

Diplomarbeit

**Vitamin D in der Schwangerschaft – Daten aus einer
Allgemeinpraxis**

eingereicht von

Anna Lepuschütz

Geb.Dat.: 28.02.1990

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel**

unter der Anleitung von

Univ.Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Barbara Obermayer-Pietsch
und

Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. et scient.med. Elisabeth Lerchbaum
und

Dr. med. univ. Herbert Ederer

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 20.10.2013

Anna Lepuschütz

Danksagung

Zu Beginn möchte ich mich herzlichst bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin Univ.Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Barbara Obermayer-Pietsch für ihre Unterstützung bedanken. Trotz persönlicher Turbulenzen fand sie ausreichend Zeit mir behilflich zu sein und meine Fragen zu beantworten. Ein Dank auch an meine anderen beiden BetreuerInnen Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. et scient. med. Elisabeth Lerchbaum und Dr. med. univ. Herbert Ederer. Ebenfalls bedanken möchte ich bei den MitarbeiterInnen der Ordination von Dr. Ederer und des Labors für Endokrinologie und Stoffwechsel der Universitätsklinik Graz und bei Mag. Andrea Grosej-Strele und Katharina Eberhard, BA. MA. für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Ein großes Dankeschön möchte ich an dieser Stelle an meine Eltern richten, welche bei all meinen Entscheidungen hinter mir stehen, mich mein ganzes Studium hindurch unterstützt, motiviert und gefördert haben und mir bei all meinen Problemen zur Seite stehen.

Danke auch an alle jene, welche diese Arbeit durchgelesen, korrigiert und Verbesserungsvorschläge eingebracht haben. Ein besonderes Dankeschön an Olivia Olbort, die schon viele Seiten von mir auf grammatikalische und sprachliche Fehler durchsuchte.

Ich möchte hier auch die Gelegenheit nutzen und mich bei all meinen Freunden bedanken, die meine Studienjahre zu einer unvergesslichen Zeit werden ließen.

Zusammenfassung

Einleitung: Vitamin D [VitD] ist ein Hormon, das zu etwa 80% durch Sonnenlicht im Körper produziert wird. Es spielt nicht nur eine wichtige Rolle im Calcium-und Phosphathaushalt, sondern ist auch an vielen anderen Prozessen im menschlichen Körper, wie etwa der Immunabwehr, beteiligt. VitD-Mangel ist weltweit verbreitet und stellt vor allem in der Schwangerschaft ein nicht zu vernachlässigendes Problem dar. Ein zu niedriger VitD-Spiegel hat negative Auswirkungen auf Mutter und Kind; in welchem Ausmaß, ist noch Grundlage vieler Forschungsarbeiten.

Methoden: Zwischen 2009 und 2012 wurde der 25-Hydroxyvitamin D [25OHVitD]-Spiegel von schwangeren Frauen im Rahmen der Mutter-Kind-Pass-Untersuchung [MKP-Untersuchung] in der Ordination für Allgemeinmedizin von Dr. Herbert Ederer in Weiz gemessen. Im prospektiven Teil der Studie wurden die Frauen zu einer neuerlichen 25OHVitD-Messung gebeten und ersucht, einen Fragebogen über allgemeine Gesundheitsdaten von Mutter und Kind auszufüllen.

Resultate: Zur Zeit der MKP-Untersuchung hatten 36,2% der Frauen einen VitD-Mangel (<20 ng/ml), im prospektiven Teil der Studie hatten 29,2% 25OHVitD-Spiegel unter 20 ng/ml. Nur 20% der Frauen gaben an, sehr gut über VitD Bescheid zu wissen, jedoch empfanden alle Studienteilnehmerinnen VitD als sehr wichtig oder wichtig. Die Ausbildung der Patientinnen hatte Auswirkungen auf die Höhe des VitD-Spiegels. 18,2% nahmen die im Rahmen der MKP-Untersuchung verordnete VitD-Supplementation nicht wahr. Alle Frauen gaben ihrem Kind VitD-Tropfen, wobei 16% davon diese kürzer als ein Jahr verabreichten. Patientinnen mit VitD-Mangel hatten eine höhere Anzahl an Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen als Frauen mit ausreichendem VitD-Spiegel und sie gaben tendenziell schlechteres körperliches und psychisches Befinden an. Bei Frauen mit erniedrigten VitD-Werten zeigte sich ein höherer Body-Mass-Index [BMI] im Vergleich zu Frauen mit normalen VitD-Werten. Die Ergebnisse über einen Zusammenhang von Blutdruck und VitD waren nicht einheitlich.

Schlussfolgerung: Es konnte im Untersuchungskollektiv gezeigt werden, dass ein VitD-Mangel jede dritte schwangere Frau betreffen kann und mit Gesundheitsproblemen assoziiert ist. Die VitD-Spiegel von zwei Dritteln der Frauen lagen unter den empfohlenen Normalwerten. Da dieser Mangel negative Auswirkungen auf die Gesundheit von Mutter und Kind hat, sollten der VitD-Spiegel routinemäßig vor bzw. zumindest in der Schwangerschaft gemessen, VitD supplementiert und Aufklärungsprogramme gestartet werden.

Abstract

Introduction: Vitamin D [VitD] is a hormone of which 80% is produced by sunlight exposure of the human body. It plays an important role not only in calcium and phosphate metabolism, but also in a number of other processes, e.g. in the immune system. VitD insufficiency and deficiency are widespread problems and are especially common during pregnancy. A decreased VitD-level has negative consequences for both mother and child. The severity of such consequences and the systems affected are still topics of research.

Methods: Between 2009 and 2012, 25-Hydroxyvitamin D-levels [25OHVitD] of pregnant women were measured during the medical examination of the Austrian 'Mother and Child Pass' in the praxis of Dr. Herbert Ederer in the city of Weiz. The 25OHVitD-level of these women was measured once again in the prospective part of the study and the patients were asked to fill in a questionnaire about health data of mother and child.

Results: During pregnancy 36,2% of the women tested were VitD deficient (25OHVitD-level <30 ng/ml). In the prospective part of the study 29,2% had 25OHVitD-levels <30 ng/ml. Only 20% of patients declared that they know a lot about VitD, however all thought VitD to be very important or important. Besides, education appeared to have an influence on observed VitD-levels. Moreover, 18,2% of the women didn't follow the supplementation therapy prescribed by Dr. Ederer. Indeed, every participant gave her child VitD drops, although 16% applied them for a shorter period than the recommended year. Furthermore, women with low VitD had higher pregnancy and birth complications than women with adequate VitD-levels and they reported worse mental and physical conditions. Patients with a decreased VitD-level had a higher body-mass-index [BMI] than patients with an adequate VitD-level. Results concerning correlation of blood pressure and VitD were inconsistent.

