

Diplomarbeit

**Vitamin-D Konzentrationen während der
Schwangerschaft und deren Einfluss auf die
neonatologische Insulinproduktion – Vergleich zwischen
Frauen mit oder ohne Polyzystischem-Ovar-Syndrom
(PCOS)**

eingereicht von

Victoria Ravn

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz

unter der Anleitung von

Dr. med. univ. Rüdiger Hochstätter, MSc.

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

Graz, am 22.06.2023

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 22.06.2023

Victoria Ravn, eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich nun all jenen Personen danken, die mir in den letzten Jahren und im Besonderen bei der Erstellung dieser Arbeit eine große Hilfe waren. Zuallererst möchte ich mich bei meinen Betreuern Dr. med. univ. Rüdiger Hochstätter und Priv.- Doz.in Dr.in med. univ. Dr.in scient. med. Martina Kollmann, Msc. bedanken, die mir das Erstellen dieser Diplomarbeit ermöglichen und mich zu jeder Zeit mit ihrem Fachwissen, Ratschlägen und vor allem ihrer unendlichen Geduld gestärkten.

Vielen herzlichen Dank an meine Mami, die mir die Gelegenheit zu diesem Studium durch ihre emotionale und finanzielle Unterstützung geboten hat und mir während meiner gesamten Ausbildung mit Rat und Tat zur Seite stand.

Meine Dankbarkeit gilt auch meinen Freunden, die mich auf dieser Reise durch das Studium begleitet und diese besondere Zeit unvergesslich gemacht haben.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Abkürzungen	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	viii
Zusammenfassung.....	ix
Abstract.....	xi
1. Einleitung	1
1.1. Vitamin D.....	1
1.1.1. Bildung und Stoffwechsel	1
1.1.2. Formen.....	2
1.1.3. Vitamin D-Zyklus	2
1.1.4. Vorkommen und Zufuhrempfehlung von Vitamin D	4
1.1.5. Funktionen und Wirkungsweisen von Calcitriol	5
1.1.6. Vitamin D-Mangel und Überdosierung	9
1.1.7. Vitamin D in der Schwangerschaft	11
1.2. Insulin.....	14
1.2.1. Bildung und Stoffwechsel	14
1.2.2. Insulin im Energiestoffwechsel.....	16
1.2.3. Funktion und Wirkungsweise	16
1.2.4. Folgen von Insulinresistenz.....	17
1.2.5. Insulin in der Schwangerschaft und der „fetal glucose steal“.....	18
1.3. Das Polyzystische-Ovar-Syndrom	21
1.3.1. Allgemeines	21
1.3.2. Pathogenese.....	22
1.3.3. Klinik und Folgeerkrankungen.....	23
1.3.4. PCOS und Insulinresistenz	26
1.3.5. PCOS und Vitamin D.....	27
1.3.6. Therapie.....	29
1.3.7. PCOS in der Schwangerschaft.....	30

2. Material und Methoden	32
3. Ergebnisse	34
3.1. Vitamin D-Werte mit und ohne PCOS	34
3.2. Outcome.....	40
3.3. C-Peptid und Insulin.....	46
4. Diskussion	49
5. Literaturverzeichnis	55

Abkürzungen

1,25(OH) ₂ D	1,25-Dihydroxyvitamin D
25(OH)D	25-Hydroxyvitamin D
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
BMI	Body-Mass-Index
DBP	Vitamin D-bindendes Protein
DM2	Diabetes mellitus Typ 2
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ESHRE	European Society for Human Reproduction and Embryology
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GDM	Gestationsdiabetes
GH	Growth hormone
HDL	High-Density-Lipoprotein
LDL	Low-Density-Lipoprotein
IGT	beeinträchtigte Glukosetoleranz
IOM	Institute of Medicine
IU/d	international units per day
LGA	large-for-gestational-age
LH	luteinisierendes Hormon
MED	minimale Erythemdosis
NIH	National Institutes of Health
OCP	orales Kontrazeptivum
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
PCOS	Polyzystische-Ovar-Syndrom
PCO	polyzystische Ovarien
PTH	Parathormon
RDA	recommended dietary allowance
SGA	small-for-gestational-age
SSW	Schwangerschaftswoche
SHBG	Sexualhormon bindendes Globulin
UV	ultraviolett

VDR	Vitamin D-Rezeptor
IE	Insulineinheiten
GLUT	Glukosetransporter
TAG	Triacylglycerid
IR	Insulinresistenz
IUGR	Intrauterine Wachstumsretardierung
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Unterschied der maternalen 25(OH)D-Konzentration der Kontroll- und PCOS-Gruppe	34
Abbildung 2: Unterschied der 25(OH)D-Konzentrationen von Neugeborenen der Kontroll- und PCOS-Gruppe.....	35
Abbildung 3: Unterschied der 25(OH)D-Konzentrationen von Töchtern der Kontroll- und PCOS-Gruppe.....	36
Abbildung 4: Unterschied der 25(OH)D-Konzentrationen von Söhnen der Kontroll- und PCOS-Gruppe	36
Abbildung 5: Zusammenhang zwischen maternalen und neonatalen 25(OH)D-Werten.....	38
Abbildung 6: Saisonale 25(OH)D-Konzentrationen der Gesamtkohorte, der Kontroll- und der PCOS-Gruppe.....	39
Abbildung 7: Korrelationen zwischen maternalem und neonatalem Insulin und C-Peptid mit maternalen und neonatalen 25(OH)D-Konzentrationen	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der Komplikationen mit und ohne PCOS ausgehend von den Komplikationen.....	42/43
Tabelle 2: Vergleich der Komplikationen mit/ohne PCOS zusammen mit erniedrigten/normalen Vitamin D-Serumkonzentrationen.....	45

Zusammenfassung

Fragestellung:

Studien zeigten, dass Frauen mit einem Polyzystischen Ovar-Syndrom (PCOS) häufiger niedrigere Vitamin D-Werte aufweisen als Frauen ohne PCOS. Ein Vitamin D-Mangel kann auf den Verlauf der Schwangerschaft einen negativen Einfluss haben. Weiters entwickeln PCOS-Patientinnen öfter einen Gestationsdiabetes als Frauen ohne PCOS. In dieser Studie soll untersucht werden, ob der Vitamin D-Spiegel das Auftreten von Gestosen und anderen Schwangerschaftskomplikationen beeinflusst und insbesondere, ob es eine Assoziation mit den Stoffwechselmarkern Insulin und C-Peptid gibt.

Methodik: Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Studie. Insgesamt wurden 433 Patientinnen im Alter von 18 bis 44 Jahren in die Studie eingeschlossen. Davon waren 354 Frauen ohne PCOS und 79 mit PCOS, welches anhand der Rotterdam-Kriterien (ESHRE/ASRM 2003) diagnostiziert wurde. Die Behandlungen erfolgten von Oktober 2011 bis Februar 2016 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Graz. Die maternalen Vitamin D-Werte (Serumkonzentrationen von 7,3 ng/mL bis 68,2 ng/mL) wurden im Verlauf der Schwangerschaft und bei der Geburt erhoben und die fetalen Konzentrationen (6,2 ng/mL bis 78,3 ng/mL) wurden unmittelbar nach der Geburt aus der Nabelschnur entnommen. Dies gilt auch für die Marker des Stoffwechsels.

Ergebnisse: In unserem Kollektiv konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen PCOS und den 25(OH)D-Serumkonzentrationen gezeigt werden. Mütterliche und kindliche 25(OH)D-Werte zeigen eine starke Korrelation ($p=0,023$ und $p=0,032$). Weiters korrelieren die Parameter PCOS und Schwangerschaftskomplikationen ($p=0,009$). Ebenso konnte ein deutlicher Zusammenhang der maternalen und neonatalen Insulin- und C-Peptid-Werte in der gesamten Kohorte gezeigt werden ($p<0,001$). Der Vitamin D-Spiegel hatte in unserem Kollektiv keinen Einfluss auf die beiden Stoffwechsellparameter, weder in der PCOS-Gruppe noch im Kontrollkollektiv.

Schlussfolgerung: Die maternalen Insulinwerte korrelieren sowohl im PCOS-Kollektiv als auch in der Kontrollgruppe stark mit den neonatalen

Insulinkonzentrationen. Ein weiterer Zusammenhang besteht zwischen maternalen und neonatalen C-Peptid-Konzentrationen in beiden Gruppen.

Die Schlussfolgerung unserer Studie lautet, dass der Vitamin D-Spiegel keinen Einfluss auf die Insulin- und C-Peptid-Werte hat. Diese Thematik muss jedoch in weiteren Studien genauer erforscht werden, weil Vitamin D-Mangel in der Schwangerschaft häufig ist und die Langzeitfolgen für betroffene Frauen noch unklar sind.

Abstract

Background: It is reported that women who suffer from polycystic ovary-syndrom (PCOS) often show lower 25(OH)D concentrations than women without PCOS. 25(OH)D-deficiency may have negative impact on the outcome of pregnancies. In many cases women with PCOS develop gestational diabetes and other complications in pregnancy. The aim of this study is to observe the effects of maternal 25(OH)D concentration on fetal 25(OH)D and especially pointing out the correlation between maternal and fetal insulin- and c-peptide secretion.

Methods: This is a retrospective study. A total of 433 female patients were recruited at the division of obstetrics of the Medical University of Graz from October 2011 to February 2016. 79 out of 433 cases were diagnosed with PCOS by the Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus. Maternal serum 25(OH)D (concentrations from 7,3 ng/mL to 68,2 ng/mL) was measured during pregnancy and delivery. Fetal 25(OH)D-concentrations (6,2 ng/mL to 78,3 ng/mL) as well as fetal insulin and c-peptide concentrations were taken from cord blood.

Results: Our study could not affirm any correlation between 25(OH)D concentrations and PCOS whereas there was a strong correlation between maternal and fetal 25(OH)D values ($p=0,023$ und $p=0,032$) in both cohorts. There was also a significant difference between PCOS and the risk of maternal complications during pregnancy or delivery ($p=0,009$). Further positive correlation was found between fetal and maternal insulin- and c-peptide secretion ($p<0,001$) but this finding cannot be associated with 25(OH)D levels of either the women with PCOS or without.

Conclusio: We arrive at conclusions that 25(OH)D concentrations do not correlate with insulin- and c-peptide secretion even though maternal and fetal insulin- and c-peptide concentrations have a strong correlation in the whole cohort. However, further research in this topic is required to gain more insight in long-term consequences.

1. Einleitung

1.1. Vitamin D

Vitamin D gehört zur Gruppe der Steroidhormone, dessen Bildung im menschlichen Körper durch verschiedene Schritte erfolgt. Das Ausgangsprodukt ist Cholesterin, welches durch eine Reihe von chemischen Reaktionen zu Calcitriol umgewandelt wird. Die Bezeichnung als Vitamin kommt daher, dass man vor Jahren annahm, man müsse es über die Nahrung zu sich nehmen. Mittlerweile weiß man jedoch, dass die körpereigene Biosynthese bei geeigneten Umweltfaktoren ausreicht.[1]

1.1.1. Bildung und Stoffwechsel

Die Synthese von Calcitriol beginnt in der Leber, wo der Grundbaustein Cholesterin in 7-Dehydro-Cholesterin umgewandelt und in die Haut transportiert wird. Diese Verbindung kommt im menschlichen Körper in fast allen Geweben vor. In den oberen Hautschichten, der Epidermis und Dermis, erfolgt die Spaltung dieser Vitamin D-Vorstufe mittels UV-Strahlen (ultraviolett), die eine Wellenlänge von 290-315nm haben.[2, 3] Dadurch entsteht ein Produkt namens Prävitamin D₃, welches sofort zu Cholecalciferol isomerisiert. Die alte Bezeichnung von Cholecalciferol ist das allgemein bekannte Vitamin D₃. Im nächsten Schritt gelangt das vorläufige Zwischenprodukt über den Blutkreislauf in die Leber zurück.[1] Der Transport erfolgt über das Vitamin D-bindende Protein (DBP), an welches das Hormon gebunden wird. Bei der Umwandlung zur nächsten Stufe, dem 25-Hydroxy-Cholecalciferol oder Calcidiol, wird der Stelle C²⁵ durch die Vitamin D-25-Hydroxylase eine OH-Gruppe angehängt. Dies geschieht im proximalen Tubulus der Niere. 25-Hydroxy-Cholecalciferol (25(OH)D) ist die inaktive Form von Vitamin D und stellt seine Speicherform dar.[4]

Als Großteil der zirkulierenden Vitamin D-Formen ist 25(OH)D mit seiner sehr guten Bioverfügbarkeit und einer Halbwertszeit von zwei bis drei Wochen der beste Indikator für den Hormonspiegel im Blut. Deswegen gilt er als verlässlichster

Biomarker für Vitamin D.[5, 6] Schlussendlich wird 25(OH)D in die Niere transportiert, wo es von der 25-Hydroxyvitamin-D-1 α -Hydroxylase zu 1,25-Dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D) umgewandelt wird. Das ist nun die aktive Form, die auch Calcitriol genannt wird. Dieses Hormon entfaltet seine Wirkung im ganzen Körper, indem es an den Vitamin D-Rezeptor (VDR) bindet, der in vielen Geweben wie zum Beispiel den Nieren und dem Dünndarm vorkommt.[5, 7] Die Funktionen, die Calcitriol im Körper ausübt, werden in Kapitel 1.1.5 näher beschrieben.

1.1.2. Formen

Generell unterscheidet man zwei Formen von Vitamin D: Ergocalciferol, oder Vitamin D₂, und das schon erwähnte Cholecalciferol.

Ergocalciferol kommt in diversen Pflanzen und Hefen vor. Schon vor über 750 Millionen Jahren gab es Phytoplankton, welches Ergosterol mittels UV-Licht in Vitamin D₂ umwandelte. Da das Provitamin Ergosterol nicht im Menschen vorkommt, kann Ergocalciferol nicht in unseren Körpern synthetisiert werden. Dennoch hat es, wenn es exogen durch Supplementation oder Nahrung zugeführt wird, eine ähnliche Wirkung wie Cholecalciferol, weil Ergocalciferol ebenfalls in Calcidiol und Calcitriol umgewandelt werden kann.[8]

Der Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit von Vitamin D₂ und Vitamin D₃ besteht darin, dass Cholecalciferol eine höhere Bindungsaffinität an das DBP und eine längere Halbwertszeit im Serum aufweist. Näheres dazu ab Kapitel 1.1.6.[9]

1.1.3. Vitamin D-Zyklus

Der Vitamin D-Zyklus beinhaltet die Produktion, Regulation und Inaktivierung dieses Hormons. Der letzte Schritt der Vitamin D-Synthese, die Hydroxylierung von 25(OH)D zu seiner aktiven Form 1,25(OH)₂D, ist der Bedeutendste. Die dafür zuständige 1- α -Hydroxylase im proximalen Tubulus wird durch viele Einflussfaktoren reguliert.

Aktiviert wird dieses Enzym durch Hypokalzämie, Hypophosphatämie, das Wachstumshormon GH (growth hormone) und das Parathormon (PTH). Bei einer Hypokalzämie fällt der Plasmaspiegel von ionisiertem Kalzium, was zu einer Aktivierung von PTH führt und somit auch der 1,25(OH)₂D Spiegel aus dem zirkulierenden 25(OH)D steigt.[10] Schlussendlich erzielt der aktive Vitamin D-Metabolit seine Wirkung an den jeweiligen Geweben mittels VDR. Extrarenal hat Calcitriol eine autokrine und parakrine Wirkung. In der Niere wird das endokrin wirkende Vitamin D gebildet, was auch Aufgabe der Plazenta während einer Schwangerschaft ist.[11]

Gehemmt wird die 1- α -Hydroxylase durch Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie. Die Wirkung von Calcitriol wird durch sich selbst gehemmt oder verringert, indem 1,25(OH)₂D mit anderen Faktoren, wie beispielsweise erniedrigtem PTH, die Vitamin-D-24-Hydroxylase induziert. Durch dieses Enzym wird Vitamin D deaktiviert und daraufhin mit der Galle ausgeschieden.

Für den Transport und die Wirkungsentfaltung im Körper sind zwei Proteine sehr bedeutend. Das DBP und der VDR. Das DBP transportiert die zirkulierenden Vitamin D-Metabolite zu den verschiedenen Syntheseorganen oder Zielgeweben. Circa 99% der Metabolite sind im Blut durch das DBP gebunden, welcher so gesehen als Vitamin D-Speicher und gleichzeitig als Puffer wirkt, um eine Vitamin D-Intoxikation zu verhindern. Metabolisiert werden kann jedoch nur das eine Prozent des ungebundenen Vitamin D. Der Serumspiegel von DBP wird durch Malnutrition, Lebererkrankungen sowie das nephrotische Syndrom reduziert und durch eine Östrogen-therapie oder Schwangerschaft erhöht.[5, 10, 12]

Das zweite wichtige Protein im Vitamin D-Zyklus ist der VDR, von dessen Vorkommen und Verteilung die Wirkung von Vitamin D abhängt. Er gehört zu der Gruppe der Steroidrezeptoren, wirkt als ein ligandenaktivierter Transkriptionsfaktor und befindet sich im inaktiven Zustand im Zellinneren. Nach der Bindung von Calcitriol an den VDR bildet sich ein Hormon-Rezeptor-Komplex, der in den Zellkern eingeschleust wird und dort Gene aktivieren oder deaktivieren kann.[12] Diese Aktion bestimmt die Wirkung von Vitamin D im jeweiligen Gewebe. VDR kommt in zahlreichen Gewebetypen vor. Bereits genannt wurden Niere und Dünndarm, aber weitere Zielgewebe sind beispielsweise die Leber, Osteoblasten im Knochen, Zellen im Immunsystem und auch Tumore.[5, 10]

Wenn bei adäquatem Vitamin D-Spiegel die inaktiven Metaboliten Ergocalciferol, Cholecalciferol und 25(OH)D nicht benötigt werden, werden sie im Körperfett gespeichert und bei Bedarf über das DBP zum Zielgewebe befördert und verbraucht.[8]

1.1.4. Vorkommen und Zufuhrempfehlung von Vitamin D

Nur wenige natürliche Nahrungsmittel beinhalten Vitamin D; egal ob Vitamin D2 oder D3. Dazu zählen sowohl pflanzliche als auch tierische Produkte, wobei in Pflanzen und vor allem in vielen Pilzarten nur Ergocalciferol vorkommt. Weitere Vitamin D Ressourcen sind Eigelb, Fische (Sardinen, Lachs, Makrelen und Thunfisch) und besonders Lebertran.

