care A, Alfirovic Z. Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: An overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2018(11).
71. Wei SQ. Vitamin D and pregnancy outcomes. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2014;26(6):438–47.
72. M. G, F. von V-H. Vitamin D - roles in women’s reproductive health? *Reproductive Biology and Endocrinology* [Internet]. 2011;9:1–12. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51699915%0Ahttp://www.rbej.com/content/9/1/146%0Ahttp://dx.doi.org/10.1186/14>

73. Sablok A, Batra A, Thariani K, Batra A, Bharti R, Aggarwal AR et al. Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with fetomaternal outcome. *Clinical Endocrinology*. 2015;
74. Asemi Z, Tabassi Z, Heidarzadeh Z, Khorammian H, Sabihi SS, Samimi M. Effect of calcium-vitamin D supplementation on metabolic profiles in pregnant women at risk for pre-eclampsia: A randomized placebo-controlled trial. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2012;
75. Sablok A, Batra A, Thariani K, Batra A, Bharti R, Aggarwal AR, et al. Supplementation of Vitamin D in pregnancy and its correlation with fetomaternal outcome. *Clinical Endocrinology*. 2015 Oct;83(4):536–41.
76. Zhou J, Su L, Liu M, Liu Y, Cao X, Wang Z, et al. Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: A prospective observational study in southern China. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2014;68(8):925–30.
77. Wagner C, Baggerly C, McDonnell S, Al. E. Post-hoc analysis of vitamin D status and reduced risk of preterm birth in two vitamin D pregnancy cohorts compared with South Carolina March of Dimes 2009- 2011 rates. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;155:245–251.
78. Qin LL, Lu FG, Yang SH, Xu HL, Luo BA. Does maternal Vitamin D deficiency increase the risk of preterm birth: A meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2016;8(5).
79. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011;26(10):2341–57.
80. Hollis BW WC. Vitamin d and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. *Calcif Tissue Int*. 2013;92:128–139.
81. Brooke O, Brown I, Bone C, Carter N, Cleeve H, Maxwell J, et al. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *British Medical Journal*. 1980;1:751–4.
82. Marya RK, Rathee S, Dua V SK. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on foetal growth. *Indian Journal of Medical Research*. 1988;88:488–92.
83. Roth D. Antenatal vitamin D3 supplementation in Bangladesh: randomized controlled trial. 2010;
84. Taherian A, Shirmani A. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin or

- calcium supplementation. *Archives of Iranian Medicine*. 2002;5(3):151–6.
85. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis International*. 2005.
 86. Hollis B, Johnson D, Hulsey T, Al. E. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res*. 2011;26:2341–2357.
 87. Fauser BCJM. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2004;81(1):19–25.
 88. Misso M, Costello M, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, et al. International Evidence based guideline for the assessment and management of PCOS 2018. Vol. 2, National Health and Medical Research Council (NHMRC) on. 2018.
 89. Wood J, Dumesic D, Abott D, Strauss J. Molecular abnormalities in oocytes from women with polycystic ovary syndrome revealed by microarray analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:705–13.
 90. Lujan M, Chizen D, Pierson R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: pitfalls and controversies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30:671–9.
 91. Mohammad MB, Seghinsara AM. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria, and AMH. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2017;18(1):17–21.
 92. Santoro N, Neal-Perry G. *Amenorrhea: A Case-Based, Clinical Guide*. 2010;
 93. Yu HF, Chen HS, Rao DP, Gong J. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)*. 2016;95(51):e4863.
 94. Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *International journal of fertility*. 1967;12:77–126.
 95. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1999;84(10):3666–72.
 96. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Human Reproduction Update*. 2009;16(1):51–64.
 97. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: Implications, etiology, and management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1981;140(7):815–30.
 98. Hollinrake E, Al. E. Increased risk of depressive disorders in women with polycystic

- ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2007;87(6):1369–76.
99. Dokras A, et al. Androgen Excess-Polycystic Ovary Syndrome Society Position Statement on Depression, Anxiety, Quality of Life and Eating Disorders in Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility and Sterility*. 2018;
 100. Barthelmess EK, Naz RK. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*. 2014;6(4):104–19.
 101. Schmid J, Kirchengast S, Vytiska-Binstorfer E, Huber J. Infertility caused by PCOS - Health-related quality of life among Austrian and Moslem immigrant women in Austria. *Human Reproduction*. 2004;19(10):2251–7.
 102. Wehr E, Obermayer-Pietsch B. Das polyzystische ovarialsyndrom: Im Spannungsfeld von hormonen und stoffwechsel. *Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;3(1):7–16.
 103. Pasquali R. Obesity and androgens facts and perspectives. *Fertil Steril*. 2006;85(5):1319–40.
 104. Day FR, et al. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *Nat Commun*. 2015;6:8464.
 105. Diamanti-Kandarakis E. Role of obesity and adiposity in polycystic ovary syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(2):S8-13; discussion S31-2.
 106. Gambineri A, Al. E. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(7):883–96.
 107. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity and the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1):162–8.
 108. Clark A, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Human Reproduction*. 1995;10(10):2705–12.
 109. Legro RS. Obesity and PCOS: implications for diagnosis and treatment. *Semin Reprod Med*. 2012;30(6):496–506.
 110. Lim SS, et al. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome a systematic review and metaanalysis. *Obes Rev*. 2013;14(2):95–109.
 111. Le MT, Nguyen VQH, Truong QV, Le DD, Le VNS, Cao NT. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance Syndrome among Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Study from Central Vietnam. *Endocrinology and Metabolism [Internet]*. 2018;33(4):447. Available from: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3803/EnM.2018.33.4.447>

112. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 2009;
113. Wehr E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolisms and menstrual frequency in PCOS women a pilot study. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2011;34:757–63.
114. Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A, Martius G. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 5th ed. Herausgegeben von Meinert Breckwoldt, Manfred Kaufmann APB von GMMB von MB [u. a. ., editor. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2008. 71–76 p.
115. Franks S, McCarthy M. Genetics of ovarian disorders: polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2004;5:69–76.
116. Cook CL, et al. Relationship between serum mullerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertil Steril*. 2002;77(1):141–6.
117. Seifer DB, and D.T. MacLaughlin. Mullerian Inhibiting Substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance. *Fertility and Sterility*. 88(3):539–46.
118. Pundir J, Charles D, Sabatini L, Hiam D, Jitpiriyaraj S, Teede H, et al. Overview of systematic reviews of non-pharmacological interventions in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update*. 2019;25(2):243–56.
119. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: An analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Human Reproduction Update*. 2016;22(6):687–708.
120. de Medeiros SF. Risks, benefits size and clinical implications of combined oral contraceptive use in women with polycystic ovary syndrome. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2017;15(1):93.
121. Viollet D, et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical Science*. 2012;122(6):253–70.
122. Moll E, Bossuyt P, Korevaar J, Lambalk C, Van der Veen F. Effect of clomiphene citrate plus metformin and clomiphene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *BMJ*. 2006;332:1485.
123. Legro R, Barnhart H, Schlaff W, Carr B, Diamond M, Carson S, et al. Effect of

- clomiphene and metformin, alone and in combination, on rate of live birth in infertile women with polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2007;356:551–66.
124. Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction. *Fertil Steril*. 2006;85:277–84.
 125. Homburg R. *Current Management of Polycystic Ovary Syndrome*. RCOG Press. 2010;143–52.
 126. Legro R, Brzyski R, Diamond M, Coutifaris C, Schlaff W, Casson P, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371:119–29.
 127. Shelly W, et al. Selective estrogen receptor modulators: An update on recent clinical findings. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2008;63:163–81.
 128. Homburg R. Clomiphene citrate—end of an era? A mini-review. *Human Reproduction*. 2005;20:2043–51.
 129. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation *Hum Reprod Update* 1997;3:359–365. *Human Reproduction Update*. 1997;3:359–65.
 130. Balen AH, Rutherford AJ. Managing anovulatory infertility and polycystic ovary syndrome. *BMJ*. 2007;335:608–11.
 131. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;
 132. Gjønnaes H. Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. *Fertil Steril*. 1984;41:20–5.
 133. Gjønnaes H. Ovarian electrocautery in the treatment of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Factors affecting the results. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1994;73:407–12.
 134. Seow K, Juan C, Hsu Y, Hwang J, Huang L, Ho L. Amelioration of insulin resistance in women with PCOS via reduced insulin receptor substrate-1 Ser312 phosphorylation following laparoscopic ovarian electrocautery. *Human Reproduction*. 2007;22:1003–10.
 135. Flyckt R, Goldberg J. Laparoscopic ovarian drilling for clomiphene resistant polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med*. 2011;29:138–46.
 136. Anwar S, Anwar A. *Scient Open Access Exploring the World of Science Infertility: A Review on Causes, Treatment and Management*. *Womens Health Gynecol*. 2(6).

137. Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *International Journal of Women's Health*. 2011;3(1):25–35.
138. Legro R. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome: Current options. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;37:152–9.
139. Parikh G, Varadinova M, Suwandhi P, Araki T, Rosenwaks Z, Poretsky L, et al. Vitamin D Regulates Steroidogenesis and Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1 (IGFBP-1) Production in Human Ovarian Cells. *Hormone and Metabolic Research*. 2010 Sep 13;42(10):754–7.
140. Stephanou A, Ross R, Handwerger S. Regulation of human placental lactogen Expression by 1,25-dihydroxyvitamin d3. *Endocrinology*. 1994;135:2651–6.
141. Halhali A, Acker GM, Garabedian M. 1,25-dihydroxyvitamin d3-induces in vivo the decidualization of rat endometrial cells. *Reprod Fertil*. 1991;91:59–64.
142. Barrera D, Avila E, Hernandez G, Halhali A, Biruete B, Larrea F, et al. Estradiol and progesterone synthesis in human placenta is stimulated by calcitriol. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103:532–92.
143. Zehnder D, Evans KN, Kilby MD, Bumler JN, Innes BA, Stewart PM, et al. The ontogeny of 25-hydroxyvitamin d(3) 1 α -hydroxylase expression in human placenta and decidua. *Am J Pathol*. 2002;161:105–14.
144. Pospeschova K, Rozehnal V, Stejskalova L, Vrzal R, Pospisilova N, Jamborova G, et al. Expression and activity of vitamin D receptor in the human placenta in choriocarcinoma bewo and jeg- 3 cell lines. *Cell Endocrinol*. 2009;299:178–87.
145. Liu N, Kaplan AT, Low J, Nguyen L, Liu GY, Equils O, et al. Vitamin D induces innate antibacterial response in human trophoblasts via an intracrine pathway. *Biol Reprod*. 2009;80:398–406.
146. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;113:17–42.
147. Knabl J, Vattai A, Ye Y, Jueckstock J, Hutter S, Kainer F, et al. Role of placental VDR expression and function in common late pregnancy disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(11).
148. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, et al. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2013;376:631–44.
149. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: Challenging the current hypothesis. *Hypertension*. 2008.
150. Tamblyn JA, Susarla R, Jenkinson C, Jeffery LE, Ohizua O, Chun RF, et al.

- Dysregulation of maternal and placental vitamin D metabolism in preeclampsia. *Placenta*. 2017;50:70–7.
151. Shin SJ, Choi MY, Lontine MS, Nelson D. Vitamin d effects on pregnancy and the placenta. *Placenta*. 1927;(31):1027–34.
 152. Chan SY, Susarla R, Canovas D, Vasilopoulou E, Ouhizua O, McCabe CJ, et al. Vitamin D promotes human extravillous trophoblast invasion in vitro. *Placenta*. 2015;36:403–9.
 153. Fischer D, Schroer A, Lüdders D, Cordes T, Bücken B, Reichrath J, et al. Metabolism of vitamin D₃ in the placental tissue of normal and preeclampsia complicated pregnancies and premature births. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*. 2007;
 154. Mongelli M, Gardosi J. Fetal growth. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2002;12:111–5.
 155. Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes. *Matern-Fetal Neonatal Med*. 2013;26:889–799.
 156. Nguyen TP, Yong HE, Chollangi T, et al. Placental vitamin D receptor expression is decreased in human idiopathic fetal growth restriction. *J Mol Med (Berl)*. 2015;93:795–805.
 157. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Aktary WM, et al. Screening and diagnosing gestational diabetes mellitus. *Evid Rep/Technol Assess*. 2012;210:1–327.
 158. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine Reviews*. 1997;18:774–800.
 159. Thomson RL, Spedding S, Buckley JD. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2012;77(3):343–50.
 160. Hahn S, Haselhorst U, Tan S, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetese*. 144:577–83.
 161. Muscogiuri G, Policola C, Prioletta A, et al. Low levels of 25(OH)D and insulin resistance: 2 unrelated features or a cause effect in PCOS? *Clinical Nutrition*. 2012;
 162. Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg F, et al. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer Research*. 2009;29:3713–20.
 163. Mahmoudi T. Genetic variation in the vitamin D receptor and polycystic ovary syndrome risk. *Fertility and Sterility*. 2009;92:1381–3.