Conclusion: It was shown that every third woman is affected by VitD deficiency which is related to health problems. VitD-levels of two thirds of the women lay below the recommended level. Due to the fact that VitD deficiency has negative consequences for both mother and child, this study recommends that the 25OHVitD level should be routinely measured before or at least during pregnancy and educational advertising should be done to spread appropriate and easy understandable information.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VIII
TABELLENVERZEICHNIS	X
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XI
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 Vitamin D- Vorkommen und Metabolismus.....	1
1.2 Vitamin D-Messung.....	3
1.3 Vitamin D-Spiegel.....	4
1.3.1 Vitamin D-Mangel	4
1.3.1.1 Ursachen.....	5
1.3.2 Vitamin D-Intoxikation.....	7
1.4 Wirkung von Vitamin D und Folgen des Vitamin D-Mangels	7
1.4.1 Vitamin D-Rezeptor.....	7
1.4.2 Calcium/Phosphat-Haushalt und Knochenmetabolismus	8
1.4.3 Muskelsystem.....	9
1.4.4 Immunsystem.....	10
1.4.5 Insulinhaushalt	10
1.4.6 Krebsentstehung.....	11
1.4.7 Weitere Funktionen und mögliche Auswirkungen des Vitamin D-Mangels	12
1.5 Vitamin D und Fertilität der Frau.....	12
1.6 Vitamin D und Schwangerschaft.....	13
1.6.1 Vitamin D-Wirkung auf Frauen in und nach der Schwangerschaft	14
1.6.2 Auswirkung des Vitamin D-Mangels auf den Fötus und Neugeborenen.....	15
1.6.2.1 Frühgeburt, Geburtsgewicht, postnatales Wachstum.....	15
1.6.2.2 Immunsystem.....	16
1.7 Prävention und Behandlung mit Vitamin D.....	17
1.7.1 Potentielle Vorteile und Wirkungen bei nichtschwangeren Personen	18
1.7.2 Potentielle Vorteile und Wirkungen von Vitamin D bei schwangeren und stillenden Frauen und ihren Kindern	19
1.7.3 Potentielle Nachteile und Limitationen von Vitamin D.....	20
2 METHODEN	22
2.1 Studiendesign	22
2.2 Statistische Auswertung	23

3	ERGEBNISSE	24
3.1	Retrospektive Daten	24
3.1.1	25-Hydroxyvitamin D	24
3.1.2	Alter, Gewicht, Größe, Body-Mass-Index	26
3.1.3	Infektionen	28
3.2	Prospektive Daten	29
3.2.1	25-Hydroxyvitamin D	30
3.2.2	Alter, Taille-Hüft-Verhältnis	31
3.2.3	Größe, Gewicht, Body-Mass-Index	32
3.2.4	Ethnische Zugehörigkeit	32
3.2.5	Blutdruck	32
3.2.6	Infektionen seit Geburt	33
3.2.7	Körperbehaarung, Zyklusstörungen	33
3.2.8	Aktuelle Oleovit D3®-Einnahme	33
3.2.9	Körperliches und psychisches Befinden der Mutter	34
3.2.10	Allgemeindaten des Kindes	35
3.2.11	Apgar-Score	36
3.2.12	Körperliches Befinden Kind	37
3.2.13	Oleovit D3®-Gabe	37
3.2.14	Compliance der Oleovit D3®-Therapie der Patientinnen nach der MKP-Untersuchung	38
3.2.15	Schwangerschaftskomplikationen	39
3.2.16	Geburtskomplikationen	39
3.2.17	Einschätzung der Wichtigkeit von Vitamin D	40
3.2.18	Wissen über die Aufgaben und Wirkungsweise von Vitamin D	41
3.2.19	Wissen über Vitamin D vor der Aufklärung durch Dr. Ederer	41
3.2.20	Freizeitverhalten	42
3.2.21	Milch-und Milchprodukte-Konsum	43
3.2.22	Rauchverhalten	44
3.2.23	Höchster Schulabschluss	44
3.2.24	Krankheiten	45
3.3	Daten im Zeitverlauf	46
4	DISKUSSION	49
4.1	Limitationen der Studie	54
4.2	Conclusion	55
	LITERATURVERZEICHNIS	57
	ANHANG - FRAGEBOGEN	63

Abkürzungsverzeichnis

1,25(OH) ₂ VitD	1,25-Dihydroxyvitamin D
25OHVitD	25-Hydroxyvitamin D
CPBA	Competitive Protein Binding Assay
CRF	Case Report Form
DM1	Diabetes Mellitus Typ1
DM2	Diabetes Mellitus Typ2
ESHG	European Society of Human Genetics
FGF-23	Fibroblast Growth Factor 23
GDM	Gestationsdiabetes/ Schwangerschaftsdiabetes
HCG	humans Choriongonadotropin
HPL	humans Plazenta Laktogen
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
IE	Internationale Einheit (40 IE = 1 µg Vitamin D)
IVF	In-Vitro-Fertilisation
LC-MS	Liquid Chromatography- Mass Spectroscopy
LRTI	Lower respiratory tract infection/ Entzündung des unteren Respirationstraktes
Mb.	Morbus
M. tuberculosis	Mycobacterium Tuberculosis
MKP	Mutter-Kind-Pass
Perz.	Perzentile
PCOS	Polyzystisches Ovar-Syndrom
PrävitD ₃	Prävitamin D ₃
PTH	Parathormon
RIA	Radioimmunoassay
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RSV	Respiratorisches Syncycialvirus
SGA	Small for gestational age
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
THV	Tailen-Hüft-Verhältnis

TLR	Toll-like Rezeptor
UVB-Strahlung	Ultraviolette B- Strahlung
USA	United States of America
VDBP	Vitamin D-bindendes Protein
VDR	Vitamin D-Rezeptor
VitD	Vitamin D

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vitamin D-Quellen (1)	2
Tabelle 2: Einteilung des Vitamin D-Status anhand des 25-Hydroxyvitamin D-Spiegels(1)4	
Tabelle 3: Ursachen von Vitamin D-Mangel (modifiziert nach(3)).....	6
Tabelle 4: Referenzwerte der Vitamin D-Supplementation nach den Richtlinien des Institute of Medicine (modifiziert nach(58)).....	18
Tabelle 5: Überblick der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Mutter-Kind-Pass- Untersuchung.....	24
Tabelle 6: Infektionen innerhalb von 2 Jahren vor der Mutter-Kind-Pass-Untersuchung ..	29
Tabelle 7: Vergleich der Infektionshäufigkeiten in den Gruppen pastnormalVitD (25- Hydroxyvitamin D ≥ 30 ng/ml) und pastlowVitD (25-Hydroxyvitamin D < 30 ng/ml).....	29
Tabelle 8: Studienpopulation der prospektiv erhobenen Daten.....	30
Tabelle 9: Ethnische Zugehörigkeit.....	32
Tabelle 10: Blutdruckwerte der prospektiven Daten.....	33
Tabelle 11: Anzahl der Infektionen seit Geburt	33
Tabelle 12: Aktuelle OleovitD3®-Einnahme.....	34
Tabelle 13: Körperliches Befinden der Mutter.....	34
Tabelle 14: Psychisches Befinden der Mutter	34
Tabelle 15: Überblick über die Allgemeindaten der Kinder	35
Tabelle 16: Apgar 1-Werte.....	36
Tabelle 17: Apgar 5-Werte.....	36
Tabelle 18: Apgar 10-Werte.....	37
Tabelle 19: Körperliches Befinden des Kindes	37
Tabelle 20: Erkrankungen laut Patientinnenakte zum Zeitpunkt der prospektiven Datenerhebung.....	45
Tabelle 21: Daten im Zeitverlauf.....	46