Um einem Vitamin D-Mangel vorzubeugen wird in vielen Ländern verschiedensten Lebensmitteln, wie beispielsweise Milchprodukten (Milch, Käse, Joghurt, Butter), Zerealien oder Orangensaft, Cholecalciferol beigemischt. Bei Lebensmitteln macht es einen großen Unterschied, ob man sie roh oder gekocht zu sich nimmt, denn durch die Verarbeitung der Produkte wird der Vitamin D-Spiegel verringert.[13]

Pilzfarmen in den USA, den Niederlanden und Australien bestrahlen die frische Ernte mit UV-Licht und steigern dadurch die Vitamin D-Konzentration, sodass 100 Gramm (g) der Ware mehr als die Hälfte des täglichen Bedarfs decken würden.[14]

Die wichtigste Vitamin D-Quelle ist zweifelsohne das Sonnenlicht. Das Vitamin D, welches durch Sonnenexposition gebildet wird, zirkuliert zweimal länger im Blut als jenes, welches über die Nahrung aufgenommen wird. Im Durchschnitt verbringt ein Mensch von Frühling bis Herbst zwischen 1000 und 1500 Stunden (h) in der Sonne. Bei einer leichten Rötung der Haut ab 24h nach Exposition des ganzen Körpers – minimale Erythemdosis (MED) genannt – ist die produzierte Menge an Vitamin D zwischen 10000 und 25000 internationale Units pro Tag (IU/d).[3, 13]

Es gibt viele Faktoren, die die Calcitriolproduktion, welche durch UV-Strahlung induziert wird, verringern. Ein Beispiel ist die Hautpigmentierung. Personen mit dunkler Hautfarbe benötigen eine 5-10 Mal längere Exposition als Menschen mit

hellerem Hauttyp, um dieselbe Menge an Vitamin D zu produzieren. Insbesondere ältere Menschen müssen länger in der Sonne sein, damit vom Körper gleich viel Calcitriol gebildet wird wie bei jüngeren Personen derselben Pigmentierung. Weitere Faktoren, die die 25(OH)D-Produktion beeinflussen sind beispielsweise die Jahreszeit, physikalische und geografische Gegebenheiten (Größe des Einfallswinkels der Sonne und Breitengrad des Standortes) sowie die Verwendung von Sonnencreme.[8, 13]

In den letzten Jahrzehnten wurde das Thema Vitamin D, dessen Mangel und Bedarf auch in der breiten Bevölkerung immer populärer wird, ein sehr gefragtes Forschungsgebiet. Der Normalbereich der 25(OH)D-Serumkonzentration Erwachsener liegt bei 20-90 ng/mL.[7]

Experten sind sich uneinig über die empfohlene Tagesdosis (recommended dietary allowance/RDA). Derzeit sind die Richtlinien folgendermaßen formuliert: Für Kleinkinder bis zu einem Jahr sind 400 IU/d und für Kinder bis 18 Jahren 600 IU/d empfohlen. Die RDA des „Institute of Medicine“ (IOM) für Personen bis 70 Jahren ist ebenfalls 600 IU/d und bei denen, die dieses Alter überschreiten, 800 IU/d. Die „National Osteoporosis Foundation“ erhöht die optimale Dosis für Menschen ab 65 Jahren wegen des steigenden Risikos für Stürze und Frakturen auf 800 bis zu 1000 IU/d. Die Zufuhrempfehlung für Schwangere vom IOM lautet 400-600 IU/d. Kindern von Stillenden, die an Vitamin D-Mangel leiden, wird die festgelegte Menge (400 IU/d) zusammen mit anderen Mineralien mit dem Fläschchen gegeben.[8, 15, 16]

1.1.5. Funktionen und Wirkungsweisen von Calcitriol

Die klassische Aufgabe von Vitamin D ist seine Funktion in der Kalziumhomöostase. Es reguliert die enterale Kalzium- und Phosphataufnahme und beeinflusst auf diese Weise, mit dem PTH der Nebenschilddrüsen und dem Kalzitonin aus den C-Zellen der Schilddrüse, seine drei Hauptangriffspunkte: Darm, Nieren und Knochen.

Darm: Enteral wird vor allem im Duodenum und den distal gelegenen Abschnitten des Dünndarms Kalzium absorbiert. Das Mineral wirkt auf zwei Arten auf die Zellen: Trans- und parazellulär. Transzellulär erfolgt der Einstrom von Kalzium in die Epithelzellen und wird von Calcitriol gesteuert. Damit die Zelle nicht zu viel Kalzium aufnimmt, gibt es den Kalziumpuffer Kalbindin, der vor toxisch hohen Konzentrationen schützt und von Calcitriol beeinflusst wird. Durch Kalbindin wird die Halbwertszeit von Calcitriol verlängert.[17] Über einen Natrium/Kalzium-Austauscher wird das Kalzium dem Blutkreislauf zugeführt. Parazellulär ist der Signalweg noch nicht ganz klar, jedoch wird vermutet, dass Vitamin D die Kalziumabsorption durch Stimulation der Permeabilität über Adhäsionsmoleküle wie beispielsweise Cadherine, Aquaporine und Claudine erhöht.[5]

Niere: Sie ist für die Rückresorption des schon filtrierte Kalziums zuständig. Dieser Vorgang geschieht sowohl im distalen als auch im proximalen Tubulus zum Großteil passiv über Diffusion. Der aktive Prozess läuft genauso wie die Kalziumabsorption im Darm, mit dem einen Unterschied, dass PTH anstelle von Calcitriol den Einstrom in die Zelle steuert.[10]

Knochen: Wie schon beschrieben, sezernieren die Nebenschilddrüsen bei Hypokalzämie PTH, wodurch vermehrt Calcitriol gebildet wird. Calcitriol hat die Eigenschaft Knochenmatrixproteine, Osteopontin, Osteocalcin und RANKL zu stimulieren, wodurch die Bildung reifer Osteoklasten gefördert und der Knochenauf- und Abbau reguliert wird. Des Weiteren beeinflusst Calcitriol die Knochenformation, das Knochenvolumen und somit die Mineralisation. Der Knochenumbau wird von den Hormonen PTH und Vitamin D reguliert, indem sie die Kalzium- und Phosphatkonzentrationen beeinflussen.[12, 18] Durch negative Rückkopplung senkt Vitamin D nicht nur sich selbst, sondern auch das PTH.[10]

Andere: Abgesehen von seinen Hauptfunktionen hat Vitamin D Einfluss auf zahlreiche andere Organe, die VDR oder 1- α -Hydroxylase vorweisen. Demnach kann eine Verschiebung des Vitamin D-Spiegels in sowohl die eine als auch die andere Richtung zu Störungen vieler Regelkreise führen und Pathologien hervorrufen.

Sehr wichtig ist hierbei die antiproliferative Wirkung von Calcitriol, welche durch mehrere Mechanismen erlangt wird. Zum einen induziert es die Expression von Tumorsuppressorgenen in beispielsweise Osteoblasten und der monozytischen Zelllinie. Zum anderen inhibiert Vitamin D das Wachstum von TGF- α /EGFR-getriggerten Tumoren, indem es die Wachstumssignale an der Zellmembran verringert. Auch der Zellproliferation der Nebenschilddrüsen wird so entgegengesteuert, was bei der Therapie von sekundärem Hyperparathyreodismus von großem Nutzen ist.[12]

Es scheint, als habe Vitamin D sowohl einen immunologischen als auch einen kardiovaskulären Einfluss. Studien zu kardiovaskulären Erkrankungen im Zusammenhang mit Vitamin D zeigten einen indirekt positiven Zusammenhang zwischen 25(OH)D und dem Risiko eines Herzinfarktes, Schlaganfalls oder einer koronaren Herzkrankheit. Das bedeutet, je höher der Vitamin D-Spiegel, desto niedriger das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis wie ein Insult, Myokardinfarkt oder eine Lungenembolie.[19]

Der VDR kommt in unserem Immunsystem auf beinahe allen Zellen vor und insbesondere aktivierte Makrophagen enthalten 1- α -Hydroxylase für die Vitamin D-Synthese. Calcitriol stimuliert auf diese Weise die Aktivität der Phagozytose. Entzündungsfördernde Mediatoren, wie zum Beispiel Interleukin-21 und Prostaglandin E2, werden inhibiert. Einerseits wirkt Vitamin D immunsuppressiv auf Lymphozyten, andererseits induziert es die antibakterielle Funktion der Makrophagen und deren vermehrte Differenzierung. Calcitriol wird in einigen Impfungen als Adjuvans verwendet, weil es die Immunantwort auf kutane Antigene induziert.[7, 12] Dieser antiinflammatorische Effekt hat auch Nutzen in der Schmerztherapie, denn Studien zu diesem Thema erkannten einen signifikanten Rückgang der Schmerzen bei Vitamin D-Supplementierung. Die Studienteilnehmer hatten vor allem muskuloskelettale, tumorbedingte und chronische Schmerzen. Eine bestimmte, effektive Dosierung konnte aufgrund der Limitationen nicht festgelegt werden.[20]

Der zweite antikanzerogene Faktor neben der antiproliferativen Wirkung von Vitamin D ist die Kontrolle der Apoptose. Durch deren Induktion können Tumore

und Karzinome vermieden und deren Ausbreitung gebremst werden. Andererseits wird diskutiert, ob 25(OH)D bei äußerlichen Einflüssen wie beispielsweise Chemotherapie oder UV-Bestrahlung zum Schutz der Keratinozyten beiträgt, wodurch die Apoptose gehemmt wird und das darunterliegende Gewebe unversehrt bleibt. Diese Aussage konnte jedoch noch nicht wissenschaftlich bestätigt werden.

Calcitriol spielt eine wichtige Rolle in der Krebsvorsorge, Progression, Metastasierung und Therapie, die aber noch nicht vollständig geklärt ist. Dieser Einfluss hängt mit der VDR-Expression in Tumorzellen und gesunden Lymphozyten zur Immunreaktion zusammen.[21] Ein weiterer Ansatz zur Verminderung der Tumorentstehung ist die antioxidative Wirkung von Vitamin D, indem es DNA (Desoxyribonukleinsäure)-Schäden und daraus entstehende Mutationen verhindert.[10]

Durch Calcitriol wird auch der Glukosestoffwechsel reguliert. 25(OH)D steigert die Genexpression des Insulinrezeptors und durch den intrazellulären Anstieg der Kalziumkonzentration wird die Insulinsekretion in den β -Zellen ausgelöst. Calcitriol beeinflusst auch die Insulin induzierte Glukoseaufnahme und schützt die insulinproduzierenden Zellen vor Apoptose. Bei einer Störung des Vitamin D-Haushaltes werden die β -Zellen geschädigt und es kann im weiteren Verlauf zu einer Insulinresistenz und deren häufigstes Resultat – Diabetes mellitus (DM) – kommen.[12, 22-26]

Weitere Effekte von Vitamin D auf den Körper sind laut Studien eine erhöhte Nervenleitgeschwindigkeit, vermehrte Expression des neurotropischen Faktors (wichtig bei der Parkinsontherapie) und eine normale Gehirnentwicklung. Es hat positiven Einfluss auf Hauterkrankungen wie Psoriasis und Sklerodermie, vorteilhafte Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, somit auch auf den Blutdruck und eine normale Haut- und Haarentwicklung. Zudem trägt Vitamin D zur Regulation der Lipogenese und des Energiestoffwechsels bei, indem Calcitriol gemeinsam mit anderen Faktoren die Leptinausschüttung beeinflusst.[12, 25, 27]

1.1.6. Vitamin D-Mangel und Überdosierung

1,25(OH)₂D eignet sich nicht für die Vitamin D-Bestimmung, weil es nur eine Halbwertszeit von vier Stunden hat und tagsüber stark fluktuiert. Aus diesem Grund wird Cholecalciferol als Parameter zur Bestimmung des Vitamin D-Serumspiegels verwendet.

Bis heute konnten sich medizinische Organisationen wie beispielsweise die IOM oder die „National Osteoporosis Foundation“ nicht über einheitliche Referenzwerte und Einteilungen adäquater Vitamin D-Serumkonzentration einigen. Die IOM und die meisten europäischen Zentren beschreiben eine Konzentration von 20 ng/mL als Grenze zwischen Mangel und Insuffizienz. Bei niedrigeren Werten besteht daher per Definition ein Vitamin D-Mangel (Vitamin D-Defizienz) und bei Werten von 20 bis 29 ng/mL eine Insuffizienz.[13] Andere Expertenorganisationen (Endocrine Society, International Osteoporosis Foundation, American Geriatrics Society) sind der Meinung, dass Patienten bereits mit einer 25(OH)D-Serumkonzentration von unter 30 ng/mL einen Mangel haben. Die Referenzwerte hängen unter anderem von Faktoren wie zum Beispiel der Sonneneinstrahlung, Alter und Zustand der Bevölkerung ab.

Risikofaktoren wie eine sehr geringe Sonnenexposition, hohes Alter, hormonelle Ausnahmesituationen wie Wachstumsschübe oder Pubertät, erhöhter 25(OH)D-Abbau durch Medikamente und bei Säuglingen eine Vitamin D-arme Muttermilch wegen einer Calcitriol-Insuffizienz der Mutter führen zu unzureichender Vitamin D-Zufuhr und Synthese. Bestimmte Erkrankungen wie bösartige Tumore, granulomatöse Erkrankungen, Hyperparathyreoidismus und Nieren- oder Leberinsuffizienz bewirken ebenso niedrigere 25(OH)D-Werte.[15, 18] Ein lang anhaltender Vitamin D-Mangel bei chronischer Niereninsuffizienz führt zu einer Downregulation der VDR in den Glandulae parathyreoideae. Da die Wirkung von Calcitriol vermindert ist, muss der Körper mehr Kalzium oder Vitamin D bereitstellen, um die PTH-Sekretion und das Gewebewachstum zu unterdrücken.[2, 12]

Die Symptome eines Vitamin D-Mangels treten erst sehr spät auf und betreffen vor allem die Knochen und ihre Stabilität. Durch die verminderte Mineralisation entsteht bei Kindern Rachitis und bei Erwachsenen Osteomalazie. Diese kann

asymptomatisch verlaufen oder sich als diffuse Knochen- und Muskelschmerzen, Schwäche, Beckendehformationen und Watschelgang manifestieren. In weiterer Folge kann es zu Hypokalzämie und sekundärem Hyperparathyroidismus kommen.[13]

Zur medikamentösen Behandlung von Vitamin D-Mangel steht die Supplementierung mit Ergocalciferol, Cholecalciferol und Mischpräparaten zur Verfügung. Einige Studien konnten zeigen, dass die Gabe einer Einzeldosis Cholecalciferol viel wirksamer ist als Ergocalciferol. Das liegt an der höheren Bindungsaffinität von Vitamin D₃ an DBP, VDR und 1- α -Hydroxylase.[9] Da sich Experten jedoch nicht auf einheitliche Referenzwerte der 25(OH)D-Serumkonzentration festlegen und viele Studien unterschiedliche Resultate bezüglich der Wirksamkeit der Supplementierung aufweisen, gibt es keine einheitliche Dosisempfehlung für adäquate Nahrungsergänzung.[28] Die Empfehlung der IOM und des „Endocrine Practice Guidelines Committee“ für die Nahrungsergänzung von Risikopatienten kann in drei Altersgruppen eingeteilt werden, wobei nicht zwischen weiblich, männlich, schwanger oder stillend unterschieden wurde: Bis zum 18. Lebensjahr können Patienten 600-1000 IU/d Vitamin D über Supplementierung einnehmen und Neugeborene bis zu einem Jahr sollten mindestens 400 IU/d zugeführt bekommen. Im Erwachsenenalter gilt eine Spannbreite von 1500-2000 IU/d.[13, 29] Die neueste Empfehlung der „Endocrine Society“ für Schwangere ist die Supplementierung von 4000 IU/d.[16] Die Vitamin D-Intoxikation wird durch eine exzessive Vitamin D-Supplementierung verursacht und besteht ab der Menge von 100-150 ng/mL 25(OH)D im Serum. Die Symptome der akuten Form sind Verwirrtheit, Schwindel, Lethargie, Polyurie, Polydypsie, Erbrechen und Muskelschwäche. Diese Beschwerden treten meist in Verbindung mit Hyperkalzämie und Hyperkalzurie auf. Bei längerem Andauern dieses Zustandes sind die Symptome vor allem Kopf- und Knochenschmerzen, Hypertonus, Anorexie, Nephrokalzinose und ophthalmologische Erkrankungen wie Hornhautdegeneration und Kalziumablagerungen im Auge. Eine Überproduktion von Vitamin D durch exzessive Sonnenbestrahlung tritt wegen der Umwandlung in inaktive Metaboliten nicht auf. Zur Therapie einer Intoxikation zählen das sofortige Absetzen der Vitamin D-Supplementierung, vermehrte Flüssigkeitszufuhr und kalziumarme Ernährung.[6, 15]

1.1.7. Vitamin D in der Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft verändert sich der Vitamin D-Metabolismus. Weil der Fötus für die Knochenmineralisierung hohe Kalziumkonzentrationen benötigt, produziert der maternale Organismus ab dem ersten Trimenon vermehrt Calcitriol, um die Kalziumabsorption zu steigern. Schon ab der 12. Schwangerschaftswoche (SSW) sind die Calcitriolwerte der Schwangeren dreifach so hoch als die der Nichtschwangeren.[30] Der Vitamin D-Spiegel nimmt immer weiter zu, bis er im dritten Trimenon sein Maximum erreicht. Dieser Anstieg kommt zustande, weil das DBP bei Schwangeren deutlich erhöht ist und die Nieren vermehrt 1α -Hydroxylase bilden. Da Vitamin D plazentagängig ist, kommt es über die Nabelschnur in den Fötus, der durchschnittlich um ein Drittel weniger $1,25(\text{OH})\text{D}_2$ aufweist als die Mutter. Das mütterliche $25(\text{OH})\text{D}$ hingegen steigt nicht derart an wie $1,25(\text{OH})\text{D}_2$, hat aber dennoch eine positive Korrelation zu den Werten des Fötus.

Eine besondere Rolle bei der Vitamin D-Regulation spielt die Plazenta. Dort wird im ersten und zweiten Trimenon die Expression von VDR und 1α -Hydroxylase erhöht, damit eigenständig Vitamin D produziert werden kann. Sowohl Plazenta- als auch Deziduazellen sind dazu in der Lage. Ein Indikator der plazentaren Calcitriolsynthese ist das PTH-ähnliche Protein, welches in der Plazenta und den fetalen Nebenschilddrüsen gebildet wird. Welcher dieser Faktoren schlussendlich den fetalen Calcitriol-Serumspiegel erhöht, ist noch unklar. [31-33]

Ein Vitamin D-Spiegel von 32-80 ng/mL ist wichtig für die Gesundheit der Mutter und des Kindes. Dieser ist abhängig von den im Kapitel 1.1.4 genannten Faktoren – vor allem den Jahreszeiten.[11, 34]

Da Vitamin D und dessen Rezeptor VDR vor allem auch auf Geschlechtsorganen vorkommt, spielt $25(\text{OH})\text{D}$ eine wichtige Rolle bei Infertilität und Problemen während der Schwangerschaft.[35] Wenn ein Mangel besteht, wird das verminderte Calcitriol mit Schwangerschaftskomplikationen, sogenannten Gestosen, in Verbindung gebracht.