164. Wehr E, Trummer O, Guiliani A, et al. Vitamin D associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2011;74:1–9.
165. Panidis D, Balaris C, Farmakiotis D, et al. Serum parathyroid hormone concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Chemistry*. 2005;51:1691–7.
166. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, et al. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA*. 2005;294:2336–41.
167. Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutrition Research Reviews*. 2009;22:82–92.
168. Thys-Jacobs S, Donovan D, Papadopoulos A, et al. Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome. *Steroids*. 1999;64:430–5.
169. Ozkan S, Jindal S, Greenseid K, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 2010;94:1314–9.
170. Rashidi B, Haghollahi F, Shariat M, et al. The Effects of Calcium- Vitamin D and Metformin on Polycystic Ovary Syndrome: a Pilot Study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2009;48:142–7.
171. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2009;280:559–63.
172. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *British Journal of Nutrition*. 2005;94:483–92.
173. Weyerstahl T, Stauber M, Andergassen U. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart: Thieme; 2013.
174. Kiss H, Reisenberger K. Früher vorzeitiger Blasensprung. In: Schneider H, Husslein P-W, Schneider KTM, editors. *Die Geburtshilfe*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016.
175. Chevenne D, F. T, D. P. Insulin assays and reference values: *Diabetes Metab*. 1999;25:459–76.
176. Kollmann M, Voetsch J, Koidl C, Schest E, Hauesler M, Lang U, et al. Etiology and Perinatal Outcome of Polyhydramnios. *Ultraschall in Medizin*. 2014;35:350–6.
177. Klaritsch P, Bacherer A, Burger M, Schmollgruber A, Seidler V. Fruchtwasser: Polyhydramnion - Oligohydramnion. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;24:164–73.

178. Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, Oz U, Deren O, Copel J, et al. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:750–60.
179. Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:124–7.
180. Odibo AO, Riddick C, Pare E, Stamilio DM, Macones GA. Cerebroplacental Doppler ratio and adverse perinatal outcomes in intrauterine growth restriction: evaluating the impact of using gestational age-specific reference values. *J Ultrasound Med.* 2005;24:1223–8.
181. Oros D, Figueras R, Cruz-Martinez E, Meler M, Munmany M, Gratacos E. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:191–5.
182. Reif P, Lakovschek I, Tappauf C, Haas J, Lang U, Schöll W. Validation of a point-of-care (POC) lactate testing device for fetal scalp blood sampling during labor: clinical considerations, practicalities and realities: , v. 52, p. 825-33. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52:825–33.
183. Hassan NE, El-Orabi HA, Eid YM, Mohammed NR. Effect of 25-hydroxyvitamin D on metabolic parameters and insulin resistance in patients with polycystic ovarian syndrome. *Middle East Fertility Society Journal [Internet].* 2012;17(3):176–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mefs.2012.04.005>
184. Nestler JE, Reilly ER, Cheang KI, Bachmann LM, Downs Jr RW. A pilot study: effects of decreasing serum insulin with diazoxide on vitamin D levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2012;123:209–20.
185. Lin MW, Tsai SJ, Chou PY, Huang MF, Sun HS, Wu MH. Vitamin D receptor 1a promotor -1521 G/C and -1012 A/G polymorphisms in polycystic ovary syndrome. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology [Internet].* 2012;51(4):565–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2012.09.011>
186. Olmer I, Janet S, Fanney J, Peder T, Berit F. Neonatal vitamin D levels and cognitive ability in young adulthood. *European Journal of Nutrition [Internet].* 2019;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02042-0>
187. Kollmann M, Klaritsch P, Martins WP, Guenther F, Schneider V, Herzog SA, et al. Maternal and neonatal outcomes in pregnant women with PCOS: Comparison of different diagnostic definitions. *Human Reproduction.* 2015;30(10):2396–403.

188. Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H HM. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):940–5.
189. Liong S, Di Quinzio M, Fleming G, Permeze I M, Georgiou H. Is vitamin D binding protein a novel predictor of labour? *PLoS One.* 2013;8(10).
190. Hutabarat M, Wibowo N, Obermayer-Pietsch B, Huppertz B. Impact of Vitamin D and Vitamin D receptor on the trophoblast survival capacity in preeclampsia. *PLoS ONE.* 2018;13(11):1–16.
191. Bodnar L, Simhan H, Catov, JM et al. Maternal vitamin D status and the risk & of mild and severe preeclampsia. *Epidemiology.* 2014;25:207–14.
192. Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z, Shakeri H, Esmailzadeh A. Vitamin D supplementation affects serum high-sensitivity C-reactive protein, insulin resistance, and biomarkers of oxidative stress in pregnant women. 2013;143(9):1432–8. *Brooke. Journal of Nutrition.* 2013;143(9):1432–8.
193. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, Shafaei A, Larijani B. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metabolism Research and Reviews.* 2008;24:27–32.
194. Mojibian M, Soheilykhah S, Moghadam J. The effects of vitamin D supplementation on maternal and neonatal outcome: A randomized clinical trial. 2015;13(11):687–96.
195. Zhang Q, Cheng YAN, He M, Li T, Ma Z, Cheng H. Effect of various doses of vitamin D supplementation on pregnant women with gestational diabetes mellitus : A randomized controlled trial. 2016;1889–95.
196. Switkowski KM, Camargo CA, Perron P, Rifas-Shiman SL, Oken E, Hivert M-F. Cord blood vitamin D status is associated with cord blood insulin and c-peptide in two cohorts of mother-newborn pairs. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2019;
197. Patrick R, Ames B. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *FASEB.* 2014;28:2398–413.
198. Patrick R, Ames B. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. *FASEB J.* 2015;29:2207–2222.
199. Sauder KA, Stamatoiu A V., Leshchinskaya E, Ringham BM, Glueck DH, Dabelea D. Cord Blood Vitamin D Levels and Early Childhood Blood Pressure: The Healthy

- Start Study. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(9):1–12.
200. Kassai MS, Cafeo FR, Affonso-Kaufman FA, Suano-Souza FI, Sarni ROS. Vitamin D plasma concentrations in pregnant women and their preterm newborns. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2018;18(1):1–8.
201. Bodnar L, Rouse D, Momirova V, Al E. Maternal 25-hydroxyvitamin d and preterm birth in twin gestations. *Obstet Gynecol*. 2013;122:91–8.
202. Leffelaar E, Vrijkotte T, van Eijsden M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. *Br J Nutr*. 2010;104(1):108–17.
203. Gernand A, Simhan H, Klebanoff M, Bodnar L. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and measures of newborn and placental weight in a U.S. multicenter cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:398–404.
204. Wang Y, Li H, Zheng M, Wu Y, Zeng T, Fu J, et al. Maternal Vitamin D deficiency increases the risk of adverse neonatal outcomes in the Chinese population: A prospective cohort study. *PLoS ONE*. 2018;13(4):1–15.
205. Trummer C, Schwetz V, Kollmann M, Wölfler M, Münzker J, Pieber TR, et al. Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in PCOS : a randomized-controlled trial. *European Journal of Nutrition* [Internet]. 2018;0(0):0. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-018-1760-8>
206. Menichini D, Facchinetti F. Effects of vitamin D supplementation in women with polycystic ovary syndrome: a review. *Gynecological Endocrinology* [Internet]. 2019;0(0):1–5. Available from: <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1625881>