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vitamin D-Regelkreis im Calcium/Phosphatstoffwechsel aus „Harrisons Innere Medizin“ von Fauci et. al.(3).....	9
Abbildung 2: Einteilung des Vitamin D-Status nach den Gruppen pastnormalVitD (25-Hydroxyvitamin D-Spiegel ≥ 30 ng/ml) und pastlowVitD (25-Hydroxyvitamin D-Status < 30 ng/ml)	25
Abbildung 3: Vitamin D-Status zum Zeitpunkt der Mutter-Kind-Pass-Untersuchung	25
Abbildung 4: Vergleich der 25-Hydroxyvitamin D-Spiegel bei den Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen in Monaten mit höherer Vitamin D-Eigenproduktion („Sommer“) und niedrigerer Vitamin D-Eigenproduktion („Winter“)	26
Abbildung 5: BMI (bei der Mutter-Kind-Pass-Untersuchung) im Vergleich bei Vitamin D-Suffizienz (pastnormalVitD) und Vitamin D-Mangel/Insuffizienz (pastlowVitD)	27
Abbildung 6: Vergleich zwischen diastolischen Blutdruckwerten bei den Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen in den Gruppen pastnormalVitD (25OHVitD ≥ 30 ng/ml) und pastlowVitD (25OHVitD < 30 ng/ml).....	28
Abbildung 7: Vergleich zwischen systolischen Blutdruckwerten bei den Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen in den Gruppen pastnormalVitD (25OHVitD ≥ 30 ng/ml) und pastlowVitD (25OHVitD < 30 ng/ml)	28
Abbildung 8: Einteilung des Vitamin D-Status nach den Gruppen currentnormalVitD (25-Hydroxyvitamin D Spiegel ≥ 30 ng/ml) und currentlowVitD (25-Hydroxyvitamin D-Status < 30 ng/ml)	31
Abbildung 9: Vitamin D-Status prospektiv	31
Abbildung 10: Haben Sie Ihrem Kind Oleovit D3® Tropfen verabreicht?	38
Abbildung 11: Haben Sie die von Dr. Ederer im Rahmen der Mutter-Kind-Pass-Untersuchung verordnete Vitamin D-Therapie befolgt?	38
Abbildung 12: Schwangerschaftskomplikationen	39
Abbildung 13: Geburtskomplikationen	40
Abbildung 14: Als wie wichtig erachten Sie Vitamin D für Ihren Körper?	40
Abbildung 15: Wissen Sie über die Aufgaben und Wirkungsweise von Vitamin D Bescheid?	41
Abbildung 16: Wussten Sie über die Wichtigkeit von Vitamin D (und die Bildung in Ihrem Körper durch Sonnenlicht) Bescheid, bevor Dr. Ederer Ihren Vitamin D-Status überprüfte?	42
Abbildung 17: Würden Sie sich als eine Person bezeichnen, die sich viel im Freien aufhält?	42

Abbildung 18: Trinken Sie frische Milch?	43
Abbildung 19: Wie viel Milch bzw. Milchprodukte nehmen Sie zu sich?.....	43
Abbildung 20: Rauchen Sie?	44
Abbildung 21: Welchen höchsten Schulabschluss haben Sie?.....	45
Abbildung 22: Darstellung der individuellen 25-Hydroxyvitamin D-Verläufe aller Patientinnen	47
Abbildung 23: Darstellung der individuellen BMI-Verläufe aller Patientinnen	47
Abbildung 24: Darstellung der individuellen systolischen Blutdruck-Verläufe aller Patientinnen	48
Abbildung 25: Darstellung der individuellen diastolischen Blutdruck-Verläufe aller Patientinnen	48

1 Einleitung

Vitamin D ist ein Hormon, das bei vielen verschiedenen Prozessen im menschlichen Körper eine bedeutende Rolle spielt. Es ist nicht nur bei der Regulation des Calcium- und Phosphat-Haushaltes wichtig (dafür war es bis vor wenigen Jahren bekannt), sondern beeinflusst unter anderem auch die Entstehung von Diabetes Mellitus Typ 1 und 2, kardiovaskulären Erkrankungen und Neoplasien(1). Viele Menschen weltweit, darunter auch häufig schwangere Frauen, leiden an Vitamin D- Mangel. Studien zeigen, dass verminderte Vitamin-D-Spiegel in der Schwangerschaft gravierende Auswirkungen auf den Fötus und das Neugeborene haben, unter anderem auf das Knochenwachstum und die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen(2). In meiner Diplomarbeit möchte ich deshalb das Thema „Vitamin D in der Schwangerschaft“ anhand von Daten aus einer allgemeinmedizinischen Praxis in der Steiermark näher behandeln. Durch retrospektiv erhobene Daten über Vitamin D-Spiegel während der Schwangerschaft und prospektiv gewonnene Daten über den aktuellen Vitamin D- Status nach der Geburt und mithilfe eines Fragebogens bezüglich Vitamin Ds, möchte ich einerseits Informationen über den Vitamin D-Status von Frauen und ihren Kindern während und nach der Schwangerschaft gewinnen und andererseits Schlüsse über das Bewusstsein der Bevölkerung zu Vitamin D und seinen Aufgaben sowie die Folgen eines Vitamin D-Mangels ziehen.

1.1 Vitamin D- Vorkommen und Metabolismus

Vitamin D [VitD] zählt nicht wie ursprünglich angenommen zu den Vitaminen, sondern ist ein Steroidhormon, das zum größten Teil (etwa 80%) vom Körper selbst synthetisiert wird. Nur ein kleiner Teil (10-20%) wird mit der Nahrung aufgenommen. VitD- haltige Produkte sind unter anderem fettreiche Fische wie Makrele, Lachs, Hering, sowie Fischöle und verschiedene Pflanzen wie z.B. Champignons oder Shiitake-Pilze (siehe Tabelle 1)(1).

Man unterscheidet zwei Formen des VitDs – VitD₂ und VitD₃. VitD₂ wird auch Ergocalciferol genannt und von Pflanzen gebildet, VitD₃ oder Cholecalciferol genannt, ist tierischen Ursprungs und auch jene Form, welche vom Körper selbst synthetisiert wird(3). In Amerika und Teilen Europas, wie Frankreich, wird VitD₂ als Supplementation verwendet. Im Großteil Europas und in Kanada wird VitD₃ supplementiert(4). In Folge

steht der Ausdruck VitD, wenn nicht näher beschrieben, sowohl für VitD₃ also auch für VitD₂.

Vitamin D-Vorkommen	Vitamin D-Gehalt
Wildlachs 100 g	~600-1000 IE VitD ₃
Gezuchteter Lachs 100 g	~100-250 IE VitD ₃
Dosenlachs 100 g	~300-600 IE VitD ₃
Dosenthunfisch 100 g	~230 IE VitD ₃
Dosenmakrele 100 g	~230 IE VitD ₃
Shiitake Pilze, frisch 100 g	~100 IE VitD ₃
Shiitake Pilze, sonnengetrocknet 100g	~1600 IE VitD ₃
Eigelb	~20 IE VitD ₃ oder VitD ₂
UVB-Strahlung	~3000 IE
(5-10Minuten direkte Sonnenlichteinstrahlung auf Arme und Beine abhängig von Tageszeit, Jahreszeit, Breitengrad und Hauttyp)	
IE steht für „Internationale Einheit“, 40 IE entsprechen 1 µg (5)	

Tabelle 1: Vitamin D-Quellen (1)

Das durch Lebensmittel aufgenommene VitD wird über Chylomikronen im lymphatischen System in den Blutkreislauf transportiert. Im Blut wird VitD zum größten Teil an das VitD-bindende Protein [VDBP] gebunden(1).

Der Hauptanteil des VitD wird vom menschlichen Körper mithilfe von Sonnenlicht synthetisiert. UVB-Strahlung wandelt 7-Dehydrocholesterol („Provitamin D₃“) in der Haut zu Prävitamin D₃ [PrävitD₃] um, welches durch hitzeabhängige Prozesse sofort zu VitD₃ isomerisiert. Überschüssiges PrävitD₃ und VitD₃ wird durch das Sonnenlicht inaktiviert, sodass es durch übermäßige Sonnenexposition nicht zu einer VitD-Intoxikation kommen kann. Das vom Körper selbst synthetisierte VitD₃ sowie die durch Nahrungsmittel aufgenommenen VitD₃ und VitD₂ gelangen über das Blut in die Leber, wo sie durch die Vitamin D-25-Hydroxylase zu 25-Hydroxyvitamin D [25OHVitD] (Calcidiol) umgewandelt werden(1, 2).

25OHVitD zirkuliert im Blut zu 80% an VDBP gebunden, nur 0,03% sind frei, der Rest liegt an Albumin gebunden vor. Die Halbwertszeit [HWZ] von 25OHVitD beträgt etwa 2-3 Wochen(3). Das zirkulierende 25OHVitD ist der Hauptmetabolit des VitD-Stoffwechsels und wird zur Messung und Bestimmung des VitD-Status herangezogen. Es kann in

Fettzellen zwischengespeichert werden, was bei adipösen Personen zum VitD-Mangel beitragen kann(1).