Präeklampsie: Der Gestationshypertonus zusammen mit Proteinurie tritt ab der 20. SSW auf und kann das maternale und fetale Outcome verschlechtern. Wie genau Vitamin D eine Schwangerschaftsvergiftung beeinflusst, ist noch nicht klar, Jedoch stellte sich heraus, dass Frauen mit Präeklampsie niedrige Calcitriol- und

Calcidiolwerte haben und sich die Symptome bei Supplementierung bessern; unabhängig von der gegebenen Vitamin D-Dosis, der Dauer der Supplementierung oder dem Alter der Frau. Besonders vor der 22. SSW erhöht ein Vitamin D-Mangel das Risiko dieser Gestose zusammen mit niedrigen Kalziumkonzentrationen. Der Nutzen einer Therapie für Schwangere ist demnach am höchsten, wenn diese vor der 20. SSW beginnt.[11, 32, 36-38]

Gestationsdiabetes (GDM): GDM ist eine Störung des maternalen Glukosestoffwechsels und kann bei Störungen der Insulinsekretion zusammen mit Insulinresistenz (vor oder während der Schwangerschaft auftretend) und anderen Faktoren entstehen. Verringerte 25(OH)D-Konzentrationen erhöhen nicht nur das Risiko der Glukoseintoleranz, sondern können in der frühen Schwangerschaft auch die Gefahr, im späteren Verlauf Gestationsdiabetes zu bekommen, steigern. In dieser Hinsicht wirkt ein hoher 25(OH)D-Serumspiegel sogar protektiv gegen GDM. Besonders der Body Mass Index (BMI) ist ein wichtiger Faktor für das GDM-Risiko, auch wenn er schon vor der Schwangerschaft erhöht ist. Er wird durch Körpergewicht und -größe bestimmt und dadurch indirekt auch von Glukosestoffwechsel und Fettgewebe gesteuert. Bei Personen mit erhöhtem BMI ist der 25(OH)D-Serumspiegel in der Regel niedriger. Personen mit einem BMI von 18-25 kg/m² gelten als normalgewichtig; mit Werten darunter wird man als untergewichtig, darüber übergewichtig und bei über 30 kg/m² als stark übergewichtig beziehungsweise adipös bezeichnet. Das Risiko im späteren Leben DM Typ 2 zu entwickeln ist bei Frauen mit GDM siebenfach erhöht.[39] Schwangere mit GDM haben einen höheren Blutglukosespiegel und eine erhöhte Insulinresistenz. Über die Plazenta übertragen bewirken diese Werte in der Regel einen Anstieg der fetalen Insulin- und Glukosekonzentrationen und durch mehr Körperfett auch eine Makrosomie des Kindes. Der genaue Mechanismus wird im Kapitel 1.2.5 bei den Auswirkungen von Insulinresistenz in der Schwangerschaft beschrieben.[34, 40-45]

Höhere Infektanfälligkeit und Frühgeburt: Die verringerte antiinflammatorische Wirkung bei Calcitriolmangel erhöht das Risiko entzündlicher Erkrankungen wie beispielsweise der bakteriellen Vaginose, die mit Frühgeburten korreliert. Der direkte Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und erhöhter

Frühgeburtenrate ist aber nicht gegeben, obwohl 25(OH)D Werte über 40 ng/mL mit einem reduzierten Risiko für Frühgeburt assoziiert wurden.[38, 46] Möglicherweise führen niedrige 25(OH)D-Werte zu einer steigenden Mortalitätsrate und Krankheitsübertragung auf das Ungeborene. Hinsichtlich der fehlenden Immuntoleranz verursacht der Hormonmangel vermutlich eine schlechtere Einnistung des Embryos und schwächt die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft.[11, 32]

Calcitriol hat möglicherweise Auswirkungen auf die Größe und das Gewicht des Neugeborenen. Zahlreiche Studien zeigten, dass bei adäquatem Vitamin D-Spiegel oder der Supplementierung von 1000 IU/d im letzten Trimenon, die Säuglinge größer waren als die Placebogruppe. Die kleineren Kinder mit vermindertem Gewicht nennt man „small-for-gestational-age“ (SGA). In weiterer Folge nahmen die Kinder der Interventionsgruppe im ersten Lebensjahr mehr zu und wuchsen schneller.[48] Andererseits gibt es auch Studien, die keinen Zusammenhang zwischen diesen Parametern sehen.[34, 47]

Die Supplementierung bis zu 2000 IU/d kann zudem das Risiko der kindlichen Mortalität senken. Der Einfluss auf die fetale Knochenentwicklung zeigt sich bei erniedrigten, maternalen 25(OH)D-Serumkonzentrationen durch eine gestörte Mineralisation und resultiert im schlimmsten Fall in kongenitaler Rachitis.[32, 48]

1.2. Insulin

Insulin gehört zur Gruppe der Peptidhormone und zählt als einziges Hormon, welches den Blutzucker senken kann, zu den bedeutendsten Hormonen im menschlichen Körper. Insulin ist ein wichtiger Regulator des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels und fördert durch seine anabole Funktion zelluläre Aufbauprozesse. Das freie Insulin wird zu 50% in der Leber, teilweise in den Nieren und an Rezeptoren gebunden von Lysosomen in den Zellen abgebaut.[1, 4]

1.2.1. Bildung und Stoffwechsel

Insulin wird von den β -Zellen im endokrinen Teil der Bauchspeicheldrüse gebildet. Die β -Zellen, auch bekannt als Langerhansinseln, machen in etwa 80% der Inselzellen aus. Ihr Name stammt von Paul Langerhans, der diese Zellen letztes Jahrhundert entdeckt hat. Neben Insulin sezernieren die Langerhans-Inseln auch die Hormone Glukagon, Somatostatin und das pankreatische Polypeptid. Insulin besteht aus 51 Aminosäuren, die in zwei unterschiedlich lange Polypeptidketten – Kette A und Kette B – mit drei Disulfidbrücken aufgeteilt sind und wird in den β -Zellen in Vesikeln gespeichert, in denen es zur Sekretion bereitsteht.[1]

Wie alle sekretorischen Peptide hat auch Insulin ein Vorläuferpeptid; das Proinsulin. Es unterscheidet sich vom endgültigen Insulin lediglich durch die C-Sequenz oder das C-Peptid, welches bei zu hohem Blutzuckerspiegel von Peptidasen aus dem Proinsulin entfernt wird. Auf diese Weise wird das aktive Insulin hergestellt. Das C-Peptid dient in der Klinik als wichtiger Marker für die endogene und körpereigene Insulinproduktion, weil es im Blutserum nachweisbar ist. Insulin wird in Insulineinheiten (IE) gemessen und täglich werden etwa 50 IE sezerniert. 250 IE entsprechen 10 mg Insulin. Die Referenzwerte im Labor können verschieden angegeben werden. Am gängigsten ist, wie bei Vitamin D, die Messung in ng/mL. Normale Insulinwerte bewegen sich im Bereich von 0,13 bis 0,7 ng/mL beziehungsweise 18 bis 180 Pikomol pro Liter.[49]

Insulin wird im Körper größtenteils abhängig von Mahlzeiten, aber auch kontinuierlich unbeeinflusst sezerniert. Nach dem Essen steigt der Glukosespiegel im Blut, welcher die Insulinsekretion indiziert. Nähere Informationen sind im nächsten Kapitel (1.2.2) zu finden.

Um den molekularen Mechanismus der Insulinfreisetzung zu verstehen, der äußerst wichtig für das pharmakologische Verständnis der Antidiabetika ist, muss der Unterschied der Glukosetransporter (GLUT) aufgezeigt werden. Die beiden wichtigsten Transporter sind GLUT2 und GLUT4. Ersterer kommt in der Bauchspeicheldrüse und der Leber vor und ist insulinunabhängig. Dadurch kann die Glukose problemlos in die Zellen aufgenommen werden. GLUT4 hingegen ist insulinabhängig und ist vor allem im Fettgewebe und in der Muskulatur, die besonders wichtig für die Energiespeicherung ist, lokalisiert. Die β -Zellen des Pankreas nehmen über GLUT2 Glukose auf, welche nach einigen Schritten über die Atmungskette zu Adenosintriphosphat (ATP) abgebaut wird. Die erhöhte ATP-Konzentration löst eine Depolarisation aus, was die Öffnung der spannungsabhängigen Kalziumkanäle zur Folge hat. Das extrazelluläre Kalzium strömt in die Zellen ein und induziert die Insulinfreisetzung aus den Vesikeln in die Blutbahn, von wo aus das Insulin oder der jeweilige Inhalt der Vesikel weiter zur Leber und dann in den ganzen Körper gelangt.[1]

Es gibt noch weitere Stoffe und Mechanismen, die die Sekretion von Insulin beeinflussen. Verstärkt wird die Insulinfreisetzung durch Acetylcholin, welches die Verdauung anregt, durch erhöhte Aminosäure-, Ketonkörper- und Fettsäurekonzentrationen im Blut und einige gastrointestinale Hormone wie beispielsweise das glukoseabhängige, insulinotrope Peptid. Gehemmt wird die Insulinausschüttung durch Adrenalin, Noradrenalin und Somatostatin.

Insulin kann durch den Insulinrezeptor, der sich auf nahezu allen Zellen befindet, im Körper verteilt und aufgenommen werden. Dieser Rezeptor bildet einen zweiten Botenstoff, der die Wirkung des sich extrazellulär befindenden Hormons vermittelt und die Insulinaufnahme aktiv katalysiert.[4]

1.2.2. Insulin im Energiestoffwechsel

Eine der bedeutendsten Aufgaben von Insulin ist sein Einfluss auf den Energiestoffwechsel. Dieser wird in zwei unterschiedliche Zustände unterteilt: in die Resorptionsphase, welche den Körper kurz nach dem Essen mit Nährstoffen versorgt und in die Postresorptionsphase, welche nach einer längeren Essenspause für die Energiezufuhr zuständig ist. Der Energiestoffwechsel wird von fünf Hormonen reguliert: Insulin, Glukagon, Adrenalin, Schilddrüsenhormone und Glukokortikoide. Da in dieser Arbeit besonders das Insulin von Bedeutung ist, wird nur die Rolle dieses Hormons in diesen zwei Phasen beschrieben. Durch Insulin wird in der Resorptionsphase die aufgenommene Glukose in den Zellen verteilt und die Glukosespeicher werden aufgefüllt. Insulin wirkt in so gut wie allen Zellen, wobei es in den Gewebearten Leber, Fett und Muskel am aktivsten ist. Der Antagonist des Insulins ist das Hormon Glukagon, welches dem Körper Energie zur Verfügung stellt und vor allem in der Postresorptionsphase sezerniert wird. Demnach ist der Insulinspiegel in dieser Phase beim gesunden Menschen sehr niedrig.[1, 4]

1.2.3. Funktion und Wirkungsweise

Insulin ist ein anaboles Hormon, welches vereinfacht betrachtet Aufbauprozesse im gesamten Organismus fördert. Es ist für die Entwicklung und das Wachstum der Zellen wichtig. Durch „Repression“ werden in der Leber und der Skelettmuskulatur die Gluconeogenese und der Glykogenabbau, sowie im Fettgewebe die Lipolyse gehemmt. Die „Induktion“ fördert in der Leber die Glykolyse und die Glykogensynthese und im Fettgewebe die Lipogenese.

Die rasche Wirkung von Insulin auf den Kohlenhydratstoffwechsel, indem es den Blutglukosespiegel senkt, ist seine wichtigste Funktion. Dazu sind drei Schritte notwendig: Der erste Schritt, welcher die Senkung des Blutzuckers initiiert, ist die vermehrte, intrazelluläre Glukose-Aufnahme. Besonders viel Glukose wird in der Leber, sowie im Muskel- und Fettgewebe aufgenommen, weil bei Insulinausschüttung die insulinabhängigen GLUT4 dieser Zellen aktiviert werden

und so der zu hohe Blutglukosespiegel rasch gesenkt werden kann; wie in Kapitel 1.2.1 näher beschrieben wurde. Der zweite und dritte Schritt sind Abbau und Umbau der Glukose, damit sich die Substanz in den Zellen nicht anhäuft. Die dafür erforderlichen Mechanismen sind die schon erwähnte „Repression“ und „Induktion“.

Insulin zeigt eine Wirkung auf den Proteinstoffwechsel, indem es die Aufnahme von Aminosäuren in die Zellen fördert und diesen Stoffwechsel langfristig stimuliert.

Wie von „Repression“ und „Induktion“ bekannt, hat Insulin auch Einfluss auf den Fettstoffwechsel. Es fördert den Fettabbau durch die Biosynthese von Triacylglyceriden (TAG) und erhöhte Glukoseaufnahme in die Fettzellen, hemmt den Fettabbau und ist das einzige Hormon, welches auf diese Weise das Fett in den Depots hält.[1, 4]

1.2.4. Folgen von Insulinresistenz

Unter Insulinresistenz versteht man vereinfacht gesagt, dass die Zielzellen, über die Insulin normalerweise wirkt, nicht mehr auf den Insulinreiz reagieren können. Infolge lang bestehender, hoher Blutzucker- und Insulinspiegel – oft bei Übergewichtigen – entwickelt sich eine Insulinresistenz bzw. ein relativer Insulinmangel. Diese Störungen erhöhen bekanntlich das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt oder Schlaganfall. Aber auch andere, teils schwere, Erkrankungen können von IR begünstigt werden. Dazu zählen beispielsweise DM2, Karzinome und Übergewicht – wenn nicht schon vorher bestehend. Insulinresistenz beeinflusst auch maßgeblich das Altern und verkürzt die Lebenserwartung. Die Vorstufe der IR, die Hyperinsulinämie, kann bereits bei einem normalen Blutzucker ausgeprägt sein, was die „westliche Lebensweise“ durch zu wenig Bewegung und überzuckerten Lebensmitteln mit sich bringt. Die erste Maßnahme bei einer solchen Störung ist die körperliche Ertüchtigung, denn Sport senkt den Blutzuckerspiegel durch den erhöhten Glukosebedarf, erhöht die Insulinempfindlichkeit und kann den Folgen eines gestörten Blutzuckerspiegels vorbeugen. Auch schon bestehende Symptome wie Adipositas, Arteriosklerose

und allgemeine Zeichen wie zum Beispiel Abgeschlagenheit können dadurch gelindert und die Insulinsekretion besser kontrolliert werden.[4, 49]

1.2.5. Insulin in der Schwangerschaft und der „fetal glucose steal“

Physiologische Veränderungen des maternalen Stoffwechsels – vorwiegend des Fettstoffwechsels – in der Schwangerschaft sind erhöhte Serumkonzentrationen von freien Fettsäuren, Cholesterol, TAGs, Phospholipiden und Glukose besonders nach der Nahrungsaufnahme. Des Weiteren erhöht sich die Resistenz gegenüber Insulin, welches in dieser Zeit um das Zwei- bis Dreifache ansteigen kann.[50]

Beginnend von der frühen Schwangerschaft bis zum Ende des zweiten Trimesters fördert Insulin den Anstieg der maternalen TAGs und damit zusammenhängend der Fettdepots. Eine Insulinresistenz (IR) und hormonelle Veränderungen wie zum Beispiel der erhöhte Östrogenspiegel begünstigen diese Mechanismen. Die IR tritt dabei meist erst in der späten Schwangerschaft auf, was vor allem durch eine vermehrte Adipozytokinsekretion herbeigeführt wird, weil diese die Insulinsensitivität senken.[51] Die Fettsäuren gelangen über die Plazenta in den fetalen Blutkreislauf. Dabei scheinen die Kinder gesunder Frauen die gleiche Menge an Fettsäuren aufzunehmen und anzureichern wie die Kinder von Frauen mit Gestationsdiabetes. Insbesondere eine übermäßige Nahrungszufuhr und die dadurch erhöhten Blutglukosekonzentrationen in der frühen Schwangerschaft stimulieren rund um die 16. SSW die fetale Insulinsekretion.[45, 50, 52]

Am Ende der Schwangerschaft nimmt das Körpergewicht des Fötus wegen Fetteinlagerungen stark zu. Kinder von Frauen mit GDM weisen vermehrt eine Makrosomie (ein stark erhöhtes Geburtsgewicht) und eine Hyperinsulinämie auf. Diese Faktoren erhöhen das Risiko des Neugeborenen im späteren Leben übergewichtig zu sein.[45, 50] Wenn der GDM gut eingestellt ist und die Schwangeren normale Glukose- und Insulinwerte haben, kommt es vor, dass die Neugeborenen normalgewichtig sind. Trotz der ähnlichen Körpermaße der Kinder der GDM- und der Kontrollgruppe, wurde ein höherer, neonataler Fettanteil der GDM-Gruppe beobachtet. Bei erhöhtem Blutzuckerspiegel und/oder nicht gut

eingestelltem GDM ist das Risiko einer Makrosomie erhöht.[39, 50, 53] Das liegt vermutlich an der entwickelten Insulinresistenz der Föten, denn eine Studie mit Ratten zeigte einen direkten, signifikanten Zusammenhang zwischen hohem Blutzucker und IR, indem die Föten die Resistenz entwickelten, nachdem sie nur zwei Tage lang dem erhöhten Blutzucker der Muttertiere ausgesetzt waren.[54]

Eine besondere Wirkung von Insulin ist die Hemmung der Lipolyse. Dieser Effekt ist bei gesunden Frauen in der späten Schwangerschaft herabgesetzt und kann bei Schwangeren mit GDM noch stärker gezeigt werden. In diesem Zeitraum wird das Ausmaß des mütterlichen Körperfettes wegen der steigenden TAGs-Serumkonzentration mit Hyperlipidämie assoziiert.

Trotzdem wird von wenigen Forschern vermutet, dass der Körper der Mutter im letzten Trimester Lipolyse betreibt und dass diese neben der Insulinresistenz auch von speziellen Schwangerschaftshormonen, die wie Insulinantagonisten wirken, gefördert wird.[53]

Fettstoffwechselstörungen – Dyslipidämien – scheinen besonders bei Frauen mit GDM sehr unterschiedlich ausgeprägt zu sein. Verglichen mit normalen Schwangerschaftsverläufen zeigen die Serumkonzentrationen von Insulin, Fettsäuren, Cholesterin, HDL und Low-Density-Lipoprotein (LDL) meist zu hohe, selten aber auch zu niedrige Werte. Die dichten, kleinen LDL-Partikel, die mit dem Auftreten von IR zusammenhängen, scheinen bei GDM-Patientinnen einheitlich erhöht zu sein.[52] TAGs sind bei Schwangeren mit Übergewicht und/oder GDM durchschnittlich 40 bis 50% höher als bei den gesunden Frauen der Kontrollgruppe. Ein Zusammenspiel von GDM, IR, Adipositas und dem Anstieg maternaler TAGs-Werte erhöht das Risiko für kindliches Übergewicht beziehungsweise „large-for-gestational-age“ (LGA) Neugeborene.[50] Die Plazenta enthält bei Vorhandensein von GDM ebenfalls mehr Phospholipide und TAGs.[52] Ein weiterer Effekt von Insulin in der Schwangerschaft ist neben anderen Hormonen wie beispielsweise Östrogen, Prolaktin und Progesteron der Einfluss auf das mütterliche Brustdrüsengewebe und dessen Entwicklung.[4, 51] Insulin ist nicht plazentagängig. Aus diesem Grund entwickeln sich die fetalen Langerhans-Inseln schneller als der restliche, exokrine Teil der Bauchspeicheldrüse, weshalb Insulin und Glukagon schon ab der achten SSW sezerniert werden. Glukose gelangt von der Mutter über die Plazenta in den

fetalen Kreislauf und regt die Insulinproduktion an. Im Fötus hat Insulin vermutlich die Wirkung von Wachstumshormonen, denn durch den konstanten Glukosespiegel der Mutter wird die rasche Freisetzung des Hormons und somit die Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel nicht benötigt.[4, 39, 45]

Bei fetaler Hyperinsulinämie, welche vor allem bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes oder auch schon zuvor bekanntem DM2 auftritt, kann ein Phänomen namens „fetal glucose steal“ beobachtet werden. Der auf Deutsch wortwörtlich übersetzte fetale Glukoseraub beschreibt einen erhöhten Zuckertransfer von der Mutter zum Ungeborenen, welcher durch einen steigenden Konzentrationsgradienten von Glukose in der Plazenta hervorgerufen wird. Die Ursache der Konzentrationsänderung liegt in der fetalen Hyperinsulinämie und der daraus folgenden Verminderung des fetalen Blutzuckerspiegels. Folglich wird dem mütterlichen Kreislauf kontinuierlich Zucker für den Fötus entzogen. Dies passiert auch, wenn der Blutzucker der Schwangeren normal ist. Ein extremer „fetal glucose steal“ kann jedoch erhöhte maternale Glukosespiegel verschatten und falsch niedrige Werte beim oralen Glukosetoleranztest (oGTT) ergeben.[53]

Eine Maßnahme, die man ergreifen kann, um die IR, die Adipogenese und deren Folgen abzuschwächen, ist neben Sport, guter ärztlicher Betreuung und der Untersuchung des Mikrobioms definitiv eine ausgewogene, gesunde Ernährung. Man beobachtete einen Rückgang der TAGs um 30-40% bei täglicher Einnahme von hochdosierten Omega-3-Fettsäurepräparaten (3-4 g pro Tag). Dieses Ergebnis stammt zwar von nicht schwangeren Frauen, aber da bekannt ist, dass ein erhöhter BMI und IR vor der Schwangerschaft den GDM begünstigen, ist eine solche Prophylaxe gewiss nicht falsch.[47, 48, 50] Eine weitere wichtige Maßnahme ist die regelmäßige, genaue Kontrolle metabolischer Parameter wie Blutzucker, TAGs oder Insulin bereits in der frühen Schwangerschaft. Bei bestehenden Risikofaktoren sind solche Kontrollen schon ab bestehendem Kinderwunsch beziehungsweise während der Familienplanung in Erwägung zu ziehen.[53]

1.3. Das Polyzystische-Ovar-Syndrom

1.3.1. Allgemeines

Das Polyzystische-Ovar-Syndrom (PCOS) ist eine der häufigsten, endokrinologischen Erkrankungen, die durchschnittlich eine von fünf Frauen im gebärfähigen Alter betrifft.[58] In der Gesamtbevölkerung spricht man von einer Häufigkeit von in etwa 8-10%.[55] PCOS hat ein sehr heterogenes Krankheitsbild, weshalb es nicht nur eine Definition gibt. Einige dieser klinischen Erscheinungen sind zum Beispiel ein erhöhtes Risiko unfruchtbar zu werden, gestörte/unregelmäßige Menstruation, Hirsutismus, Fettleibigkeit und mögliche metabolische Veränderungen. Zusätzlich wird es mit einem gesteigerten Risiko an Endometriumkarzinom, DM2 und kardiovaskulären Leiden zu erkranken in Verbindung gebracht. Üblicherweise tritt PCOS im Jugendalter auf und verschlimmert sich im Laufe der Jahre.

Das Syndrom wurde erstmals 1935 von Stein und Leventhal beschrieben. Seitdem gab es drei große Expertenkonferenzen, um die diagnostischen Kriterien von PCOS festzulegen. Die erste war im Jahr 1990 und wurde von den „National Institutes of Health“ (NIH) der USA organisiert. Damals wurde PCOS als chronische Oligoovulation/Anovulation und klinischer und/oder biochemischer Hyperandrogenismus definiert. Da die NIH der ovariellen Dysfunktion zu wenig Bedeutung schenkte, folgte 2003 die zweite Konferenz in Rotterdam, die von der „European Society for Human Reproduction and Embryology“ (ESHRE) und der „American Society for Reproductive Medicine“ (ASMR) veranstaltet wurde. Die Rotterdam-Kriterien gelten bis heute als die am häufigsten verwendete Leitlinie zur Diagnosestellung dieser Erkrankung. Sie legen drei Definitionsmerkmale fest und besagen, dass ein PCOS vorliegt, wenn mindestens zwei der dreien erfüllt sind. Die Merkmale sind, nach Wichtigkeit gestuft, folgende:

- chronische Oligoovulation und/oder Anovulation (ovariale Dysfunktion)
- klinische und/oder biochemische Zeichen von Hyperandrogenismus
- polyzystische Ovarien (PCO)

Bevor die Diagnose PCOS feststeht, sollten jedoch ähnliche Erkrankungen und Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden, die einen Anstieg der Androgenserumkonzentration verursachen oder bewirken. Beispiele dafür sind das Cushing-Syndrom, androgen-produzierende Tumore, Störungen der Schilddrüse und Hyperprolaktinämie. 2006 wurde in der Konferenz der „Androgen Excess and PCOS Society“ (AEPCOS) eine weitere Definition formuliert, die die Wichtigkeit des Androgenüberschusses hervorhebt. Die Kriterien dieser Versammlung sind Hyperandrogenismus, ovariale Dysfunktion und der Ausschluss der oben genannten Differentialdiagnosen.[56]

Es gibt drei Phänotypen des PCOS: der Klassische, der Ovulatorische und der Normoandrogene. Der klassische Typ beinhaltet die Kriterien Hyperandrogenismus, Oligoovulation, mit/ohne PCO. Der ovulatorische Typ wird durch Hyperandrogenismus und PCO definiert und der normoandrogene Typ durch PCO und Oligoovulation.[56-59] Die genaue Einteilung der Typen wird jedoch noch diskutiert, weil beispielsweise Azziz et al. [56] der Meinung sind, dass Frauen mit PCO und chronischer Oligoovulation – also der normoandrogene Typ – nicht an PCOS, sondern an einer anderen Krankheit leiden.

1.3.2. Pathogenese

Die Pathogenese des PCO-Syndroms ist multifaktoriell und wegen der Komplexität der Erkrankung bis heute nicht vollständig geklärt. Ein Faktor ist das hormonelle Ungleichgewicht, welches durch die erhöhten Werte von Androgenen und Insulin entsteht. Hyperandrogenismus ist bei etwa 60-80% und Insulinresistenz bei 50-80% der Fälle nachzuweisen – besonders bei schwereren Verläufen. Weitere Einflussfaktoren sind Genetik, Umwelt, Adipositas, ovariale Dysfunktion und andere gestörte endokrine Regelkreise.

Die Insulinresistenz, hervorgerufen durch Hyperinsulinämie, trägt nicht nur zu metabolischen Störungen, sondern auch zu verminderter Fertilität bei. Dadurch wird die Konzentration des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) erniedrigt und so die Androgenproduktion und die freie Androgenkonzentration erhöht. Das beeinflusst wiederum den bereits bestehenden Hyperandrogenismus. Bei der

Produktion von Androgenen spielen auch das luteinisierende Hormon (LH) und das Follikel stimulierende Hormon (FSH) eine Rolle. Patientinnen mit PCOS haben erhöhte LH-Spiegel, die durch vermehrte LH-Ausschüttung aus der Hypophyse zustande kommen. Durch vermindertes negatives Feedback der LH-Sekretion wird die Androgenproduktion in Ovarien und Nebennieren stimuliert. Diese hohen Werte stoppen die Follikelentwicklung und führen zu dem Erscheinungsbild der polyzystischen Ovarien.[57, 58, 60, 61]

Es ist bekannt, dass ein Überschuss an Androgenen mit Stoffen, die im Körper Entzündungsreaktionen hervorrufen, assoziiert werden kann. Das beste Beispiel dafür wäre das Zytokin Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), welches bei Übergewicht und PCOS unabhängig voneinander erhöht ist. Es wird vermutet, dass der Anstieg dieses Signalstoffes und somit eine dauerhafte, leichte Entzündung des Körpers vor allem durch ungesunde Ernährung hervorgerufen wird und in weiterer Folge zum Hyperandrogenismus führt.[62]

1.3.3. Klinik und Folgeerkrankungen

Die Symptome und Folgeerkrankungen von PCOS sind zahlreich und können in verschiedene Gruppen gegliedert werden. Das Auftreten psychogener Probleme zeigt sich in Zuständen wie beispielsweise Angst, Depressionen, schwaches Selbstwertgefühl, Unzufriedenheit mit sich selbst und vor allem im Sexualleben. Weitere psychische Beschwerden sind eine verringerte Lebensqualität und oft auch die zusätzliche seelische Belastung des unerfüllten Kinderwunsches durch das PCOS. Die PCOS-Patientinnen leiden unter einer eingeschränkten Fertilität bis hin zur Unfruchtbarkeit, die zusätzlich durch andere Folgeerkrankungen begünstigt wird. Dazu gehören der Hirsutismus und ein deutlich erhöhtes Risiko von Komplikationen in der Schwangerschaft. Hinzukommende Probleme ergeben sich durch metabolische Veränderungen, die durch Krankheiten wie beispielsweise Insulinresistenz, das metabolische Syndrom, DM2, beeinträchtigte Glukosetoleranz (IGT) und möglicherweise kardiovaskuläre Erkrankungen auftreten.[58, 63]

Da PCOS in einer der vielen Definitionen als primäre Androgenexzess-Störung bezeichnet wird, ist die Bestimmung der Androgenkonzentration in der PCOS-Diagnostik besonders wichtig. Der beste klinische Indikator für Androgenüberschuss ist der Hirsutismus, der circa 60% der PCOS-Fälle betrifft. Dabei handelt es sich um ein vermehrtes Haarwachstum bei Frauen an bestimmten Regionen wie zum Beispiel Kinn, Brust oder Oberlippe, sowie noch stärkeres Haarwachstum an den herkömmlichen Stellen wie an Achseln, Beinen und im Schambereich. Akne und androgenabhängige Alopezie sind weitere Merkmale, die Hyperandrogenismus andeuten und häufig bei PCOS-Patientinnen vorkommen, jedoch nicht signifikant mit dem Syndrom in Verbindung gebracht werden können.

Die ovulatorische Dysfunktion ist ein häufiges Merkmal von PCOS, welches lediglich beim ovulatorischen Typ fehlt. Sie manifestiert sich häufiger als Oligomenorrhö als Amenorrhö, da meist eine hypothalamische Dysfunktion vorliegt. Während der Einnahme von oralen Kontrazeptiva (OCP) wird der irreguläre Menstruationszyklus nicht bemerkt. Die angeblich reguläre Regelblutung muss bei Patientinnen mit Androgenüberschuss genau untersucht werden, weil bis zu 40% der Frauen bei weiteren Untersuchungen oder nach Absetzen der OCP sehr wohl an Oligoovulation leiden. Es wird vermutet, dass das Syndrom wegen der chronischen Anovulation mit ungehinderter Östrogenfreisetzung das Risiko von Endometriumkarzinomen erhöht. Obwohl diese Theorie nicht bewiesen ist, sollten regelmäßig Ultraschalluntersuchungen des Endometriums durchgeführt werden. PCOS ist der häufigste Grund für die anovulatorische Unfruchtbarkeit. Die 60% der PCOS-Frauen, die Kinder bekommen können, leiden größtenteils unter Komplikationen während der Schwangerschaft, welche in Kapitel 1.3.7 genauer beschrieben werden.

Polyzystische Ovarien treten in etwa bei 75% der PCOS-Patientinnen auf, wobei die falsch-positiv-Rate sehr hoch ist. Die Diagnose PCO ist bei vergrößertem Ovarialvolumen, welches ab einem Volumen von 10 mL besteht, und mindestens 12 Follikel bis zu einem Zentimeter Durchmesser in einem Ovar gegeben. Die Definition gilt jedoch nicht für Frauen, die OCP einnehmen, weil diese die Morphologie des Ovars modifizieren.[56]

Frauen mit PCOS haben ein drei- bis siebenfach erhöhtes Risiko, DM2 zu entwickeln. Da die Mehrheit der PCOS-Patientinnen übergewichtig ist und Fettleibigkeit an sich bereits ein bedeutender Risikofaktor von DM2 ist, muss auf die Patientinnengruppe mit der Kombination dieser Faktoren ein besonderes Augenmerk gelegt werden. Darüber hinaus vermindert die Adipositas bei PCOS-Patientinnen die Fertilität.[64]

Ein weiterer Grund des Risikoanstiegs sind metabolische Veränderungen, die beim Krankheitsbild PCOS auftreten und vor allem durch die Insulinresistenz verursacht werden. Metabolische Störungen scheinen meist bereits vorhanden zu sein, wenn betroffene Frauen wegen Menstruationsbeschwerden oder unerfülltem Kinderwunsch vorstellig werden.[65] Auf diesen Zusammenhang wird im nächsten Kapitel (1.3.4) näher eingegangen.

Die Dyslipidämie mit niedrigem HDL-Cholesterin- und erhöhten Triglyzeridwerten tritt bei PCOS-Patientinnen unabhängig vom BMI auf und ist durch viele Faktoren bedingt. Die Veränderungen des Glukosestoffwechsels bei vor allem jungen Frauen mit PCOS zeigen eine schnellere Entwicklung von IGT zu DM2. Das resultiert in einer höheren Mortalitätsrate. Die Dyslipidämie ergibt zusammen mit Adipositas, DM2 und Hypertonie das metabolische Syndrom, welches eine der häufigsten Folgeerkrankungen des PCOS ist. Für die Diagnosestellung müssen Blutdruck, Triglyzerid- und HDL-Cholesterinwerte, der abdominelle Fettanteil und die Glukoseverwertung mittels oGGT ermittelt werden.[58, 66]

Da PCOS so vielfältig ist, kann und soll nicht nur ein Testverfahren zur Diagnosestellung verwendet werden. Der GOLD-Standard zur Bestimmung dieser Erkrankung ist die Testung der Glukosetoleranz mittels oGTT zusammen mit dem Ultraschall des Endometriums und der Ovarien und letztlich die Messung der freien Androgene im Blut. Der Ultraschall ist nicht nur für die Einteilung des PCOS und die Beurteilung der Fruchtbarkeit ein wichtiges Instrument, sondern auch für die Risikoabschätzung der metabolischen Störungen, weil bei veränderten Ovarien oft schon eine IR vorliegt.[65] Bis dato wurden nur fettleibige Frauen mit PCOS in das Screening-Programm für metabolische Störungen eingeschlossen. Da neue Erkenntnisse jedoch zeigen, dass auch schlanke PCOS-Patientinnen ein höheres Risiko haben ein metabolisches Syndrom zu entwickeln, wird diskutiert, ob zukünftig alle PCOS-Erkrankten auf dieses Syndrom getestet werden sollen.[57, 59, 65]

Außerdem stand zur Debatte, ob Veränderungen des Mikrobioms bei der Entstehung von PCOS eine Rolle spielen. Dafür wurde der Einfluss intestinaler Bakterien auf Sexualhormone (besonders Androgene) und IR untersucht. Es wurde festgestellt, dass Frauen mit PCOS Veränderungen des Mikrobioms im Darm, aber auch besonders im unteren Genitalbereich aufweisen. Die Aussage, dass mikrobielle Störungen PCOS begünstigen, konnte jedoch nicht signifikant bestätigt werden. In einem Experiment zeigten gesunde Mäuse ovarielle Funktionsstörungen, eine veränderte Immunantwort sowie IR, nachdem ihnen Stuhl von PCOS-Patientinnen transplantiert wurde. Dieser Ansatz könnte nach weiteren Studien und Erkenntnissen derzeitige Diagnose- und Therapiekonzepte erweitern.[67]

1.3.4. PCOS und Insulinresistenz

Es besteht ein Zusammenhang zwischen PCOS und einer gestörten Insulinsekretion durch die Dysfunktion der β -Zellen des Pankreas.[61] Etwa 50 bis 70% aller PCOS-Patientinnen leiden an Insulinresistenz, wobei genaue Pathomechanismen noch nicht genau erforscht sind.[60, 61] Es wird aber vermutet, dass die kompensatorisch erhöhte Insulin-Serumkonzentration eine entscheidende Rolle spielt.[62, 66] Des Weiteren scheint die chronische Entzündung bei Frauen mit PCOS mit dem Auftreten von IR zusammenzuhängen. Unabhängig davon ist auch ein hoher BMI beziehungsweise Adipositas durch gesteigerte TNF- α -Konzentrationen maßgeblich mit IR vergesellschaftet.[62] Metabolische Veränderungen wurden jedoch nicht nur bei adipösen, sondern auch bei schlanken und normalgewichtigen Patientinnen beobachtet.[61]

Die Insulinresistenz hat – wegen ihrer Auswirkungen auf den Stoffwechsel und in weiterer Folge auf die Fertilität – eine besondere Bedeutung bei PCOS und unterscheidet sich zwischen den verschiedenen Phänotypen, was in der Studie von Moghetti et. al [59] überprüft wurde. Der Vergleich der verschiedenen Gruppen ergab, dass der klassische Typ im Gegensatz zum Normoandrogenen höhere Insulin- und Triglyzeridwerte, einen höheren BMI sowie niedrigere SHBG und High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterin Werte aufweist. Beim ovulatorischen Typ waren sowohl die Triglyzeridwerte, als auch die

Serumkonzentration der freien Androgene niedriger als beim klassischen Typ. Die Insulinresistenz hingegen konnte nur bei Frauen mit Hyperandrogenismus, mit oder ohne Anovulation, dementsprechend entweder dem klassischen oder ovulatorischen Typ, beobachtet werden. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass Hyperinsulinämie die Androgenproduktion bei PCOS-Patientinnen anregt.[59, 61, 65]

1.3.5. PCOS und Vitamin D

Vitamin D-Mangel ist nicht nur in der gesunden Bevölkerung, sondern auch bei Frauen mit PCOS weit verbreitet. 67-85% der PCOS-Patientinnen haben einen Serum-25(OH)D-Spiegel unter 20 ng/mL. Solch niedrige Vitamin D-Konzentrationen werden bei PCOS-Patientinnen mit metabolischen und hormonellen Störungen, wie zum Beispiel einer Insulinresistenz, DM2, kardiovaskulären Erkrankungen, dem metabolischen Syndrom, Oligoovulation, Hyperandrogenismus und Fettleibigkeit assoziiert. Es wird angenommen, dass Vitamin D die Entwicklung des PCOS durch Gentranskription und die Insulin- und Fertilitäts-Regulation durch Hormonmodulation beeinflusst. Vitamin D spielt vermutlich eine Schlüsselrolle in der Entwicklung von PCOS. [68, 69]

Endokrine Veränderungen: Es gibt eine Assoziation zwischen Vitamin D und Hyperandrogenismus. Frauen mit Hirsutismus hatten in einer Studie niedrigere 25(OH)D-Konzentrationen im Vergleich zur abgeglichenen Kontrollgruppe desselben BMIs. Der Zusammenhang von Vitamin D und Androgenüberschuss kommt durch die positive Korrelation von 25(OH)D und SHBG zustande. Wenn die Patientin adipös ist, sind die Werte der beiden Parameter niedrig. Die Auswirkungen von Vitamin D auf die Fertilität werden dadurch erklärt, dass der VDR auch in den Ovarien, dem Uterus und der Plazenta vorkommt und durch Aromatase-Gene die Östrogensynthese und den Kalziumhaushalt reguliert. Die Aromatase-Gen-Expression bei Frauen mit PCOS ist verringert und die Kalziumdysregulation führt bei dieser Gruppe zu einer beeinträchtigten Follikulogenese, Zyklusstörungen und schlussendlich zu Fertilitätsproblemen. Eine weitere Veränderung sind erhöhte LH- und FSH-Konzentrationen, die auf einen

Defekt der Ovarien hinweisen. Hohe 25(OH)D-Konzentrationen im Follikel führen zu besseren Erfolgsraten bei der In-Vitro-Fertilisation während des Schwangerschaftsverlaufes und nach der Geburt. Ein weiterer Faktor der reproduktiven Störungen bei PCOS-Patientinnen ist wahrscheinlich die Insulinresistenz, die durch steigende Androgenwerte die SHBG-Konzentration senkt. Butts et al.[70] zeigen, dass Vitamin D-Mangel bei Frauen mit PCOS das Risiko von Anovulation, Schwangerschaftskomplikationen und Totgeburten erhöht.[68-71]

Metabolische Veränderungen: Der Vitamin D-Mangel wird stark mit den Komponenten des metabolischen Syndroms bei PCOS-Patientinnen assoziiert. Demnach sind die Triglyzeride und das Insulin erhöht und HDL und SHBG erniedrigt. Der Vitamin D-Mangel wird, unabhängig von Störfaktoren wie dem BMI, mit einer hohen Insulinresistenz der PCOS-Population in Verbindung gebracht. Die Prävalenz eines Vitamin D-Mangels ist bei adipösen Frauen mit PCOS höher als bei Normalgewichtigen derselben Gruppe. Dennoch kann das Gewicht nicht direkt mit dem Einfluss von Vitamin D auf das metabolische Syndrom oder die Insulinresistenz in Verbindung gebracht werden.[68, 72, 73]

Supplementierung: Die Nahrungsergänzung von Vitamin D wirkt sich sowohl auf die metabolischen als auch die endokrinen Parameter aus. Wehr et al.[72] beschreiben einen Anstieg der Insulinsekretion in der Frühphase der Supplementierung, der positiv mit dem erhöhten 25(OH)D-Spiegel korreliert. Die Aktivierung von VDR durch Supplementierung zeigt auch in β -Zellen bei PCOS-Patientinnen einen direkten Effekt auf die Insulinsekretion. Des Weiteren kommt es zu einem Abfall der Triglyzeride, der Glukose-Werte und der Nüchternglukose. Bei endokrinen Störungen erreicht die Vitamin D-Supplementierung eine Normalisierung des Menstruationszyklus, eine effektivere Reifung der Follikel und Oozyten und womöglich sogar die Verbesserung der Fruchtbarkeit. Die Kombinationstherapie mit Vitamin D, Kalzium und Metformin scheint am wirksamsten zu sein, obwohl man nicht weiß, ob die Besserung der Symptome durch Kalzium oder Vitamin D erlangt wurde. Andererseits gibt es Studien, die keine Auswirkungen einer Supplementierung sehen. Deshalb ist es notwendig,

größere Studien zu diesem Thema durchzuführen, um den Stellenwert der Vitamin D-Supplementierung bei PCOS-Patientinnen zu verdeutlichen.[68-73]

1.3.6. Therapie

Lifestyleveränderungen wie zum Beispiel in den Bereichen Ernährung, Bewegung und Sport sind bekannt dafür, dass sie großen Einfluss auf DM2 und kardiovaskuläre Erkrankungen haben. So wird durch gesündere und ausgewogene Ernährung sowie genügend Bewegung das Risiko der zuvor genannten Erkrankungen gesenkt. Aus diesem Grund werden diese Lebensstilmodifikationen besonders den PCOS-Patientinnen dringlich empfohlen. Bereits der Gewichtsverlust von 5-10% mit konsequenter Bewegung verbessert die Symptomatik von PCOS deutlich. Vor allem eine mediterrane Diät mit vielen Ballaststoffen und einfach ungesättigten Fettsäuren soll eine deutliche Besserung der Symptome zeigen.[50] Die Resultate sind eine regelmäßigere Ovulation und dadurch Menstruation, die Besserung der psychologischen Probleme durch mehr Motivation, Kraft und auch Mut und Willen zur Fortpflanzung sowie die Reduktion der metabolischen Störungen. Eine exzessive Gewichtszunahme ist nicht nur bei adipösen, sondern auch bei normalgewichtigen Patientinnen zu verhindern, weil durch die Insulinresistenz weitere Probleme – eben auch bei Normalgewichtigen – auftreten können. Es ist wichtig, den Fokus der Therapie nicht nur auf den Lebensstil, sondern auch auf die psychische Betreuung und adäquate Medikation zu setzen.