Faktum ist, dass VitD₃ eine höhere Affinität zu VDBP hat, den Plasmaspiegel von 25OHVitD dreimal stärker steigern kann als VitD₂ und eine längere HWZ als VitD₂ besitzt(2).

25OHVitD wird in der Niere durch das Enzym 1 α -Hydroxylase in seine biologisch aktive Form 1,25-Dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂VitD] (Calcitriol) umgewandelt(2).

Die renale Umwandlung wird vom Parathormonspiegel, Serumcalcium, Serumphosphat und dem Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 [FGF-23] gesteuert. Parathormon [PTH] und Hypophosphatämie steigern diese Aktivierung. Hohes Calcium, FGF-23 und 1,25(OH)₂VitD selbst hemmen die 1 α -Hydroxylase(3).

1,25(OH)₂VitD induziert den eigenen Abbau, indem es das Enzym 24-Hydroxylase (CYP24) stimuliert, welches sowohl 25OHVitD als auch 1,25(OH)₂VitD in eine inaktive, wasserlösliche Form (Calcitroinsäure) umwandelt, welche über Harn und Galle ausgeschieden wird. Ein Teil tritt in den enterohepatischen Kreislauf ein(1, 2, 4).

Seine Wirkung entfaltet VitD über die Bindung an spezifische VitD-Rezeptoren [VDR], welche in vielen Geweben des menschlichen Körpers vorkommen (mehr dazu im Kapitel 1.4 Wirkung von Vitamin D und Folgen des Vitamin D-Mangels)(1, 2, 4).

1.2 Vitamin D-Messung

Als Indikator des VitD-Status gilt die 25OHVitD-Konzentration(6). Bis heute wurden viele verschiedene Methoden entwickelt, um den 25OHVitD-Spiegel zu messen, aber nur einige dieser Methoden haben sich im klinischen Alltag durchgesetzt. Begonnen hat die Ära der 25OHVitD-Messung mit dem Competitive Protein Binding Assay [CPBA] von John Haddad in den siebziger Jahren(7). In diesem Assay wurde die 25OHVitD-Konzentration über das VDBP gemessen, aber die Aufbereitung der Proben war sehr mühsam und durch die aufwendige Bearbeitung ging leicht ein Anteil des 25OHVitD verloren(8). In den 1980igern entwickelten Bruce Hollis et. al. einen Radioimmunoassay [RIA], um 25OHVitD im Serum ohne Chromatographie zu quantifizieren(9), welches sein Team mit einem 1992 publizierten Verfahren mit ¹²⁵I-markierten Tracer verfeinerte(10).

Seit damals hat sich viel bei der Entwicklung neuer Messverfahren getan und heute gibt es zahlreiche kommerziell erhältliche Assays, die halb-oder vollautomatisch 25OHVitD und

neuerdings auch 1,25(OH)₂VitD analysieren. Ein Problem dabei stellt die mangelnde Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den verschiedenen Messmethoden dar. Durch die relativ große Variabilität an Ergebnissen und Anwendungsmöglichkeiten sollte je nach Labor der angewandte Assay zur 25OHVitD-Bestimmung und seine Spezifikationen angefragt werden(8, 11, 12).

1.3 Vitamin D-Spiegel

VitD kann sowohl in ng/ml (gebräuchlich in Europa) also auch in nmol/l (v.a. in Übersee verwendet) angegeben werden und wird in Studien unterschiedlich verwendet. Der Umrechnungsfaktor von ng/ml zu nmol/l ist 2,496(5).

Vitamin D-Status	25OHVitD- Spiegel
Vitamin D- Mangel	<20 ng/ml
Vitamin D- Insuffizienz	20-30 ng/ml
Vitamin D- Suffizienz	>30 ng/ml
Vitamin D- Intoxikation	>150 ng/ml

Tabelle 2: Einteilung des Vitamin D-Status anhand des 25-Hydroxyvitamin D-Spiegels(1)

1.3.1 Vitamin D-Mangel

Bezüglich der Grenzwerte des VitD-Status gibt es unterschiedliche Definitionen, die derzeit international diskutiert werden. Eine gebräuchliche Einteilung spricht von einem ausreichenden 25OHVitD-Spiegel bei 30 ng/ml (75 nmol/l) oder höher. Werte unter 20 ng/ml (50 nmol/l) gelten als VitD-Mangel, 25OHVitD-Spiegel zwischen 20-30 ng/ml (50-75 nmol/l) werden als VitD-Insuffizienz bezeichnet (siehe Tab. 2)(1).

Faktum ist, dass ein großer Teil der Bevölkerung an VitD-Mangel oder VitD-Insuffizienz leidet und dies nicht nur auf einige Länder beschränkt ist, sondern ein globales Problem darstellt(13). Es wurde etwa gezeigt, dass 30,2% der österreichischen gesunden Frauen einen 25OHVitD-Spiegel von 12 ng/ml oder weniger aufwiesen(14). Insbesondere Schwangere sind diesbezüglich untersucht worden: Eine Studie aus Deutschland veröffentlichte, dass während der Wintermonate 98% der schwangeren Frauen und während der Sommermonate 49% der Schwangeren einen 25OHVitD-Spiegel <20 ng/ml

hatten(15). Eine andere Studie aus Polen fand heraus, dass nur 30% der schwangeren Frauen einen 25OHVitD-Spiegel über 30 ng/ml hatten(16). Eine Studie aus London wiederum belegte, dass nur um die 18% der schwangeren Frauen einen adäquaten VitD-Spiegel aufwiesen. 45% hatten Werte zwischen 10-30 ng/ml und 36% litten unter einem VitD-Mangel (<10 ng/ml)(17). Eine weitere Studie über schwangere Frauen in den USA wies darauf hin, dass 29% der afroamerikanischen schwangeren Frauen und 5% der kaukasischen schwangeren Frauen einen VitD-Mangel (definiert als 25OHVitD-Werte unter 15 ng/ml) und 54% der afroamerikanischen Schwangeren und 47% der kaukasischen Schwangeren eine VitD-Insuffizienz hatten (definiert als 25OHVitD-Spiegel von 15-32 ng/ml)(18).

1.3.1.1 Ursachen

Es gibt zahlreiche mögliche Ursachen für VitD-Mangel. Die Tageszeit, Jahreszeit sowie die geographische Lage haben einen Einfluss auf die VitD-Produktion, da diese die Anzahl der auf die Erde treffenden UVB-Photonen, welche für die VitD-Produktion in der Haut notwendig sind, beeinflussen. So kann im Winter, in den frühen Morgenstunden, am späten Nachmittag und in nördlich gelegenen Gebieten wenig bzw. kein VitD vom Körper selbst produziert werden(1).

Jede Art von Sonnenschutz verhindert die Absorption von UVB-Strahlen und auch der erhöhte Anteil von Melanin in dunkler Haut vermindert die Eigenproduktion von VitD. Das ist besonders ausschlaggebend für Personen mit dunklerer Hautfarbe, wenn diese in ein Gebiet mit verminderter Sonneneinstrahlung ziehen, da sie durch die Hautpigmentierung möglicherweise nicht ausreichend VitD in der Haut produzieren können(20).

Alter ist ein weiterer entscheidender Faktor für VitD-Mangel, da im Alter die Menge von in der Haut vorhandenem 7-Dehydrocholesterol, das als Ausgangsprodukt für die VitD-Bildung gilt, sinkt(4). Eine 70 Jahre alte Person hat nur mehr etwa 25% des 7-Dehydrocholesterol-Gehaltes einer/s jungen Erwachsenen und somit eine um 75% verminderte Leistung an VitD-Produktion(21). Zusätzliche Probleme bei betagten Personen können der oft eingeschränkte Bewegungsradius mit folglich verminderter Sonnenexposition sein und das Tragen von mehrschichtiger Kleidung, die Körperstellen, welche dem UVB-Licht ausgesetzt sind, minimieren. Dazu kann uniformelle Ernährung ohne ausreichende VitD-Quellen den VitD-Mangel verstärken.