Lokale Therapiemöglichkeiten gegen Akne und den vermehrten Haarwuchs sind zum Beispiel kosmetische Therapien, Laserbehandlungen und Eflornithin-Creme. Zurzeit wird PCOS ausschließlich symptomatisch behandelt, weil es bisweilen noch keine Therapie zur Behandlung, Heilung oder Vorbeugung dieser Erkrankung gibt.

OCP wie zum Beispiel Ovulationshemmer senken die Androgenkonzentration und werden schon lange eingesetzt, um den Menstruationszyklus zu regulieren und das Endometrium zu schützen. Dem Hyperandrogenismus wird durch die Reduktion der ovariellen Androgenproduktion und der erhöhten Produktion von SHBG entgegengewirkt. Orale Antidiabetika oder Insulinsensitizer wie zum

Beispiel Metformin haben eine wachsende Bedeutung in der PCOS-Therapie. Metformin bessert die Symptome der Regelblutung, der Ovulation und womöglich des Hirsutismus und hat positive Effekte auf das kardiovaskuläre System und die Insulinresistenz. Es wird am besten toleriert, wenn man mit 500 mg täglich beginnt und die Dosis langsam über mehrere Wochen oder Monate steigert, bis die Patientin 2 g pro Tag einnimmt.[58]

1.3.7. PCOS in der Schwangerschaft

Bei Patientinnen mit PCOS bewirken viele Faktoren eine Verminderung der Fruchtbarkeit oder die Verzögerung und das spätere Einsetzen der Schwangerschaft, die noch dazu mit Komplikationen assoziiert wird. Dazu gehört nicht nur die Oligoovulation, sondern auch eine schlechtere Qualität der Oozyte. Die beeinträchtigte Entwicklung zum Embryo verursachen vermutlich auch der ovariale Hyperandrogenismus und die Hyperinsulinämie. Der veränderte Glukosestoffwechsel bewirkt ein verändertes Energielevel der Oozyte und wird mit chromosomalen Veränderungen assoziiert. Auch der Androgenüberschuss in der frühen Schwangerschaft kann die epigenetische Regulation des embryonalen Stoffwechsels stören und Langzeitfolgen bei den Nachkommen haben.

PCOS-Patientinnen haben ein erhöhtes Risiko an verschiedenen Gestosen zu erkranken. Die Inzidenz einen GDM zu entwickeln ist bis zu 50% höher als bei gesunden Schwangeren. Metabolische Faktoren, insbesondere der BMI, und das PCOS beeinflussen den GDM unabhängig voneinander. Diese Erkenntnis wurde erlangt, indem nur Studien mit schlanken PCOS-Patientinnen untersucht wurden und festgestellt wurde, dass diese ebenfalls eine Insulinresistenz und in weiterer Folge einen Schwangerschaftsdiabetes entwickelten. Ein regelmäßiges GDM-Screening bei diesen Patientinnen wird empfohlen.[61]

Die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Präeklampsie ist bei Frauen mit PCOS um das Vierfache erhöht. Das Syndrom beeinflusst das fetale Outcome, indem es das Risiko für SGA-Kinder, längere Aufenthalte in der neonatologischen Intensivstation und perinatale Mortalität erhöht.[58, 63] Die Ursachen der perinatalen Mortalität sind beispielsweise zervikale Insuffizienz und vorzeitige

Plazentaablösung und sie werden mit dem hohen BMI der Studienpopulation mit PCOS in Zusammenhang gebracht. Deshalb sollten alle adipösen Frauen – besonders Schwangere – über die Konsequenzen von einem zu hohen BMI aufgeklärt und über Gegenmaßnahmen wie Sport, gesunde Ernährung und über Fakten zur Erkrankung per se informiert werden.[74, 75] Das Risiko für geringes Geburtsgewicht und Frühgeburt ist jeweils zweifach erhöht. Da Frauen mit PCOS durch die verminderte Fertilität häufig In-Vitro-Fertilisation in Anspruch nehmen, sind Mehrfachschwangerschaften wegen dieser Behandlung wahrscheinlicher. Es ist bekannt, dass das Komplikationsrisiko bei solchen Schwangerschaften in Bezug auf den gesamten Verlauf und die Geburt generell erhöht ist.[55, 64, 74-76]

Das Risiko, dass geburtshilfliche und neonatologische Komplikationen auftreten, variiert deutlich unter den Phänotypen. Der klassische Typ hat im Gegensatz zu den beiden Anderen das größte Risiko für negative Outcomes.[77] Die Komplikationen werden mit der gestörten Invasion des Trophoblasten und einer eingeschränkten Funktion der Plazenta in Verbindung gebracht. Davon am meisten betroffen ist der klassische Typ, aber verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe haben alle PCOS-Typen eine verminderte Trophoblasteninvasion und eine kleinere Gefäßbildungsrate. Bei schweren Manifestationen des PCOS treten vermehrt makro- und mikroskopische Läsionen der Plazenta auf. Es wird vermutet, dass eine leichte, chronische Entzündung, die oft bei endokrinen Störungen des PCOS auftritt, für abnormale Immunregulation, Plazentaanomalien und Plazentaschäden verantwortlich ist. Dadurch kann der Embryo nicht optimal versorgt werden. Eine weitere Theorie ist, dass das PCOS die Signalwege im Endometrium behindert und somit inadäquate Zelldifferenzierung im ersten Trimenon bewirken kann.[78]

Man glaubt, dass Kinder von PCOS-Frauen häufiger endokrine und kardiovaskuläre Dysfunktion und Adipositas entwickeln, besonders wenn die Mutter zusätzlich fettleibig ist. Bei PCOS-Töchtern werden während der Pubertät erhöhte Testosteron-Werte und vor der Geschlechtsreife Hyperinsulinämie und ein vergrößertes Ovarialvolumen festgestellt. Die Medikation mit Metformin scheint keine positiven Auswirkungen auf Schwangerschaftskomplikationen oder die kindliche Entwicklung zu haben.[63, 66, 75]

2. Material und Methoden

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, den Zusammenhang zwischen einem gesunden und einem an PCOS erkrankten Frauenkollektiv bezüglich ihrer Vitamin D-, Insulin- und C-Peptid-Werte zu evaluieren. Für den theoretischen Teil wurden Datenbanken wie zum Beispiel PubMed verwendet und mittels englischer und deutscher Deskriptoren Artikel zu dem Thema gefunden. Dieser erste Schritt war die Literaturrecherche, um Informationen und Daten für die Einleitung und die Themen Vitamin D, Insulin und PCOS zu sammeln. Einige dieser Begriffe waren: „Vitamin D“, „Vitamin D deficiency“, „Vitamin D pregnancy“, „polycystic ovary syndrome“, „PCOS“, „PCOS pregnancy“ und „PCOS and Vitamin D“. Durch das Paper „Cord blood vitamin D status is associated with cord blood insulin and c-peptide in two cohorts of mother-newborn pairs“ von Switkowski et al.[79] wurde ein erster Einblick in die Materie gewährt und darauf aufbauend die Schwerpunkte dieser Diplomarbeit gesetzt. Wesentliche Informationen betreffend Physiologie, Pathophysiologie und Biochemie wurden aus Onlineversionen von Lehrbüchern entnommen.

Nach der Literaturrecherche wurden die schon vorhandenen Daten mit einem bereits aufrechten Votum der Ethikkommission vom Institut für Statistik der medizinischen Universität Graz ausgewertet und dargestellt.

Studienteilnehmerinnen: In die Studie eingeschlossen wurden ausschließlich Schwangere mit einer Einlingsschwangerschaft $\geq 37+0$ SSW, die an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz vorstellig wurden. Durchschnittlich waren die Patientinnen 30 Jahre alt, wobei das Minimum bei 18 und das Maximum bei 44 Jahren lagen. Alle Studienteilnehmerinnen wurden über die Datensammlung aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zu der Studie. Aus einem großen, bereits vorhandenen Datensatz wurden die Parameter von insgesamt 433 Frauen ausgewertet, die im Zeitraum von Oktober 2011 bis Februar 2016 behandelt wurden. Darunter waren 354 (81,8%) Patientinnen gesund und 79 (18,2%) hatten PCOS. Diese Diagnose wurde anhand der Rotterdam-Kriterien (ESHRE/ASRM 2003) gestellt. Als Ausschlusskriterien wurden schwere Komorbiditäten (neurodegenerativen, immunvermittelten,

kardiovaskulären oder infektiösen Ursprungs), Plazentationsstörungen vorhergehende Bauchoperationen oder Sectiones und vorbekannte fetale Fehlbildungen, festgelegt.

Statistische Analyse: Die bedeutsamsten Parameter zur Analyse des Datensatzes waren die Vitamin D-Werte und die Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen der Mütter und der Neugeborenen. Das Probenmaterial stammte aus der mütterlichen Vene beziehungsweise aus der Nabelschnur postpartal. Die Diagnose PCOS wurde vorab gestellt und in der Tabelle neben dem Alter, der Größe und dem Gewicht der Frau beschrieben. Wichtig für die Auswertung war die Angabe der Komplikationen, um diese mit PCOS, der 25(OH)D-Serumkonzentration und dem jeweiligen Outcome von Mutter oder Kind zu korrelieren. Für die statistische Analyse wurden verschiedenste statistische Testverfahren verwendet, um einen Zusammenhang zwischen den vielen Parametern zu untersuchen. Diese werden im folgenden Kapitel genauer beschrieben.

3. Ergebnisse

3.1. Vitamin D-Werte mit und ohne PCOS

Von den insgesamt 383 Frauen, deren 25(OH)D-Werte erhoben wurden, waren die Vitamin D-Serumkonzentrationen bei 294 Schwangeren normal und bei den restlichen 89 erniedrigt – das heißt unter 20 ng/mL. Die Vitamin D-Konzentrationen der Frauen bei der Geburt waren im Durchschnitt 29,8 ng/mL und der gesamte Wertebereich der maternalen 25(OH)D-Serumkonzentrationen erfasste Messungen von 7,3 ng/mL bis 68,2 ng/mL

Die Daten zeigen bei der PCOS-Gruppe Calcitriol-Werte von durchschnittlich 30,2 ng/mL und bei der Kontrollgruppe 29,4 ng/mL. Nach Berechnung des p-Wertes mit dem Mann-Whitney-U-Test konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und den PCO-Patientinnen festgestellt werden (p-Wert: 0,998). Die Ergebnisse werden in der ersten Abbildung in einem Boxplot veranschaulicht.

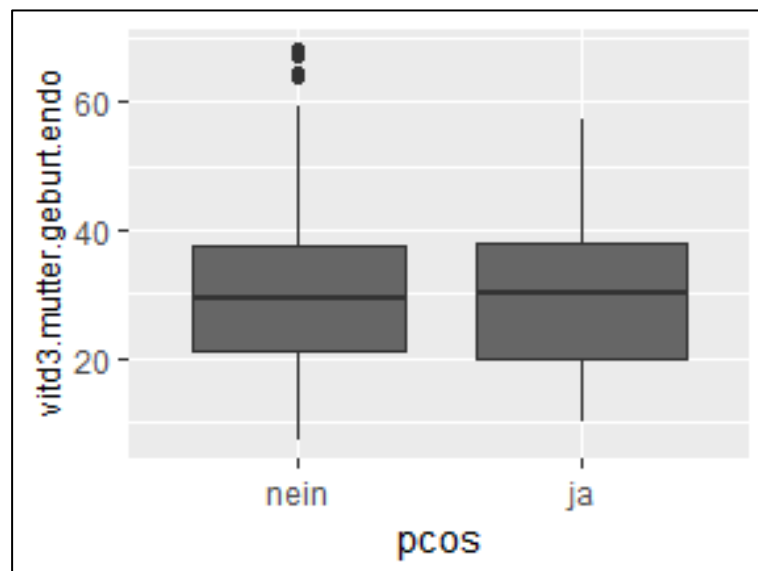


Abbildung 1: Unterschied der maternalen 25(OH)D-Konzentration der Kontroll- und PCOS-Gruppe

In der nächsten Grafik, Abbildung 2: Unterschied der 25(OH)D-Konzentrationen von Neugeborenen der Kontroll- und PCOS-Gruppe, wird gezeigt, dass die Kinder der PCOS-Patientinnen niedrigere Calcitriol-Konzentrationen vorzuweisen scheinen als die der Kontrollgruppe; im Median 23,5 respektive 24,4 ng/mL. Der vom Mann-Whitney-U-Test ermittelte p-Wert von 0,692 zeigt, dass jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen besteht. Von den 356 Neugeborenen im Gesamtkollektiv hatten 128 Kinder einen erniedrigten 25(OH)D-Spiegel (bis 19,8 ng/mL) und 228 waren im Normalbereich. Der Wertebereich der neonatalen Vitamin D-Serumkonzentrationen erfasste Messungen von 6,2 ng/mL bis 78,3 ng/mL.

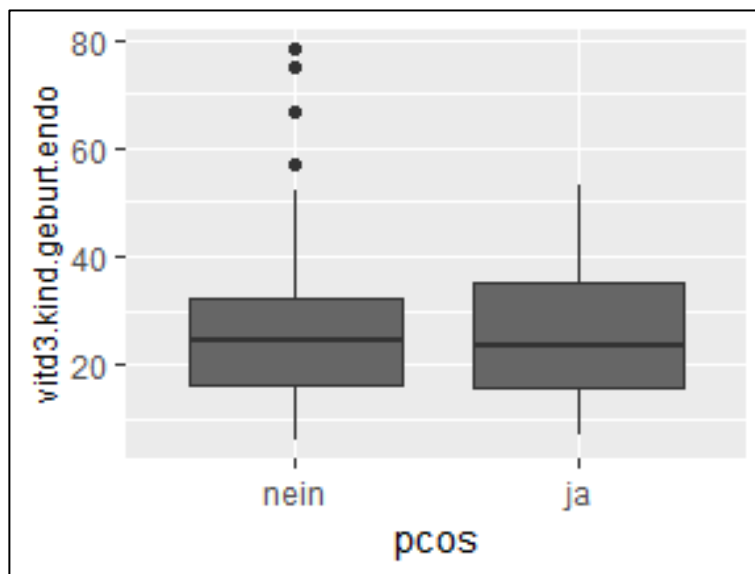


Abbildung 2: Unterschied der 25(OH)D-Konzentrationen von Neugeborenen der Kontroll- und PCOS-Gruppe

Bei den Ergebnissen dieser Arbeit werden die Vitamin D-Werte der Kinder in die der Mädchen und die der Jungen unterteilt und getrennt analysiert. Der Median der weiblichen Nachkommen der PCOS-Gruppe weisen höhere 25(OH)D-Konzentrationen auf als jener der gesunden Frauen – 27,6 ng/mL respektive 23,4 ng/mL. Genau umgekehrt präsentieren sich die Daten der männlichen Nachkommen. Die Söhne der Frauen mit PCOS weisen vergleichsweise zu den

männlichen Nachkommen der Kontrollgruppe einen sehr niedrigen Calcitriol-Wert auf. Im Median sind die Vitamin D-Konzentrationen 21,2 ng/mL bei der PCOS-Gruppe und 26,5 ng/mL bei der Kontrolle. Die Berechnungen mittels Mann-Whitney-U-Test zeigten für die Werte der Töchter einen p-Wert von 0,286 und für die Söhne einen p-Wert von 0,594; also keine Signifikanz.

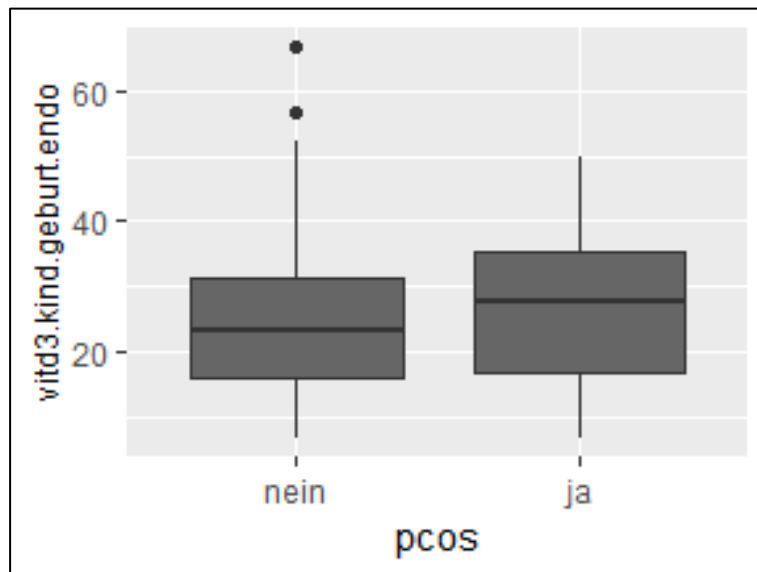


Abbildung 3: Unterschied der 25(OH)D-Konzentrationen von Töchtern der Kontroll- und PCOS-Gruppe

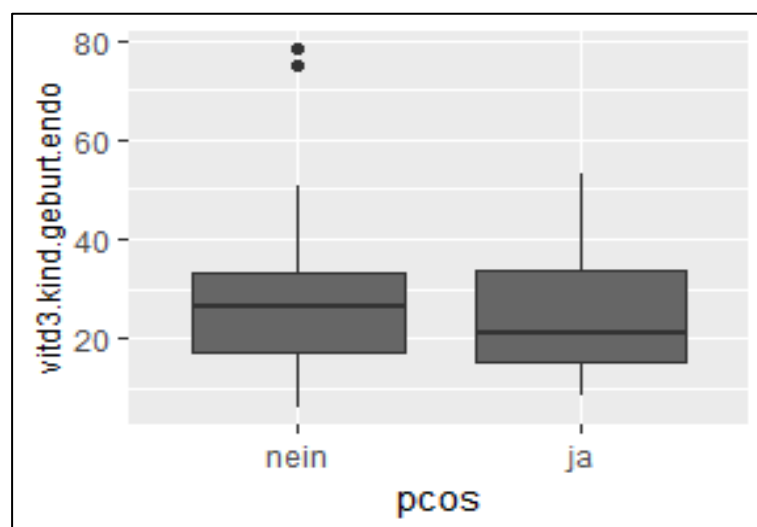


Abbildung 4: Unterschied der 25(OH)D-Konzentrationen von Söhnen der Kontroll- und PCOS-Gruppe

Um den Verlauf der Vitamin D-Konzentration und etwaige Veränderungen zu beobachten, wurde den Schwangeren während und nach der Geburt Blut abgenommen. Sowohl bei Frauen mit PCOS als auch bei der Kontrollgruppe war der Vitamin D-Wert nach der Geburt niedriger. Im Durchschnitt lag die präpartale 25(OH)D-Serumkonzentration des gesamten Patientinnenkollektives bei 29,8 ng/mL und postpartal bei 28,1 ng/mL. Ausgewertet mit dem nicht-parametrischen Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummen-Test war der p-Wert der gesamten Kohorte (PCOS plus Kontrolle) 0,03. Die genauen p-Werte der beiden Gruppen waren 0,015 bei den gesunden und 0,915 bei den PCOS-Patientinnen. Demnach ist die Reduktion der 25(OH)D-Konzentration nur beim gesunden Patientinnenkollektiv statistisch signifikant. Die Werte dieser Gruppe waren präpartal 29,4 ng/L und postpartal 28,4 ng/mL. Die Verläufe der kindlichen Werte vor und nach der Geburt konnten selbstverständlich nicht festgestellt werden. Die Schwankung der kindlichen Vitamin D-Serumspiegel wird im Laufe dieses Kapitels mit den Jahreszeiten in Verbindung gebracht.

Der Zusammenhang zwischen maternalen und neonatalen Vitamin D-Werten wurde mit der nicht parametrischen Korrelation, also dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman, berechnet. Der Koeffizient lag in der gesamten Kohorte und der Kontrollgruppe bei 0,83 und in der PCOS-Gruppe bei 0,84. Ausgehend von einer perfekten Korrelation bei einem Wert von 1 bedeutet dieses Ergebnis, dass der Parameter Vitamin D zwischen Mutter und Kind korreliert, egal ob die Frau an PCOS erkrankt ist oder nicht. Der p-Wert aller Gruppen war deutlich unter 0,05 (p-Wert <0,001), wodurch die statistische Signifikanz klar gezeigt werden kann. Man erkennt in der folgenden Grafik den Bezug der 25(OH)D-Konzentrationen in Form eines Streudiagramms. Die Kontrollgruppe wird in Blau und die PCOS-Gruppe in Rot dargestellt.

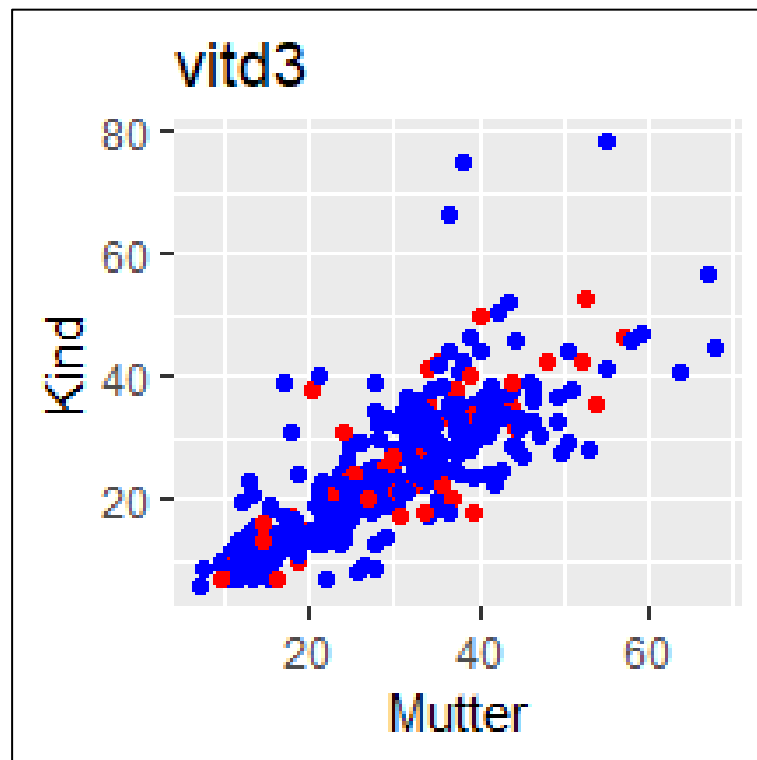


Abbildung 5: Zusammenhang zwischen maternalen und neonatalen 25(OH)D-Werten

Eine zweite Berechnung des Zusammenhanges der mütterlichen und kindlichen 25(OH)D-Serumkonzentrationen wurde mit dem exakten Test nach Fisher durchgeführt. Hier wurden sowohl alle Frauen als auch alle Neugeborenen in je zwei Gruppen unterteilt: Vitamin D-Konzentration unter 20 ng/mL (gilt für erniedrigt) und über 20 ng/mL (normal). Durch diese Gliederung kann man deutlich sehen, dass Kinder von Frauen mit normalem 25(OH)D-Spiegel meist auch adäquate Werte aufweisen und dass Kinder von Frauen mit erniedrigtem Vitamin D-Spiegel ebenfalls einen Mangel haben. Hierbei zeigt sich ein p-Wert von 0,032.

Die Geburten wurden zur Analyse der unterschiedlichen Vitamin D-Werte über das Jahr in die vier Quartale aufgeteilt. Das erste Quartal steht für die ersten drei Monate des Jahres (Jänner, Februar, März), das zweite Quartal für die nächsten drei Monate et cetera. Es ist deutlich erkennbar, dass die 25(OH)D-Konzentrationen der Gesamtkohorte sowohl bei den Müttern als auch bei den Kindern im dritten Quartal steigen. Die Werte der Frauen lagen in den restlichen

Quartalen im Durchschnitt bei 26,2 bis 27,3 ng/mL und erreichten im Sommer das Maximum mit durchschnittlich 35 ng/mL. Die Dynamik der Vitamin D-Konzentrationen der Kinder im Laufe eines Jahres verhielt sich gleich zu jener der Mütter. Im ersten, zweiten und vierten Quartal betrug die 25(OH)D-Serumspiegel der Neugeborenen durchschnittlich 22,4 ng/mL in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$) und 21,97 ng/mL in der Gesamtkohorte ($p < 0,001$). In den Sommermonaten (drittes Quartal) lagen die neonatologischen Werte der Kontrollgruppe bei 32,6 ng/mL ($p < 0,001$) und in der Gesamtkohorte bei 31,8 ng/mL ($p < 0,001$). In der folgenden Grafik ist der Jahresverlauf der Vitamin D-Konzentrationen dargestellt. Am ersichtlichsten sind der Verlauf und die Ergebnisse der Kontrollgruppe in der ersten Spalte.

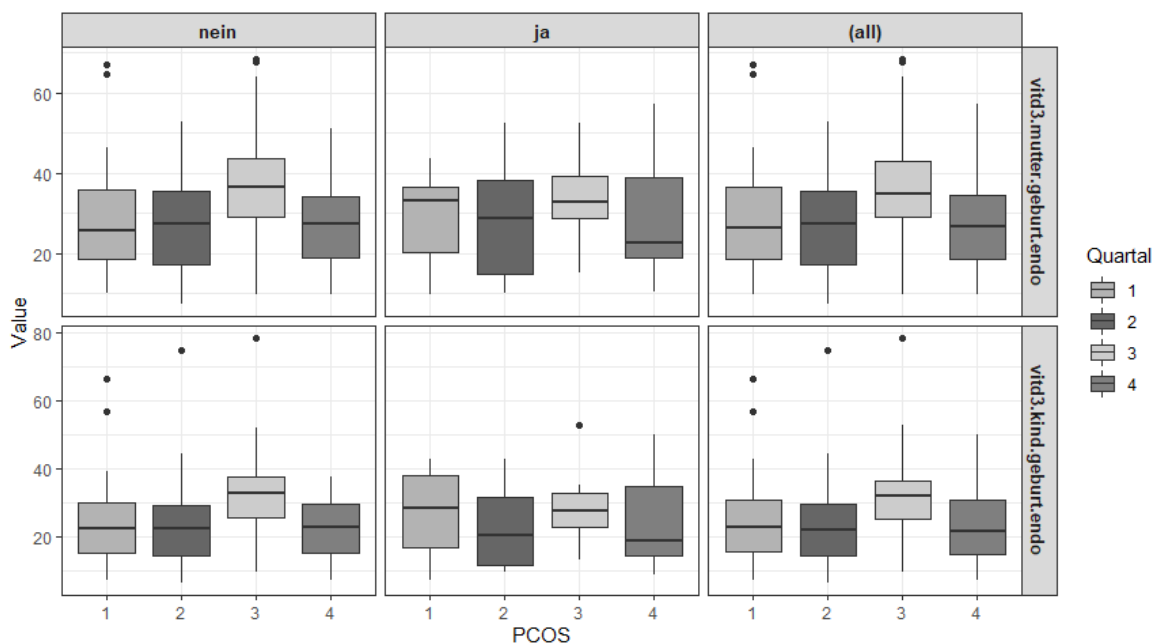


Abbildung 6: Saisonale 25(OH)D-Serumkonzentrationen der Gesamtkohorte, der Kontroll- und der PCOS-Gruppe

Der Bezug zwischen mütterlichen und kindlichen Vitamin D-Werten kann auch durch eine lineare Regressionsgerade gezeigt werden, bei der die neonatalen Werte durch die der Mütter ausgedrückt werden. Die mathematische Funktion in dieser Studie wäre $Vitamin\ D\ (Kind) = 2,28 + 0,77 * Vitamin\ D\ (Mutter)$ und würde

jeden kindlichen 25(OH)D-Wert auf dreiviertel von dem der Mutter berechnen. Der p-Wert von unter 0,001 zeigt die statistische Signifikanz.

Zusammenhang Vitamin D und PCOS:

Der Zusammenhang zwischen Vitamin D und PCOS wurde mit dem exakten Test nach Fisher untersucht. Von den 294 (76,8%) Schwangeren mit normalen Vitamin D-Konzentrationen haben 49 (73,1%) Frauen PCOS und 245 (77,5%) sind in der gesunden Kontrollgruppe. Unter den 89 (23,3%) Patientinnen mit erniedrigten Vitamin D-Werten sind 71 (22,5%) gesund und 19 (26,9%) leiden an PCOS. Der p-Wert von 0,430 zeigt keine Signifikanz. In der Literatur gibt es jedoch bereits Berichte, die zeigen, dass Frauen mit PCOS im Durchschnitt niedrigere Calcitriol-Konzentrationen aufweisen als gesunde Patientinnen.[68] Bei den Neugeborenen – Töchter und Söhne zusammengenommen – sieht man ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang aufgrund des p-Wertes von 0,880. Von den 356 Kindern haben 228 (64%) Vitamin D-Serumkonzentrationen im Normbereich. Davon haben 193 (64,3%) der Neugeborenen gesunde und 35 (62,5%) an PCOS erkrankte Mütter. 128 (36%) Kinder haben erniedrigte 25(OH)D-Werte, von denen 107 von Frauen aus der Kontrollgruppe stammen und 21 (37,5%) von Frauen mit PCOS. In der Studie wurden genau 178 Mädchen und 178 Jungen geboren. In der getrennten Analyse zeigen die Ergebnisse, dass mehr Mädchen einen Vitamin D-Mangel hatten (68 Mädchen und 60 Jungen) jedoch prozentuell gesehen mehr Söhne Mütter mit PCOS haben als Töchter. Der p-Wert bei der Testung der männlichen Nachkommen lag bei 0,669 und bei den Mädchen bei 1,000. Keine statistische Signifikanz.

3.2. Outcome

Die negativen Effekte des Vitamin D-Mangels auf den Verlauf und das Outcome der Schwangerschaft sind bekannt, jedoch mit relativer Unsicherheit behaftet. Besonders risikoreiche Komplikationen, die auch in diesem Datensatz erfasst wurden sind beispielsweise Präeklampsie, GDM und das erhöhte Auftreten von Sectiones.[11, 43] Dennoch wurden in dieser Studie nur wenige relevante

Zusammenhänge dieser Komplikationen mit einer erniedrigten 25(OH)D-Konzentration gefunden. Im Datensatz wurden als Parameter der mütterlichen Komplikationen der Geburtsmodus, Diabetes, vorzeitiger Blasensprung, Präeklampsie, vorzeitige Wehen, Fruchtwassermenge, Schwangerschaftshypertonie und präexistente Hypertonie aufgenommen und bei der Analyse mit normalen beziehungsweise erniedrigten 25(OH)D-Werten verglichen.

Gleiches gilt für die Komplikationen beim Kind, die dokumentiert wurden, bevor man versuchte sie mit der Vitamin D-Serumkonzentration in Verbindung zu bringen. Die kindlichen Komplikations-Parameter wurden in Frühgeburt, SGA, LGA, Azidose, intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR), neonatologische Versorgung und intrauteriner Fruchttod unterteilt. Diese Komplikationen wurden bei der Datenanalyse mit der Vitamin D-Konzentration verglichen, um eine mögliche Korrelation zu finden. Sowohl mütterliche als auch kindliche Komplikationen wurden zuerst den mütterlichen und danach den kindlichen Hormonwerten gegenübergestellt.

Das Outcome und die Komplikationen betreffend wurden einige, verschiedene Methoden und Tests zur Auswertung angewendet. Es müssen drei wichtige Faktoren beachtet werden: Der Vitamin D-Status (erniedrigt oder normal), ob die Frauen in der PCOS- oder Kontrollgruppe waren und ob die Komplikationen einzeln (beispielsweise Diabetes oder Azidose) oder als allgemeiner Begriff gesehen wurden. Ausgehend von der Art der statistischen Methode und Fragestellung können verschiedene Tabellen erstellt.

Zusammenhang Komplikationen und PCOS:

Bei der Fragestellung, ob die zuvor genannten Komplikationen vermehrt beim Krankheitsbild PCOS auftraten, waren nur vier der insgesamt siebzehn aufgezählten Parameter statistisch signifikant.

In unserem gesamten Patientinnenkollektiv traten bei 222 (51,3%) von 433 Frauen Komplikationen auf, von denen 51 (64,6%) PCOS-Patientinnen sind und 171 (48,3%) nicht. Mit einem p-Wert von 0,009 bestätigt dieses Ergebnis, dass Frauen

mit PCOS ein viel höheres Risiko haben, Schwangerschaftskomplikationen zu erleiden.

Mit einem p-Wert von 0,009 ist das Auftreten eines Gestationsdiabetes bei insgesamt 33 (7,6%) Frauen signifikant. Davon waren zwölf (15,2%) Schwangere in der PCOS-Gruppe und nur 21 (5,9%) in der Kontrollgruppe. Diese Werte zeigen ein deutlich höheres Risiko dieser Schwangerschaftskomplikation im PCOS-Kollektiv, besonders wenn man auf die Prozentzahlen achtet. Im dritten Punkt wurde die Häufigkeit von vorzeitigen Wehen in den beiden Gruppen untersucht. Von den drei dokumentierten Fällen waren alle in der PCOS-Gruppe. Mit einem p-Wert von 0,006 ist diese Aussage, dass bei Frauen mit PCOS häufiger vorzeitige Wehen eintreten, repräsentativ. Die vierte und letzte Analyse betraf die Anzahl der Frühgeburten. Fünf (1,2%) der Neugeborenen kamen vor der 37. Schwangerschaftswoche auf die Welt. Davon waren 4 (5,1%) Neugeborene von Frauen mit PCOS und nur eines (0,3%) stammt von einer gesunden Probandin. Der p-Wert, von 0,004 zeigt Signifikanz für Frühgeburlichkeit in der PCOS-Gruppe. Alle p-Werte in dieser Analyse wurden nach dem exakten Test von Fisher berechnet.

Die folgende Tabelle veranschaulicht die soeben beschriebenen Ergebnisse.

	Komplikationen	PCOS nein	PCOS ja	Gesamt	p-Wert
Komplikationen Mütter	nein	183 (51,7%)	28 (35,4%)	211 (48,7%)	0,009
	ja	171 (48,3%)	51 (64,6%)	222 (51,3%)	
GDM	nein	333 (94,1%)	67 (84,8%)	400 (92,4%)	0,009
	ja	21 (5,9%)	12 (15,2%)	33 (7,6%)	
Vorzeitige Wehen	nein	354 (100%)	76 (96,2%)	430 (99,3%)	0,006
	ja	0 (0%)	3 (3,8%)	3 (0,7%)	

Frühgeburt	nein	353 (99,7%)	75 (94,9%)	428 (98,8%)	0,004
	ja	1 (0,3%)	4 (5,1%)	5 (1,2%)	

Tabelle 1: Vergleich der Komplikationen mit und ohne PCOS ausgehend von den Komplikationen

Zusammenhang Komplikationen und Vitamin D-Status:

Die zweite Fragestellung bezieht sich auf das Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit der 25(OH)D-Serumkonzentration. Dazu wurden die Gruppen PCOS, Kontrolle und Gesamtkohorte getrennt berechnet. In keiner dieser Gruppen ergab die Analyse statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich der neun, mütterlichen Komplikationen.

Beim Vergleich des Vitamin D-Status mit den kindlichen Komplikationen wurden hingegen einige repräsentative Ergebnisse gefunden.

Angesichts der Literatur zu diesem Thema würde man erwarten, dass bei einem niedrigen Vitamin D-Spiegel mehr Komplikationen auftreten und umgekehrt, jedoch in den Punkten neonatologische Versorgung und IUGR wurden in dieser Studie andere Ergebnisse erzielt.

Bei Betrachtung der gesamten Kohorte zeigte sich kein Zusammenhang zwischen neonatologischer Versorgung mit den maternalen Vitamin D-Werten (p-Wert: 0,083). Im Vergleich mit den kindlichen 25(OH)D-Konzentrationen wurde jedoch durch den p-Wert von 0,008 ein signifikanter Bezug festgestellt. Erstaunlicherweise benötigten Neugeborene mit einem Vitamin D-Spiegel von durchschnittlich 36,3 ng/mL häufiger eine neonatologische Versorgung als jene mit einer 25(OH)D-Konzentration von durchschnittlich 24 ng/mL. Weitere signifikante Zusammenhänge mit p-Werten von 0,014 und 0,042 wurden beim Vergleich der mütterlichen respektive der kindlichen 25(OH)D-Serumspiegel mit jeweils der intrauterinen Wachstumsrestriktion/-retardierung gefunden. Ebenso wie bei der neonatologischen Versorgung scheint die Wachstumsretardierung bei suffizienten, normalen Vitamin D-Serumkonzentrationen öfter aufzutreten. Die 25(OH)D-Spiegel lagen sowohl bei den Frauen als auch bei den Neugeborenen mit dieser

Komplikation im Durchschnitt bei 46 ng/mL und ohne Komplikation bei 24,2 (Kinder) und 29,8 ng/mL (Mütter).