Malabsorptionsstörungen wie etwa Zystische Fibrose, Morbus [Mb.] Crohn oder Mb. Whipple, aber auch ausgedehnte Darmresektionen führen zu einer verminderten Aufnahme von VitD aus den Nahrungsmitteln(22).

Fettleibigkeit gilt als weitere Ursache für VitD-Mangel, da VitD im Fettgewebe gespeichert werden kann und so die Verfügbarkeit im Serum reduziert wird(1).

Weitere Gründe für ein vermindertes bioverfügbares VitD sind eine verminderte Synthese von 25OHVitD durch Lebererkrankungen, eine vermehrte Ausscheidung von 25OHVitD durch Nierenerkrankungen wie das nephrotische Syndrom und eine verminderte Synthese von 1,25(OH)2VitD durch chronische Nierenerkrankungen. PatientInnen mit chronischen Nierenerkrankungen können 25OHVitD in der Niere nicht in das aktive 1,25(OH)2VitD umwandeln und müssen daher sowohl mit 25OHVitD als auch direkt mit 1,25(OH)2VitD substituiert werden.

Weitere seltene Ursachen für VitD-Mangel sind angeborene Störungen wie Pseudovitamin-D-Mangel Rachitis bei Kindern, eine Mutation der renalen 25-Hydroxyvitamin D-1 α -Hydroxylase oder Vitamin D-resistente Rachitis, wo es zu einer Mutation des VDR-Gens kommt(1, 3). Eine Übersicht der Ursachen des VitD-Mangels bietet Tabelle 3.

Vitamin D-Mangel	Störung 25-Hydroxylierung
Verminderte Produktion in der Haut	
Verminderte Zufuhr	Lebererkrankung
Gesteigerter Abbau (Barbiturate, Phenytoin)	Isoniazid
Beeinträchtigung enterohepatischer Kreislauf	
Störung 1α-Hydroxylierung	Zielorganresistenz
Hypoparathyreoidismus	
Nierenversagen	VitD-Rezeptor Mutation
1 α -Hydroxylase-Mutation	Phenytoin
Onkogene Osteomalazie	
X-gebundene hyperphosphatämische Rachitis	

Tabelle 3: Ursachen von Vitamin D-Mangel (modifiziert nach(3))

1.3.2 Vitamin D-Intoxikation

Eine VitD-Intoxikation kann ab Werten von über 150 ng/ml(1) bzw. ab Werten über 200 ng/ml(23) auftreten (siehe Tab. 2). Es kommt sehr selten zu VitD-Intoxikationen, sie werden hauptsächlich durch die Einnahme von sehr hohen Dosen von VitD (>20000 IE/Tag) hervorgerufen. VitD-Intoxikationen präsentieren sich als Hypercalcämie und Hyperphosphatämie, was unter anderem zu Nephrolithiasis und Nierenversagen führen kann(23).

1.4 Wirkung von Vitamin D und Folgen des Vitamin D-Mangels

Die bekanntesten Aufgaben des VitD betreffen die gesteigerte renale Calcium-Absorption sowie die erhöhte intestinale Calcium- und Phosphat-Aufnahme. 1,25(OH)₂VitD spielt aber auch bei anderen Prozessen eine wichtige Rolle. Wie bereits erwähnt, entfaltet VitD seine Wirkung über die Bindung an den VDR. Nicht nur Knochen und Dünndarmzellen besitzen solche Rezeptoren, auch das Gehirn, die Prostata, die weibliche Brust, Dickdarmgewebe und Immunzellen haben Vitamin D-Rezeptoren und die meisten Gewebe generieren das Enzym 25-Hydroxyvitamin D-1- α -Hydroxylase, welches für die Aktivierung von 25OHVitD zuständig ist(1). Nach neuen Erkenntnissen gibt es in nahezu allen Geweben VDR und fast alle Zellen sind in der Lage 1,25(OH)₂VitD zu bilden. Daraus lässt sich erklären, das VitD in vielen Bereichen des menschlichen Körpers eine Rolle spielt(24, 25).

1.4.1 Vitamin D-Rezeptor

Der VDR ist ein nukleärer Rezeptor. Kommt es zur Aktivierung des VDR, bildet dieser ein Heterodimer mit dem Retinoid-X-Rezeptor und bindet so an Zielgene der DNA. In Folge kommt es zur Aktivierung oder Hemmung der Expression von Genen(3). Es wird angenommen, dass etwa 3% des menschlichen Genoms über VitD direkt oder indirekt reguliert werden(26).

Die Affinität von 1,25(OH)₂VitD zum VDR ist um das 1000fache höher als von anderen Metaboliten des VitD-Stoffwechsels, was dazu führt, dass diese in der Regel den Rezeptor nicht stimulieren. Allerdings ist 25OHVitD auch um den Faktor 10³ im Serum höher konzentriert als 1,25(OH)₂VitD, was einige seiner Effekte erklären könnte. Bekannt ist, dass bei stark erhöhten 25OHVitD-Werten, wie sie bei VitD-Intoxikationen auftreten,

25OHVitD 1,25(OH)₂VitD verdrängen und an den VDR binden kann, was zu Hypercalcämie führt(3).

1.4.2 Calcium/Phosphat-Haushalt und Knochenmetabolismus

Die wohl bekannteste Rolle des VitD ist seine Funktion als Regulator im Calcium/Phosphat-Haushalt. Seine Aufgabe ist es, den Calciumspiegel im Blut konstant zu halten. Niedrige Calciumspiegel führen zur Bildung von PTH, was zur Aktivierung von 25OHVitD zu 1,25(OH)₂VitD führt. Folglich steigt die intestinale Calcium- und Phosphat-Resorption. Ohne VitD können nur etwa 15% des Calciums und 60% des Phosphates aufgenommen werden, mit Hilfe von VitD steigt die Resorption von Calcium auf 30-40% und die Aufnahme von Phosphat auf 80%(1). 1,25(OH)₂VitD bindet an den VDR in Zellen des Dünndarmes, was zur vermehrten Expression von Calciumkanälen und so zur vermehrten Calciumaufnahme führt(6).

1,25(OH)₂VitD führt im Knochen zur Reifung von Osteoklasten aus Vorläuferzellen, welche für die Knochenresorption verantwortlich sind. Wird nicht genügend Calcium mit der Nahrung zugeführt, kann durch den Abbau aus dem Knochen der Calciumspiegel im Blut aufrechterhalten werden(3).

PTH führt ähnlich dem VitD ebenfalls zur Aktivierung von Osteoklasten. Bleibt dieses aufgrund von VitD-Mangel über längere Zeit erhöht, kommt es zum sekundären Hyperparathyreoidismus. Dies führt zur Demineralisierung des Knochens und folglich zu Osteopenie und Osteoporose. Durch die PTH-Wirkung wird vermehrt Phosphat über den Harn ausgeschieden. Da Phosphat als Calcium-Phosphat-Verbindung für die Mineralisation des Knochens verantwortlich ist, führen hohe Parathormonspiegel über längere Zeit zum bekannten Krankheitsbild der Osteomalazie bei Erwachsenen und zu Rachitis bei Kindern(1, 6).

Zusammengefasst kann man sagen, dass VitD-Mangel über Erhöhung des Parathormones Osteopenie, Osteoporose, Osteomalazie bei Erwachsenen und Rachitis bei Kindern auslösen kann(1, 6). Das Krankheitsbild der Rachitis ist klinisch gekennzeichnet durch den sogenannten „Rachitischen Rosenkranz“ (Aufreibungen im Bereich der metaphysären Wachstumszonen), Skelettveränderungen im Bereich des Schädels (Kraniotables, Caput quadratum), der Wirbelsäule (Kyphoskoliose), des Thorax (Kielbrust, Pectus carinatum), des Becken (Kartenherzbecken) und der Röhrenknochen(3) und röntgenologische Zeichen

wie axiale Verbreiterung der Epiphysen, besenreiserartiger Übergang der Metaphyse in die Epiphyse und Auftreibungen im Bereich der metaphysären Knochen-Knorpel-Grenze(27).