Nun werden die Ergebnisse der beiden Gruppen getrennt betrachtet. In der PCOS-Gruppe ergaben sich keinerlei statistisch signifikante Zusammenhänge der mütterlichen Komplikationen mit maternalen und neonatalen Vitamin D-Konzentrationen. Kindliche Komplikationen (allgemein betrachtet) und die mütterlichen 25(OH)D-Serumkonzentration konnten jedoch mit einem p-Wert von 0,049 assoziiert werden. Die durchschnittlichen Vitamin D-Konzentrationen lagen bei 44,1 ng/mL, wenn Komplikationen auftraten und bei 28,9 ng/mL, wenn nicht. Des Weiteren drückt der p-Wert 0,04 bei der Gegenüberstellung der Parameter Azidose und kindliche 25(OH)D-Konzentration eine signifikante Assoziation aus. Die Vitamin D-Spiegel waren 44,1 ng/mL und 22,7 ng/mL bei einer vorliegenden Azidose respektive keiner Komplikation.

In der Kontrollgruppe wurden ebenfalls zwei signifikante Zusammenhänge gefunden. Die eine Verbindung besteht zwischen der neonatologischen Versorgung und der kindlichen Vitamin D-Konzentration, die durch den p-Wert 0,015 repräsentativ ist. Die andere Assoziation ist bereits bei den Ergebnissen der gesamten Kohorte erwähnt worden und beschreibt die Beziehung von der intrauterinen Wachstumsrestriktion mit ausschließlich den kindlichen 25(OH)D-Werten durch einen p-Wert von 0,039. In der Kontrolle kann kein Zusammenhang zwischen mütterlichen 25(OH)D-Konzentrationen und der intrauterinen Wachstumsretardierung festgestellt werden (p-Wert: 0,052).

Zusammenhang Komplikationen und PCOS mit dem Vitamin D-Status:

Dieser letzte Punkt des Kapitels beschreibt den Zusammenhang von Komplikationen und PCOS noch exakter. Anders als bei den vorherigen Berechnungen, die die kindlichen und mütterlichen Komplikationen mit entweder PCOS oder dem 25(OH)D-Serumspiegel in Verbindung brachten, werden nun alle drei Sparten kombiniert. Diese Berechnungen wurden mit der Variable Vitamin D – normal oder erniedrigt – durchgeführt.

Von 294 Frauen mit normalen 25(OH)D-Konzentrationen hatten 154 (52,4%) Schwangerschaftskomplikationen. Aufgeteilt in die PCOS- und die Kontrollgruppe traten bei 121 (49,4%) gesunden und 33 (67,3%) an PCOS erkrankten Frauen Schwierigkeiten auf. Diese Zahlen machen deutlich, dass Schwangere mit dieser

Krankheit häufiger an Komplikationen leiden, was durch den p-Wert von 0,028 ein signifikantes Ergebnis ist. Die Werte der Neugeborenen mit normalen Vitamin D-Konzentrationen zeigen Komplikationen bei 43 (22,3%) Kindern mit gesunden Müttern und bei 9 (25,7%) Neugeborenen der PCOS-Gruppe. Diese Aussage kann jedoch wegen eines p-Wertes von 0,664 nicht gewertet werden.

An 25(OH)D-Mangel litten 89 Frauen, von denen 45 (50,6%) Probleme während der Schwangerschaft oder der Geburt angaben. In der PCOS-Gruppe waren 11 (61,1%) Patientinnen von zu niedrigen Vitamin D-Konzentrationen betroffen und in der Kontrolle 34 (47,9%). Schlüsse aus diesen Werten können wegen mangelnder Signifikanz nicht gezogen werden (p-Wert: 0,43). Gleiches gilt für die Analyse der Kinder – sowohl mit erniedrigten als auch normalen Vitamin D-Werten (p-Wert: 1). Die exakten Daten sind der unten angeführten Tabelle zu entnehmen.

	Komplikationen	PCOS nein	PCOS ja	Gesamt	p-Wert
Mütter Vitamin D erniedrigt	nein	37 (52,1%)	7 (38,9%)	44 (49,4%)	0,430
	ja	34 (47,9%)	11 (61,1%)	45 (50,6%)	
Kinder Vitamin D erniedrigt	nein	88 (82,2%)	18 (85,7%)	106 (82,8%)	1,000
	ja	19 (17,8%)	3 (14,3%)	22 (17,2%)	
Mütter Vitamin D normal	nein	124 (50,6%) 121 (49,4%)	16 (32,7%)	140 (47,6%)	0,028
	ja		33 (67,3%)	154 (52,4%)	
Kinder Vitamin D normal	nein	150 (77,7%) 43	26 (74,3%)	176 (77,2%) 52	0,664
	ja	(22,3%)	9 (25,7%)	(22,8%)	

Tabelle 2: Vergleich der Komplikationen mit/ohne PCOS zusammen mit erniedrigten/normalen Vitamin D-Serumkonzentrationen

3.3. C-Peptid und Insulin

Verschiedene Korrelationen wurden mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman bestimmt, analysiert und in den folgenden sechs Streudiagrammen veranschaulicht. Zum einen wird der Zusammenhang zwischen dem kindlichen und dem mütterlichen C-Peptid und dem kindlichen C-Peptid jeweils mit der maternalen und der neonatalen 25(OH)D-Konzentration bestimmt. Zum anderen wird die Korrelation des kindlichen und mütterlichen Insulinspiegels und schlussendlich der Insulinwert des Kindes mit sowohl der maternalen als auch der neonatalen Vitamin D-Konzentration gezeigt. In den vier Vergleichen mit Vitamin D wurde eine partielle Korrelation durchgeführt, die den Einfluss verschiedener Variablen – Adjustierungsparameter – herausrechnet. Diese Parameter waren beispielsweise die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, Rauchverhalten, Alter der Mutter, Geschlecht des Kindes, Geburtsquartal, Parität und der BMI vor der Schwangerschaft. Bei den Berechnungen kam heraus, dass der Koeffizient der „normalen“ Korrelation sich im Vergleich zur partiellen Korrelation nur minimal änderte. Das bedeutet, dass der Effekt der Adjustierungsparameter meist sehr gering bis gar nicht zu erkennen war.

Zuerst werden die Ergebnisse der PCOS-Gruppe erläutert: Die kindlichen C-Peptid-Spiegel korrelieren mit einem Koeffizienten (r) von 0,59 positiv mit denen der Mütter. Bei einem p-Wert von unter 0,001 kann daher die Signifikanz dieser Werte festgestellt werden. Wenn also die C-Peptid-Konzentration im Blut der Mutter steigt, werden diese Peptide über die Plazenta zum Kind übertragen und es hat nach der Geburt ebenso erhöhte Werte. Der Zusammenhang der neonatalen C-Peptid-Werte mit sowohl dem eigenen, kindlichen Vitamin D als auch mit dem der Mutter ist negativ. Die Korrelationskoeffizienten sind -0,13 beim Vergleich mit der 25(OH)D-Serumkonzentration der Mutter und -0,16 mit der des Kindes selbst. Diese Ergebnisse haben einen p-Wert von 0,356 (Mütter) und 0,253 (Kinder) und sind daher nicht repräsentativ. Die partielle Korrelation ergab nur einen geringen Unterschied mit einem Koeffizienten von -0,11 und einem p-Wert von über 0,4 in beiden Analysen. Ähnlich sind die Ergebnisse bei den Berechnungen mit dem kindlichen Insulin, welches zwar durch den Korrelationskoeffizienten 0,44 und

einen p-Wert von 0,001 mit dem Insulinspiegel der Mutter in Verbindung gebracht werden kann, die Resultate und Vergleiche mit den 25(OH)D-Konzentrationen aber keineswegs signifikant sind. Die Korrelation zwischen dem kindlichen Insulin und der maternalen Vitamin D-Konzentration ist negativ ($r:-0,17$ und bei partieller Korrelation $-0,21$ bei p-Werten von 0,207 respektive 0,177) ebenso wie zwischen Insulin und 25(OH)D des Neugeborenen ($r:-0,15$ und bei partieller Korrelation $-0,14$ bei p-Werten von 0,265 respektive 0,362). In dieser Arbeit soll herausgefunden werden, ob der Insulin- und C-Peptid-Spiegel im Blut des Neugeborenen mit den Vitamin D-Werten von Mutter und Kind korrelieren. Wegen mangelnder Signifikanz kann jedoch kein wirklicher Zusammenhang der Parameter bei PCOS-Patientinnen beschrieben werden.

Die Resultate der Kontrollgruppe kann man kürzer zusammenfassen: Wie bei den Werten der PCOS-Gruppe, kann auch bei der Kontrollgruppe wegen p unter 0,001 ein signifikanter Bezug zwischen neonatalen und maternalen C-Peptid-Konzentrationen gezeigt werden. Beim Vergleich der kindlichen und mütterlichen Insulinspiegel ergibt der p-Wert 0,054, weshalb streng genommen die leicht positive Korrelation von 0,11 nicht als signifikant gewertet werden kann. Wie im PCOS-Kollektiv ist bei den vier 25(OH)D-Vergleichsanalysen (kindliches C-Peptid mit mütterlichem und kindlichem Vitamin D sowie kindliches Insulin mit mütterlichem und kindlichem Vitamin D) keine Korrelation feststellbar. Abgesehen davon, dass die Koeffizienten im Bereich von 0,06 bis $-0,05$ liegen und dadurch ohnehin keinen Zusammenhang zeigen, sind die Berechnungen und Resultate ebenso wenig signifikant wie in der PCOS-Gruppe, weil die p-Werte sogar weitaus höher sind (zwischen 0,936 und 0,277).

In der nachstehenden Grafik wird die Kontrollgruppe durch die blauen und die PCOS-Gruppe durch die roten Punkte dargestellt. In den Gruppen sind sowohl die Mütter als auch die Neugeborenen inkludiert.

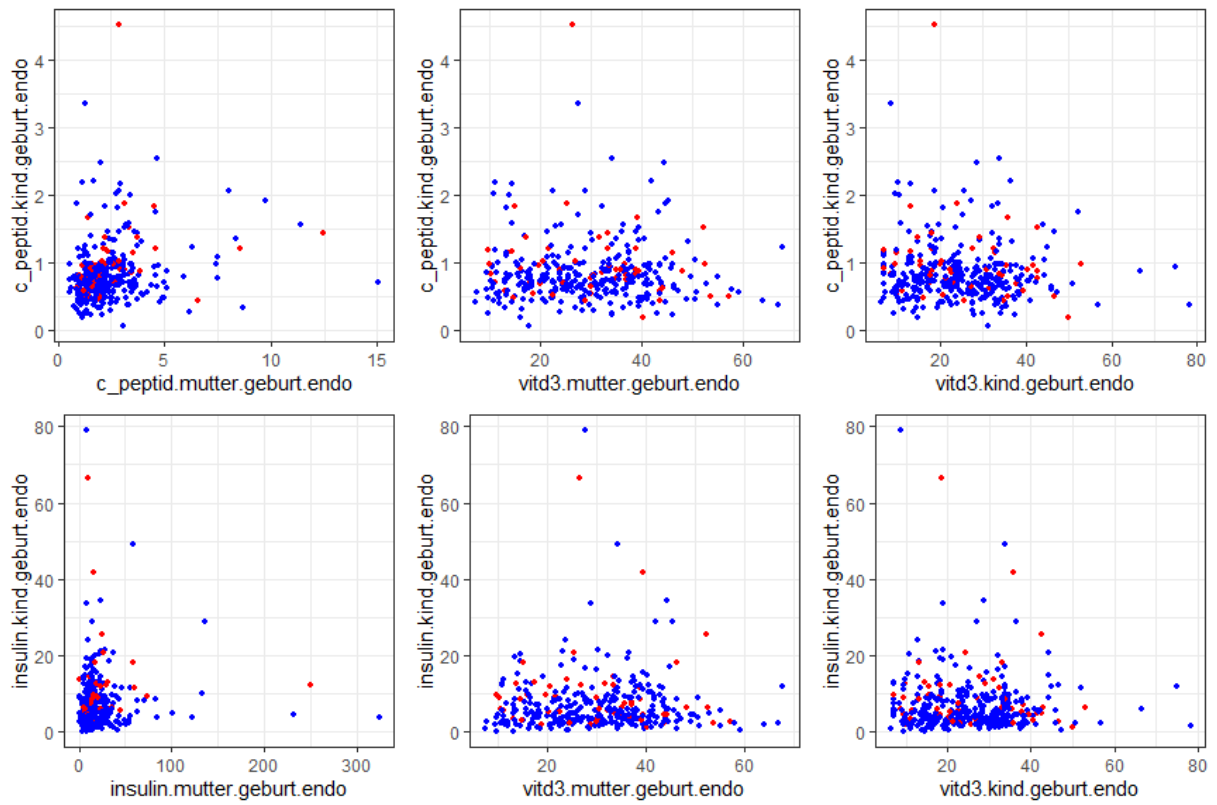


Abbildung 7: Korrelationen zwischen maternalem und neonatalem Insulin und C-Peptid mit maternalen und neonatalen 25(OH)D-Konzentrationen

4. Diskussion

VITAMIN D, PCOS, SUPPLEMENTIRUNG, SERUMKONZENTRATIONEN

Die erste Forschungsfrage betrifft maternale und neonatale 25(OH)D-Serumkonzentrationen und ob und wie stark diese Parameter korrelieren. Die Ergebnisse dieser Diplomarbeit konnten wie die Resultate bisheriger Studien bestätigen, dass die Vitamin D-Serumkonzentrationen von Müttern und ihren Kindern zusammenhängen. Wir überprüften diese Frage mit zwei verschiedenen statistischen Testmethoden: dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman und der linearen Regression. Beide Berechnungen ergaben signifikante Ergebnisse und konnten darstellen, dass die neonatalen Vitamin D-Konzentrationen zu einem Dreiviertel derer der Mütter entsprechen (p-Wert: 0,023).

In der Literatur wurde bereits festgestellt, dass Frauen mit PCOS mit niedrigen Vitamin D-Serumkonzentrationen assoziiert sind.[68] Publierte Studien zeigten den Unterschied der 25(OH)D-Werte beim Vergleich von adipösen Frauen (BMI ab 25) und PCOS-Patientinnen mit einer gesunden, normalgewichtigen Kontrollgruppe.[41, 72]

Nach der Datenanalyse unseres Patientinnenkollektives konnte jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich der 25(OH)D-Konzentrationen der PCOS- und der gesunden Gruppe festgestellt werden. Möglicherweise liegt das an der relativ geringen Anzahl an Studienteilnehmerinnen oder dem vergleichsweise geringen Anteil an PCOS-Patientinnen (79 von 433 Frauen). Eine Patientin wurde aus der Kontrolle aufgrund eines Zervixkarzinoms ausgeschlossen. Ein weiterer Grund dieses Ergebnisses könnte der fehlende Vergleich mit dem Körpergewicht beziehungsweise dem BMI sein.

Eine wichtige Aussage dieser Arbeit ist das erhöhte Risiko verschiedene Krankheiten zu erleiden, welches ein Vitamin D-Mangel mit sich bringt. In Zukunft sollte der 25(OH)D-Konzentration im menschlichen Körper noch mehr Beachtung geschenkt werden und bei zu niedrigen Werten schneller und hochdosierter eingegriffen werden. Vor allem gilt dies für Schwangere, die durch das erhöhte Komplikationsrisiko eine besondere Stellung erhalten sollten.[37, 48]

Nahrungsergänzung von Vitamin D wirkt sich sowohl auf die metabolischen als auch die endokrinen Parameter aus. Wehr et al. [72] beschreiben einen Anstieg der Insulinsekretion in der Frühphase der Supplementierung, der positiv mit dem erhöhten 25(OH)D-Spiegel korreliert. Amrein et al. [28] empfiehlt eine 25(OH)D-Supplementierung vor allem bei sehr schwerem Vitamin D-Mangel (unter 12 ng/mL), da bei betroffenen Personen das Risiko von Infektionen, Mortalität und anderen Krankheiten erhöht ist. Da Vitamin D eine sichere und nebenwirkungsarme Medikation darstellt und seine Wirkung vor allem bei 25(OH)D-Mangel gesehen wird, kann und sollte früh eine Nahrungsergänzung in Betracht gezogen werden.[28] Bialy et al. [80] beschreiben in ihrem Review jedoch keine Auswirkungen von Vitamin D-Supplementierung bei Frauen während der Schwangerschaft. Trotz der widersprüchlichen Ergebnisse sollte eine Supplementierung erwogen werden.

Großes Augenmerk liegt dabei auf Frauen (nicht nur Schwangeren) mit dem PCO-Syndrom. Der bei dieser Erkrankung oft bestehende Vitamin D-Mangel potenziert das Risiko für körperliche und psychische Erkrankungen.[15, 63] Möglicherweise kann durch eine Erhöhung der 25(OH)D-Dosis zu einer Linderung der Symptome, Senkung der Schwangerschaftskomplikationen und auch vorbeugend zu einem Nutzen führen. Die bisherigen Aussagen zu diesem Thema sind aufgrund unterschiedlicher Studienergebnisse ebenfalls wagen. Deswegen muss auch die Supplementation für PCOS-Patientinnen näher erforscht werden.[72]

INSULIN, CPEPTID, PCOS

Bei dieser Diplomarbeit hat die fetale Insulinsekretion eine große Bedeutung. Diese wird sowohl von der maternalen Glukoseaufnahme, dem gesamten Glukosestoffwechsel der Mutter als auch von der Menge an maternalem Fettgewebe beeinflusst. Weiters zeigen diese Parameter einen Einfluss auf das Gewicht der Neugeborenen. Die HAPO (hyperglycemia adverse pregnancy outcome) Studie stellte einen Zusammenhang zwischen mütterlichen Glukosewerten – unter der GDM-Grenze – und erhöhtem Geburtsgewicht sowie gesteigerten C-Peptid-Konzentrationen im Nabelschnurblut fest.

Ein erhöhter BMI der Mutter hat neben häufigeren maternalen Schwangerschaftskomplikationen in verschiedenen Studien auch beim Säugling niedrigere 25(OH)D-Konzentrationen und gesteigerte Insulinwerte zufolge. Um diesen Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und Vitamin D-Mangel zu erklären, gibt es neben dem Übergewicht mehrere wichtige Mechanismen. Zum einen wird vermutet, dass Vitamin D die Insulinempfindlichkeit der Glucosetransporter verbessern kann, indem es die Expression der Insulinrezeptoren stimuliert. Des Weiteren reguliert 25(OH)D das Kalzium, welches für die insulinabhängigen intrazellulären Prozesse der Gewebe wichtig ist, und zusätzlich moduliert es das Immunsystem.[35]

Beispielsweise zeigten Valsamakis et al. [40], dass der maternale BMI mit der neonatalen Insulinsekretion sowie dem Geburtsgewicht assoziiert werden kann. Die erhöhten TAG-Werte, die oft bei fettleibigen Menschen beobachtet werden, zeigten bei Barbour et al. [50] einen direkten Zusammenhang mit neonataler Makrosomie durch die erhöhte Fetteinlagerung. Die 25(OH)D-Konzentration in dieser Studie wurde jedoch nicht mitbestimmt. Bodnar et al. [41] stellten fest, dass adipöse Frauen und deren Säuglinge häufiger an Vitamin D-Mangel leiden als Normalgewichtige, wohingegen Godang et.al[34] dieses Ergebnis nicht bestätigen konnten.[34, 40, 41, 43, 79]

Eine weitere Forschungsfrage dieser Studie war es, den Zusammenhang von Vitamin D mit Insulin und dem C-Peptid zu zeigen und neue Erkenntnisse über den Einfluss von PCOS auf diese Parameter zu erlangen.

Switkowski et al. [79] haben 2019 bereits eine positive Korrelation von 25(OH)D- mit Insulin und C-Peptid-Werten aus dem Nabelschnurblut gezeigt. Die C-Peptid-Konzentration diente in derer Diagnostik als Korrelation zur fetalen Insulinsekretion. Dieses Ergebnis kann von unserer Studie nicht bestätigt werden, weil keine Korrelation zwischen maternalen und neonatalen 25(OH)D-Konzentrationen mit den neonatalen Insulin- und C-Peptidwerten gezeigt werden konnte.

Der Vergleich mit der PCOS-Gruppe war ein neuer Ansatz in dem noch nicht weit erforschten Gebiet. Unsere Analyse ergab, wie die Resultate der Kontrollgruppe, keine repräsentativen Ergebnisse. Demnach ist es von großer Bedeutung, dass die Rolle von PCOS auf das kindliche Insulin und C-Peptid in zukünftigen Studien

weiter erforscht wird. Tobiasz et al. [55] untersuchten das Auftreten von Insulinresistenz bei Neugeborenen von Frauen mit und ohne PCOS und kamen zu dem Schluss, dass kein Unterschied festgestellt werden kann. Die IR trat bei Frauen mit PCOS (und ohne Diabetes) häufig auf, nicht aber bei ihren Kindern.

Eine wichtige Erkenntnis dieser Studie ist die positive Korrelation zwischen kindlichem und mütterlichem Insulin und C-Peptid. Nicht nur, dass diese Korrelation auch bei PCOS-Patientinnen besteht, sondern auch, dass sie stärker ausgeprägt ist als in der Kontrollgruppe. Die Korrelationskoeffizienten bei Frauen mit PCOS sind bei Insulin 0,44 und bei C-Peptid 0,59. Bezüglich der Kontrollgruppe ergaben die Koeffizienten in unserer Studie Werte von 0,11 bei Insulin und 0,22 bei C-Peptid.

Neben den vielen Themen, die noch weiterer Studien und Forschung bedürfen, ist ein sehr wichtiger Punkt für die Zukunft der PCOS-Diagnostik der Einschluss schlanker und normalgewichtiger Frauen in das Screeningprogramm.[58, 75]

Bis jetzt wurden fast nur Frauen mit erhöhtem BMI bei der Vorsorge für metabolische Störungen eingeschlossen. Dieses Programm beinhaltet die Messung der Endometriumdicke und der Ovarien, regelmäßige oGTTs und letztlich die Bestimmung der freien Androgene im Blut. Schlanke PCOS-Frauen sollten auch automatisch zum Screening für Insulintoleranz überwiesen werden, da neue Erkenntnisse zeigen, dass auch diese Patientinnengruppe ein höheres Risiko hat, ein metabolisches Syndrom zu entwickeln.

OUTCOMES, VIT D, PCOS

Die letzte Forschungsfrage betrifft den Zusammenhang zwischen Vitamin D und negativen Outcomes während der Schwangerschaft, welcher in der bisherigen Literatur nicht ganz klar gezeigt werden konnte. Klinisch kontrollierte Studien fanden keine Assoziation zwischen diversen Parametern, aber einige Beobachtungsstudien konnten sehr wohl einen signifikanten Zusammenhang zwischen einzelnen Komplikationen wie zum Beispiel SGA, Frühgeburt und Präeklampsie zeigen.[80] Auch andere Studien haben herausgefunden, dass niedrige 25(OH)D-Werte mit Komplikationen während der Schwangerschaft wie beispielsweise Gestationsdiabetes in Verbindung gebracht werden können.[43]

Butts et al. [70] konnten zeigen, dass Vitamin D-Mangel bei Frauen mit PCOS das Risiko von Anovulation, Schwangerschaftskomplikationen und Totgeburten erhöht. Unsere Studie zeigte ebenfalls eine höhere Komplikationsrate bei Frauen mit PCOS im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe.

In unserer Studie konnten nur wenige Zusammenhänge zwischen ausgewählten maternalen und neonatalen Komplikationen gefunden werden. Unsere Resultate entsprechen nicht derer anderer Studien, denn die kindlichen 25(OH)D-Serumkonzentrationen und die Parameter neonatologische Versorgung und intrauterine Wachstumsretardierung zeigen beispielsweise einen indirekten Zusammenhang. Das bedeutet, dass das Outcome dieser beiden Variablen schlechter ausfiel, wenn die Vitamin D-Werte hoch waren und vice versa. Der Grund für diese kontroversen Ergebnisse könnte die unterschiedlich große Spannweite der 25(OH)D-Werte sein, wodurch der Mittelwert verfälscht wurde. Dass dieses Resultat aber bei zwei Parametern (neonatologische Versorgung und IUGR) in so deutlicher Ausprägung ($p=0.008$ respektive $p=0,014$) auftrat, bedarf weiterer Untersuchungen und Überprüfungen. Es muss zudem gesagt werden, dass auch in anderen Studien zu diesem Thema nicht immer der erwartete Zusammenhang gezeigt werden kann, weswegen die Studienlage beim Thema Vitamin D generell mit Unsicherheit behaftet ist.[28, 37, 80]

Die Ergebnisse der PCOS-Gruppe hingegen entsprechen hinsichtlich der aufgetretenen Komplikationen den bereits bekannten Resultaten und konnten in dieser Studie bestätigt werden. In der Literatur steht, dass Frauen mit PCOS ein viel höheres Risiko haben eine Schwangerschaftskomplikation zu erleiden, egal ob dieser Parameter zusammengefasst oder in einzelne Ausprägungen (GDM, SGA) aufgeteilt wird.[63, 74, 76] Diese Ergebnisse zeigen, dass das Auftreten von Komplikationen während Schwangerschaft und Geburt primär von PCOS und nicht von Vitamin D-Mangel beeinflusst wird. Beispiele für maternale und neonatale Komplikationen wurden im vorherigen Kapitel 3 bereits angeführt. In unserer Studie konnten signifikante Zusammenhänge zwischen PCOS und vier dieser Parameter festgestellt werden: mütterliche Komplikationen allgemein ($p:0,009$), GDM ($p:0,009$), vorzeitige Wehen ($p:0,006$) und Frühgeburt ($p:0,004$). Aus diesem Grund ist es sehr wichtig, betroffenen Frauen frühzeitig prophylaktische Maßnahmen anzubieten. Dazu zählen beispielsweise viel

Bewegung oder Physiotherapie, gesunde Ernährung, psychologische Begleitung und die Erklärung beziehungsweise Informationsbroschüren zu der Erkrankung. Auch der Beginn einer eventuellen Vitamin D-Supplementierung kann in Betracht gezogen werden.

CONCLUSIO

Die Kernaufgabe dieser Diplomarbeit war es, die großen Themen Vitamin D, PCOS, Insulin und Schwangerschaft in Verbindung zu bringen. Die Fragestellung, ob der 25(OH)D-Status mit der Erkrankung PCOS korreliert, ob die beiden Parameter gemeinsam Auswirkungen auf das Outcome haben – und falls ja, welche – konnte nicht beantwortet werden, weil wir diesbezüglich keine signifikanten Ergebnisse erhalten konnten.

Allerdings konnte in dieser Studie bestätigt werden, dass das Auftreten von Komplikationen während Schwangerschaft und Geburt nicht primär vom Vitamin D-Mangel, sondern vor allem durch PCOS beeinflusst wird. Ein weiteres Studienergebnis ist die stark positive Korrelation zwischen mütterlichen und kindlichen Insulin- und C-Peptid-Werten. Inwieweit die 25(OH)D-Serumkonzentration auf diese Korrelation Einfluss hat, konnte nicht eruiert werden. Es ist wichtig, in diesem Bereich noch weiter zu forschen, Erkenntnisse zu gewinnen und diese zu vergleichen, um diesbezüglich mehr Einblick zu erlangen.

5. Literaturverzeichnis

1. Horn, F., *Biochemie des Menschen: das Lehrbuch für das Medizinstudium*. 2009, Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag. 641.
2. Kulie, T., et al., *Vitamin D: an evidence-based review*. J Am Board Fam Med, 2009. **22**(6): p. 698-706.
3. Norman, A.W., *Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system*. Am J Clin Nutr, 1998. **67**(6): p. 1108-10.
4. Silbernagl, S., et al., *Physiologie*. 2014, Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag. 1026.
5. Christakos, S., et al., *Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects*. Physiol Rev, 2016(96(1)): p. 365-408.
6. Wolpowitz, D. and B.A. Gilchrest, *The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it?* J Am Acad Dermatol, 2006. **54**(2): p. 301-17.
7. Sassi, F., C. Tamone, and P. D'Amelio, *Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator*. Nutrients, 2018. **10**(11).
8. James, W.P., *22nd Marabou Symposium: the changing faces of vitamin D*. Nutr Rev, 2008. **66**(5): p. 286-90.
9. Armas, L.A., B.W. Hollis, and R.P. Heaney, *Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(11): p. 5387-91.
10. Jeon, S.M. and E.A. Shin, *Exploring vitamin D metabolism and function in cancer*. Exp Mol Med, 2018. **50**(4): p. 20.
11. Shin, J.S., et al., *Vitamin D effects on pregnancy and the placenta*. Placenta, 2010. **31**(12): p. 1027-34.
12. Dusso, A.S., A.J. Brown, and E. Slatopolsky, *Vitamin D*. Am J Physiol Renal Physiol, 2005. **289**(1): p. F8-28.
13. Holick, M.F., et al., *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(7): p. 1911-30.
14. Cardwell, G., et al., *A Review of Mushrooms as a Potential Source of Dietary Vitamin D*. Nutrients, 2018. **10**(10).
15. Chang, S.W. and H.C. Lee, *Vitamin D and health - The missing vitamin in humans*. Pediatr Neonatol, 2019. **60**(3): p. 237-244.
16. Hollis, B.W. and C.L. Wagner, *New insights into the vitamin D requirements during pregnancy*. Bone Res, 2017. **5**: p. 17030.
17. Behrends, J.C., et al., *Physiologie*. Duale Reihe. 2012, Stuttgart, Germany. 849.
18. Silbernagl, S., Lang, F., *Taschenatlas Pathophysiologie*. 2013, Stuttgart, Germany. 438.
19. Wang, L., et al., *Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2012. **5**(6): p. 819-29.
20. Helde-Frankling, M. and L. Bjorkhem-Bergman, *Vitamin D in Pain Management*. Int J Mol Sci, 2017. **18**(10).
21. Chirumbolo, S., *Possible role of vitamin D3 on the adipocyte/fibroblast trans-differentiation mediated by pancreas cancer*. Curr Health Sci J, 2015. **41**(1): p. 5-10.
22. Kayaniyl, S., et al., *Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2010. **33**(6): p. 1379-81.
23. Mathieu, C., et al., *Vitamin D and diabetes*. Diabetologia, 2005. **48**(7): p. 1247-57.
24. Parker, L., et al., *Plasma 25-Hydroxyvitamin D Is Related to Protein Signaling Involved in Glucose Homeostasis in a Tissue-Specific Manner*. Nutrients, 2016. **8**(10).
25. Szymczak-Pajor, I. and A. Sliwinska, *Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance*. Nutrients, 2019. **11**(4).
26. Chiu, K.C., et al., *Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction*. Am J Clin Nutr, 2004. **79**(5): p. 820-5.
27. Dalle Carbonare, L., et al., *Vitamin D Daily versus Monthly Administration: Bone Turnover and Adipose Tissue Influences*. Nutrients, 2018. **10**(12).
28. Amrein, K., et al., *Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide*. Eur J Clin Nutr, 2020. **74**(11): p. 1498-1513.
29. De-Regil, L.M., et al., *Vitamin D supplementation for women during pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev, 2016(1): p. CD008873.
30. Abrams, S.A., *Vitamin D supplementation during pregnancy*. J Bone Miner Res, 2011. **26**(10): p. 2338-40.
31. Bouillon, R., et al., *Influence of the vitamin D-binding protein on the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D3. Significance of the free 1,25-dihydroxyvitamin D3 concentration*. J Clin Invest, 1981. **67**(3): p. 589-96.
32. Mulligan, M.L., et al., *Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation*. Am J Obstet Gynecol, 2010. **202**(5): p. 429 e1-9.
33. Sinotte, M., et al., *Genetic polymorphisms of the vitamin D binding protein and plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in premenopausal women*. Am J Clin Nutr, 2009. **89**(2): p. 634-40.

34. Godang, K., et al., *Seasonal variation in maternal and umbilical cord 25(OH) vitamin D and their associations with neonatal adiposity*. Eur J Endocrinol, 2014. **170**(4): p. 609-17.
35. Lerchbaum, E. and B. Obermayer-Pietsch, *Vitamin D and fertility: a systematic review*. Eur J Endocrinol, 2012. **166**(5): p. 765-78.
36. Fogacci, S., et al., *Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials*. Clin Nutr, 2019.
37. Aghajafari, F., et al., *Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies*. BMJ, 2013. **346**: p. f1169.
38. Amegah, A.K., M.K. Klevor, and C.L. Wagner, *Maternal vitamin D insufficiency and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies*. PLoS One, 2017. **12**(3): p. e0173605.
39. Abbade, J., et al., *Increased placental mitochondrial fusion in gestational diabetes mellitus: an adaptive mechanism to optimize fetoplacental metabolic homeostasis?* BMJ Open Diabetes Res Care, 2020. **8**(1).
40. Valsamakis, G., et al., *First trimester maternal BMI is a positive predictor of cord blood c-peptide levels while maternal visfatin levels is a negative predictor of birth weight*. Hormones (Athens), 2014. **13**(1): p. 87-94.
41. Bodnar, L.M., et al., *Prepregnancy obesity predicts poor vitamin D status in mothers and their neonates*. J Nutr, 2007. **137**(11): p. 2437-42.
42. Wilson, R.L., et al., *Vitamin D levels in an Australian and New Zealand cohort and the association with pregnancy outcome*. BMC Pregnancy Childbirth, 2018. **18**(1): p. 251.
43. Tripathi, P., et al., *Significance of Vitamin D on the Susceptibility of Gestational Diabetes Mellitus - A Meta-Analysis*. Indian J Endocrinol Metab, 2019. **23**(5): p. 514-524.
44. Josefson, J.L., et al., *Maternal obesity and vitamin D sufficiency are associated with cord blood vitamin D insufficiency*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(1): p. 114-9.
45. Kc, K., S. Shakya, and H. Zhang, *Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review*. Ann Nutr Metab, 2015. **66 Suppl 2**: p. 14-20.
46. McDonnell, S.L., et al., *Maternal 25(OH)D concentrations ≥ 40 ng/mL associated with 60% lower preterm birth risk among general obstetrical patients at an urban medical center*. PLoS One, 2017. **12**(7): p. e0180483.
47. Eggemoen, A.R., et al., *Vitamin D levels during pregnancy and associations with birth weight and body composition of the newborn: a longitudinal multiethnic population-based study*. Br J Nutr, 2017. **117**(7): p. 985-993.
48. Bi, W.G., et al., *Association Between Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Pediatr, 2018. **172**(7): p. 635-645.
49. Janssen, J., *Hyperinsulinemia and Its Pivotal Role in Aging, Obesity, Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Cancer*. Int J Mol Sci, 2021. **22**(15).
50. Barbour, L.A. and T.L. Hernandez, *Maternal Lipids and Fetal Overgrowth: Making Fat from Fat*. Clin Ther, 2018. **40**(10): p. 1638-1647.
51. Meo, S.A. and A. Hassain, *Metabolic Physiology in Pregnancy*. J Pak Med Assoc, 2016. **66**(9 Suppl 1): p. S8-s10.
52. Herrera, E. and G. Desoye, *Maternal and fetal lipid metabolism under normal and gestational diabetic conditions*. Horm Mol Biol Clin Investig, 2016. **26**(2): p. 109-27.
53. Desoye, G. and C.J. Nolan, *The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy*. Diabetologia, 2016. **59**(6): p. 1089-94.
54. Kua, K.L., et al., *Fetal hyperglycemia acutely induces persistent insulin resistance in skeletal muscle*. J Endocrinol, 2019. **242**(1): p. M1-m15.
55. Tobiasz, A.M., et al., *Lack of Fetal Insulin Resistance in Maternal Polycystic Ovary Syndrome*. Reprod Sci, 2020. **27**(6): p. 1253-1258.
56. Azziz, R., et al., *Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(11): p. 4237-45.
57. Rotterdam, E.A.-S.P.C.W.G., *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 2004. **81**(1): p. 19-25.
58. Teede, H., A. Deeks, and L. Moran, *Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan*. BMC Med, 2010. **8**: p. 41.
59. Moghetti, P., et al., *Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(4): p. E628-37.
60. Rosenfield, R.L. and D.A. Ehrmann, *The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited*. Endocr Rev, 2016. **37**(5): p. 467-520.
61. Dunaif, A., *Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis*. Endocr Rev, 1997. **18**(6): p. 774-800.

62. González, F., *Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction*. *Steroids*, 2012. **77**(4): p. 300-5.
63. Fauser, B.C., et al., *Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group*. *Fertil Steril*, 2012. **97**(1): p. 28-38.e25.
64. Joham, A.E., et al., *Gestational diabetes and type 2 diabetes in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. **99**(3): p. E447-52.
65. Detti, L., et al., *Fertility biomarkers to estimate metabolic risks in women with polycystic ovary syndrome*. *J Assist Reprod Genet*, 2015. **32**(12): p. 1749-56.
66. Mehrabian, F. and R. Kelishadi, *Comparison of the metabolic parameters and androgen level of umbilical cord blood in newborns of mothers with polycystic ovary syndrome and controls*. *J Res Med Sci*, 2012. **17**(3): p. 207-11.
67. Giampaolino, P., et al., *Microbiome and PCOS: State-of-Art and Future Aspects*. *Int J Mol Sci*, 2021. **22**(4).
68. Thomson, R.L., S. Spedding, and J.D. Buckley, *Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012. **77**(3): p. 343-50.
69. He, C., et al., *Serum Vitamin D Levels and Polycystic Ovary syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Nutrients*, 2015. **7**(6): p. 4555-77.
70. Butts, S.F., et al., *Vitamin D Deficiency Is Associated With Poor Ovarian Stimulation Outcome in PCOS but Not Unexplained Infertility*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019. **104**(2): p. 369-378.
71. Nandi, A., et al., *Is there a role for vitamin D in human reproduction?* *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2016. **25**(1): p. 15-28.
72. Wehr, E., et al., *Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome*. *Eur J Endocrinol*, 2009. **161**(4): p. 575-82.
73. Krul-Poel, Y.H.M., et al., *Vitamin D and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome (PCOS): A cross-sectional study*. *PLoS One*, 2018. **13**(12): p. e0204748.
74. Boomsma, C.M., et al., *A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome*. *Hum Reprod Update*, 2006. **12**(6): p. 673-83.
75. Palomba, S., et al., *Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome*. *Hum Reprod Update*, 2015. **21**(5): p. 575-92.
76. Foroozand, F., et al., *Comparing pregnancy, childbirth, and neonatal outcomes in women with different phenotypes of polycystic ovary syndrome and healthy women: a prospective cohort study*. *Gynecol Endocrinol*, 2020. **36**(1): p. 61-65.
77. Palomba, S., et al., *Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: the effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes*. *Fertil Steril*, 2010. **94**(5): p. 1805-11.
78. Palomba, S., et al., *Early trophoblast invasion and placentation in women with different PCOS phenotypes*. *Reprod Biomed Online*, 2014. **29**(3): p. 370-81.
79. Switkowski, K.M., et al., *Cord blood vitamin D status is associated with cord blood insulin and c-peptide in two cohorts of mother-newborn pairs*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019.
80. Bialy, L., et al., *Vitamin D supplementation to improve pregnancy and perinatal outcomes: an overview of 42 systematic reviews*. *BMJ Open*, 2020. **10**(1): p. e032626.
81. Kollmann, M., et al., *Vitamin D Concentrations at Term Do Not Differ in Newborns and Their Mothers with and without Polycystic Ovary Syndrome*. *J Clin Med*, 2021. **10**(3).