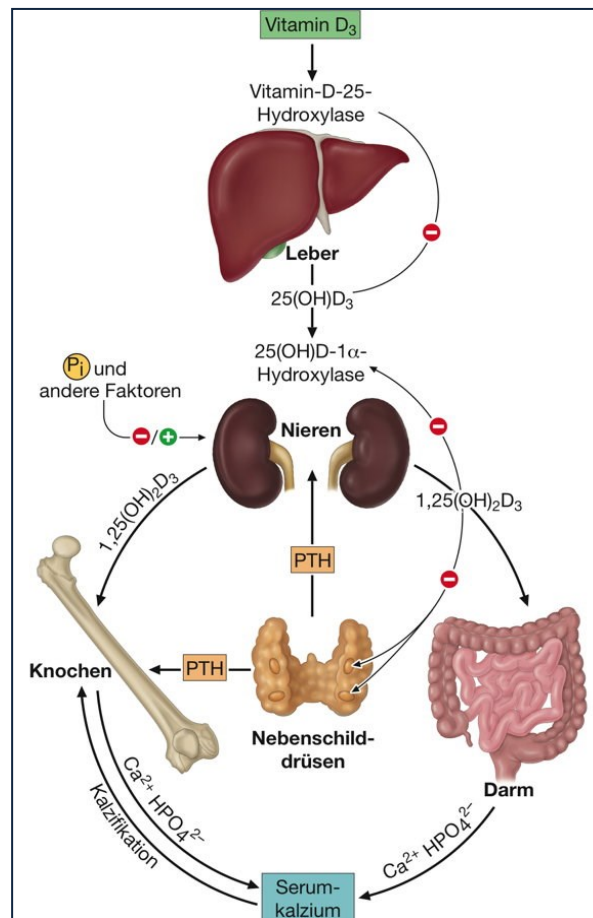


Abbildung 1: Vitamin D-Regelkreis im Calcium/Phosphatstoffwechsel aus „Harrisons Innere Medizin“ von Fauci et. al.(3)

1.4.3 Muskelsystem

Personen, welche an VitD-Mangel leiden, weisen eine verminderte Muskelkraft auf. Daher wird unter anderem angenommen, dass VitD für die normale Funktion des Muskels benötigt wird(6). Forschungen in diesem Gebiet haben schon 1985 gezeigt, dass Muskelzellen, ähnlich der Zellen im Dünndarm und Knochen einen VDR besitzen und 1,25(OH)2VitD unter anderem zur Differenzierung der Muskelzellen benötigen(28). Die Bindung an den VDR der Muskelzelle führt ebenfalls zur gesteigerten Proteinsynthese, Muskelzellwachstum und verbesserten Funktion der Muskelzellen(29).

Die durch VitD-Mangel verursachte Muskelschwäche kann Ursache für eine erhöhte Sturzneigung sein. Verbunden mit der Demineralisierung des Knochens führt das zu einer vermehrten Anzahl von Knochenbrüchen bei VitD-Mangel. Eine Meta-Analyse von fünf randomisiert-kontrollierten Studien zeigte, dass eine VitD-Substitution das Risiko von Stürzen im höheren Alter um 22% im Vergleich zu Calcium und Placebo senkt. Die optimale Dosis der VitD-Supplementation in Kombination mit Calcium geht aus dieser Meta-Analyse nicht hervor, doch zeigte sich, dass bei einer Supplementation von 400 IE VitD das Frakturrisiko nicht gesenkt wurde, bei der Einnahme von 700-800 IE das Risiko von Knochenbrüchen aufgrund verringerter Sturzneigung gesenkt werden konnte(30).

1.4.4 Immunsystem

VitD spielt auch eine wichtige Rolle für das Immunsystem. Makrophagen und Monozyten werden zum Beispiel durch das Mycobakterium Tuberculosis [*M. tuberculosis*] oder andere infektiöse Erreger über Toll-like Rezeptoren [TLR] aktiviert. Dabei kommt es sowohl zur vermehrten Bildung von VDR als auch zur Stimulation der 25-Hydroxyvitamin D-1 α -Hydroxylase, welche 25OHVitD in seine aktive Form 1,25(OH) $_2$ VitD umwandelt. 1,25(OH) $_2$ VitD steigert in Folge die Bildung von Cathelicidin. Dieses Peptid ist Teil der angeborenen Immunantwort und mitbeteiligt an der Zerstörung von infektiösen Erregern wie das *M. tuberculosis*(31). Ein weiterer immunmodulierender Effekt des VitD wird über Lymphozyten geregelt. Das von den Makrophagen und Monozyten produzierte 1,25(OH) $_2$ VitD wirkt auf T-Lymphozyten, welche die Zytokinproduktion regulieren, und B-Lymphozyten, welche die Immunglobulinproduktion beeinflussen(1). 1,25(OH) $_2$ VitD verhindert auf der einen Seite die Vermehrung von T-Helferzellen, auf der anderen Seite stimuliert es die Proliferation von immunsuppressiven Regulator-T-Zellen. B-Lymphozyten werde durch VitD an der Vermehrung und Immunglobulinbildung gehindert. Diese Fakten könnten erklären, warum VitD-Mangel bei der Entwicklung von Autoimmunerkrankungen und bei der Entstehung von Krebs eine Rolle spielt(5).

1.4.5 Insulinhaushalt

VitD hat auch einen Effekt auf den Glukose- bzw. auf den Insulinhaushalt und spielt somit bei der Entstehung von Diabetes Mellitus Typ 2 [DM2] eine nicht zu vernachlässigende Rolle. Es wurde gezeigt, dass VitD einen positiven Effekt auf die β -Zell-Funktion des

Pankreas aufweist und eine positive Korrelation zur Insulinsensitivität besitzt. Personen mit VitD-Mangel zeigten eine gesteigerte Insulinresistenz und verminderte Insulinproduktion(32). Ursache dafür könnte einerseits die direkte Bindung des 1,25(OH)₂VitD an den VitD-Rezeptor der β -Zellen sein, andererseits besitzen β -Zellen eine 1 α -Hydroxylase und können somit 25OHVitD selbst aktivieren. Indirekt wird die Insulinsekretion und auch die Insulinsensitivität der Zellen, welche calciumabhängige Prozesse sind, durch VitD reguliert, da dieses Einfluss auf das extrazelluläre Calcium und den Calciumeinstrom hat. Weiters ist DM2 assoziiert mit systemischer Entzündung, welche ebenfalls durch VitD beeinflussbar sein könnte(33).

Es gibt Hinweise dafür, dass VitD nicht nur bei DM2 eine wichtige Rolle spielt, sondern auch bei der Entstehung von Diabetes Mellitus Typ 1 [DM1] von Bedeutung ist. Kinder, die im ersten Lebensjahr eine VitD-Supplementation erhielten, entwickelten weniger oft DM1 als Kinder ohne Supplementation. Bei Kindern, die regelmäßig VitD in der empfohlenen Dosis während des ersten Lebensjahres einnahmen, reduzierte sich das Risiko, DM1 zu entwickeln, um 80% im Vergleich zu Kindern die weniger als die empfohlene Dosis an VitD zu sich nahmen(34).

1.4.6 Krebsentstehung

Faktum ist, dass Personen, welche in höheren Breitengraden leben, eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, an Hodgkin Lymphom, Colon-, Pankreas-, Prostata-, Ovarial-, Brustkrebs und anderen Karzinomen zu erkranken, und auch im Vergleich zu Personen, die weiter südlich wohnen, eher an den obengenannten Erkrankungen versterben. Eine mögliche Ursache dieser Assoziation könnte sein, dass VitD auch lokal über die Regulation von diversen Genen die Proliferation von Zellen kontrolliert, die Angiogenese inhibiert und Differenzierung und Apoptose induziert. Da 1,25(OH)₂VitD selbst das Enzym aktiviert, welches zu seinem Abbau führt, wirkt es lokal in den betreffenden Geweben, in dem es aktiviert wurde, und hat keine Auswirkung auf den systemischen Calcium-Haushalt und VitD-Spiegel(1).

Assoziationsstudien zeigten, dass bei 25OHVitD-Serumwerten <20 ng/ml das Risiko von Colon-, Prostata- und Brustkrebs stieg und die Mortalität erhöht wurde(1). Eine prospektive Studie von Edward Giovannucci et al. wies darauf hin, dass ein Anstieg des 25OHVitD-Spiegels um 10 ng/ml das Risiko, an Krebs zu erkranken, um 17% senkte und die Mortalität von Krebs im Allgemeinen um 29% verminderte. Die Mortalität von Krebs

im Gastrointestinaltrakt sank dabei sogar um 45%. Die Studie ergab einen statistisch signifikanten indirekt proportionalen Zusammenhang von 25OHVitD-Werten mit colorektalen Karzinomen, Pankreaskarzinom, Ösophaguskarzinom, Mund- und Pharynxkarzinomen(35).

Weitere Assoziationsstudien u.a. über colorektale Karzinome in Europa zeigten, dass 25OHVitD-Werte <20 ng/ml mit einem erhöhten Risiko an colorektalen Karzinomen einhergingen und 25OHVitD-Werte >30 ng/ml mit einem niedrigeren Risiko verbunden waren als 25OH-Spiegel zwischen 20-30 ng/ml(36). U.a. waren 25OHVitD-Werte indirekt proportional zum Brustkrebsrisiko und Plasmaspiegel über 40 ng/ml mit einer 44%igen Reduktion des Brustkrebsrisikos assoziiert(37).

1.4.7 Weitere Funktionen und mögliche Auswirkungen des Vitamin D-Mangels

VitD hat noch einige weitere interessante Funktionen, welche ich hier erwähnen möchte. Dazu zählt unter anderem die Auswirkung auf das Kardiovaskuläre System. So wurde festgestellt, dass der systolische und diastolische Blutdruck bei PatientInnen mit essentieller Hypertonie durch Bestrahlung mit UVB-Strahlen über 6 Wochen deutlich sank. Der 25OHVitD-Spiegel ist in dieser Zeit um 162% angestiegen(38).

Einen weiteren Zusammenhang gibt es mit Multipler Sklerose. Eine Studie von Munger et al. ist nur eine von vielen, welche sich damit auseinandersetzte und feststellte, dass das Risiko an Multipler Sklerose mit dem Anstieg des 25OHVitD-Spiegel sank. Bei weißen Frauen und Männern sank das Risiko um 41% pro 20 ng/ml 25OHVitD-Anstieg(39).

Ähnliche Zusammenhänge zeigten sich bei der Entstehung von Rheumatoider Arthritis. VitD-Mangel wird ebenfalls mit steigender Zahl von Schizophrenie und Depression und verminderter Lungenfunktion assoziiert(1).

1.5 Vitamin D und Fertilität der Frau

Es gibt Hinweise darauf, dass VitD die Fertilität der Frau auf unterschiedliche Weise beeinflusst. Man fand VDR-Expression u.a. in den Ovarien, in der Plazenta, in der Hypophyse und im Endometrium. 1,25(OH)₂VitD führt zu einer vermehrten Produktion von Progesteron, Östradiol, Östron und Östrogene. Es wird angenommen, dass 1,25(OH)₂VitD u.a. die Expression und Sekretion des humanen Choriongonadotropin

[HCG] beeinflusst, die plazentare Sexualhormonproduktion stimuliert und die Expression des humanen Plazenta Laktogen [HPL] steigert(40).

In einer Tierstudie konnte gezeigt werden, dass VitD-Mangel das Risiko für Schwangerschaftskomplikationen steigert und die Befruchtungswahrscheinlichkeit reduziert(41).

Es gibt Zusammenhänge zwischen VitD und dem Polyzystischen Ovar-Syndrom und der Endometriose. VitD-Supplementation scheint sich positiv auf diese Erkrankungen auszuwirken. Ebenfalls gibt es Assoziationen zwischen VitD und In-Vitro-Fertilisation [IVF], doch sind die Ergebnisse inhomogen(24, 40). Es sind weitere Studien notwendig, um genaue Abläufe zu sichern.

1.6 Vitamin D und Schwangerschaft

Da es Hinweise gibt, dass VitD in der Schwangerschaft [SS] eine nicht zu vernachlässigende Rolle spielt und der VitD- und Calcium- Regelkreis während der Schwangerschaft verändert abläuft, möchte ich auf die Rolle des VitD in der SS und auf die Auswirkungen des VitD-Mangels auf Mutter und Kind in der Schwangerschaft eingehen.

Calcium ist ein wichtiger Faktor für das Knochenwachstum des Kindes. Um den gesteigerten Calciumbedarf der Mutter zu decken, kommt es in der Schwangerschaft zu einer Entkoppelung des PTH-Metabolismus vom VitD-Regelkreis. Die intestinale Calciumaufnahme und der 1,25(OH)₂VitD-Spiegel steigen in der SS signifikant an, ohne dass es zur Zunahme von PTH oder Veränderungen im 25OHVitD-Status kommt(42). Es wurde gezeigt, dass die intestinale Calciumaufnahme nicht nur eine Folge des gesteigerten 1,25(OH)₂VitD ist, da dies schon auftritt, bevor die Werte von 1,25(OH)₂VitD ansteigen. Tierstudien weisen darauf hin, dass Prolaktin und das Plazenta-Laktogen die Calciumaufnahme unabhängig von 1,25(OH)₂VitD steigern können(43). Die Plazenta und fetale Nebenschilddrüse bilden das sogenannte PTH-related Peptide [PTHrP], welches für die Synthese des aktiven 1,25(OH)₂VitDs in der Plazenta verantwortlich ist. Man nimmt an, dass Calcitonin und Osteoprotegerin, die in der SS ebenso ansteigen, protektiv auf den Knochenstoffwechsel der Mutter wirken, die Demineralisierung des Knochens über Hemmung der Osteoklasten regulieren und damit vor dem Knochenabbau schützen(42).

Allerdings gibt es auch zahlreiche Fälle einer schweren Schwangerschaftsosteoporose, die eine hohe Dunkelziffer haben dürften(44).

Muttermilch ist reich an Calcium und in der Stillzeit müssen daher von der Mutter weiterhin gesteigerte Calciummengen zur Verfügung gestellt werden. In dieser Zeit sind die Prolaktinspiegel u.a. durch den Saugreiz des Babys erhöht. Dies führt nicht nur zu niedrigen Östrogenspiegeln und einer PTH-Unterdrückung, sondern auch zum PTHrP-Anstieg und folglich zur gesteigerter Calciumresorption aus dem Knochen und Reabsorption aus dem Harn(42, 43).

1.6.1 Vitamin D-Wirkung auf Frauen in und nach der Schwangerschaft

Frauen, die in der Frühschwangerschaft einen VitD-Mangel aufweisen, haben ein höheres Risiko, an Präeklampsie zu erkranken. Schwangere mit einem 25OHVitD-Wert unter 20 ng/ml wiesen ein doppelt so hohes Risiko für Präeklampsie auf als Frauen in der Kontrollgruppe(18). Eine weitere Studie von Arthur Baker et al. untersuchte den 25OHVitD-Spiegel von schwangeren Frauen zwischen der 15. und 20. Schwangerschaftswoche [SSW]. Frauen, welche eine schwere Präeklampsie entwickelten, hatten einen im Durchschnitt um 25% niedrigeren 25OHVitD-Spiegel als Frauen in der Kontrollgruppe. Je niedriger der 25OHVitD-Spiegel war, desto höher war das Risiko, eine schwere Präeklampsie zu entwickeln. Keine der Frauen mit Werten >54 ng/ml erkrankte an einer schweren Präeklampsie(45). Eine 2013 erschienene Metaanalyse fand heraus, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen VitD-Werten ≤ 20 ng/ml und der Entwicklung von Präeklampsie gab, aber keinen signifikanten Zusammenhang bei einem Cut-Off von $\leq 15,2$ ng/ml(45).

VitD beeinflusst auch den Glukosehaushalt in der Schwangerschaft. Cuilin Zhang et al. wiesen auf den Zusammenhang von VitD-Mangel und Schwangerschaftsdiabetes (Gestationsdiabetes [GDM]) hin. Schwangere Frauen mit VitD-Mangel wiesen ein signifikant erhöhtes Risiko auf, an GDM zu erkranken. Frauen mit GDM hatten um 20% niedrigere 25OHVitD-Spiegel als Frauen ohne GDM. 33% der Schwangeren mit GDM hatten 25OHVitD-Spiegel <20 ng/ml. Im Vergleich dazu hatten nur 14% der Schwangeren ohne GDM 25OHVitD-Spiegel <20 ng/ml(46).

Eine weitere Assoziation des VitD-Mangels spiegelt sich in einer erhöhten Anzahl der Kaiserschnitte wider. Eine Studie von Anne Merewood et al. im Jahr 2009 zeigte, dass Frauen mit einem 25OHVitD-Spiegel <15 ng/ml eine 4-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit eines primären Kaiserschnittes aufwiesen im Vergleich zu Frauen mit normalem 25OHVitD-Wert. Frauen, die eine Geburt mit Kaiserschnitt hatten, zeigten signifikant niedrigere 25OHVitD-Spiegel als Frauen, welche ihr Kind durch eine vaginale Geburt auf die Welt brachten(47). Ursachen dafür könnten u.a. die verminderte Muskelkraft durch VitD-Mangel oder das durch Rachitis verformte Becken sein(47).

1.6.2 Auswirkung des Vitamin D-Mangels auf den Fötus und Neugeborenen

Studien zeigten, dass die 25OHVitD-Spiegel des Fötus und neugeborenen Kindes mit dem 25OHVitD-Spiegel der Mutter korrelierten. Hatte die Mutter einen 25OHVitD-Mangel, wies auch ihr Kind verminderte 25OHVitD-Werte auf(5). Das spielt nicht nur während der Schwangerschaft eine wichtige Rolle, sondern auch während der Stillzeit, wenn das Baby allein durch Muttermilch genährt wird, da diese wenig VitD enthält(42). Nabelschnurblutmessungen von 25OHVitD von gesunden Neugeborenen haben ergeben, dass 4% der Neugeborenen 25OHVitD-Spiegel <10 ng/ml, 23% Werte <20 ng/ml, 27% Spiegel zwischen 20-30 ng/ml und nur 46% 25OHVitD-Werte ≥ 30 ng/ml aufwiesen(48). Studien bezüglich der Auswirkungen von niedrigem VitD-Spiegel in der SS auf den Fötus und Neugeborenen zeigten sehr unterschiedliche Ergebnisse. Wie bereits geschildert, gibt es Hinweise, dass VitD nicht nur am Knochenmetabolismus beteiligt ist, sondern auch die Entwicklung des Immunsystems, des Pankreas, des muskuloskelettalen, kardiovaskulären sowie des nervalen Systems beeinflusst und VitD-Mangel zu Krämpfen bei Neugeborenen aufgrund von Hypocalcämie führen kann. (2, 5, 37, 49) Weitere Studien sind vonnöten, um diese Zusammenhänge zu sichern.

1.6.2.1 Frühgeburt, Geburtsgewicht, postnatales Wachstum

Es wurde in mehreren Studien nachgewiesen, dass zwischen niedrigem VitD-Spiegel und Frühgeburt (=Geburt vor der 37. SSW) eine Verbindung besteht(2), doch eine 2012 erschienene Studie konnte keinen Rückschluss von niedrigem 25OHVitD auf erhöhte Frühgeburtenrate ziehen(50).

Auch der Zusammenhang von VitD und Geburtsgewicht, Geburtsgröße und postnatalem Wachstum wird in Studien kontrovers diskutiert. Bodnar et al. fanden keinen direkt proportionalen Zusammenhang zwischen VitD-Status und Small-for-Gestational-Age-Kindern ([SGA] – definiert als Kinder mit Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile) von weißen Frauen. 25OHVitD-Werte zwischen 24-32 ng/ml wiesen das geringste Risiko auf, niedrigere oder höhere Werte zeigten im Vergleich einen Risikoanstieg(51). Eine andere Studie belegte, dass eine Zunahme von 1 µg VitD in der Nahrung das Geburtsgewicht um 11 g steigerte(52). Gale et al. stellten fest, dass es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen 25OHVitD-Spiegel in der Spätschwangerschaft und der Größe des Kindes bei der Geburt oder mit neun Monaten gab. Der Kopfumfang von Kindern von Müttern mit niedrigen 25OHVitD-Werten war mit neun Jahren jedoch signifikant kleiner(53).

Eine weitere Studie zeigte, dass der Knochenmineralgehalt („Bone Mineral Content“ [BMC]) der Tibia höher und die gemessene Knochenfläche („Cross Sectional Area“ [CSA]) der Knochen bei Neugeborenen von Müttern über dem angenommenen Referenzwert von 17 ng/ml größer war. Ein Unterschied bezüglich Knochendichte (Bone Mineral Density [BMD]) wurde nicht festgestellt(54).

1.6.2.2 Immunsystem

Wie bereits erwähnt, spielt VitD eine Rolle sowohl im angeborenen als auch im erworbenen Immunsystem und man geht davon aus, dass der Grundstein dazu schon während der Schwangerschaft gelegt wird (1, 5, 31). Studien deuten darauf hin, dass VitD-Mangel bei Kindern assoziiert ist mit immunologisch vermittelten Erkrankungen wie Diabetes Mellitus Typ 1, Multipler Sklerose, Allergien, Tuberkulose und gehäuften Pneumonien(2).

Sorensen et al. stellten in einer Studie fest, dass es eine Assoziation zwischen 25OHVitD-Spiegel in der SS und der Entstehung von DM1 in den ersten 15 Jahren des Kindes gibt. Kinder von Frauen mit niedrigeren 25OHVitD-Spiegeln neigten eher dazu, an DM1 zu erkranken als Kinder von Frauen mit höheren 25OHVitD-Spiegeln(55). Über welchen Mechanismus VitD-Mangel Einfluss auf die Zerstörung der β -Zellen im Pankreas nimmt, konnte bis jetzt nicht im Detail nachgewiesen werden, doch lassen zahlreiche Studien auf einen Zusammenhang schließen. Eine schon unter Kapitel 1.4.5. beschriebene Studie zeigte, dass das Risiko, an DM1 zu erkranken bei Kindern, welche im ersten Lebensjahr

regelmäßig VitD-Supplementationen erhielten, deutlich geringer war im Vergleich zu Kindern, die unregelmäßig oder in zu geringer Dosis VitD zu sich nahmen(34). Diverse Studien über VitD-haltige Nahrungs- und Nahrungsergänzungsmittel betonen den Zusammenhang zwischen zu geringen Mengen an VitD-Aufnahme während der Schwangerschaft und der Entstehung von autoimmunen Reaktionen gegenüber β -Zellen im Pankreas und der Entstehung von DM1. Eine finnische Studie konnte jedoch keine Verbindung zwischen VitD-Aufnahme in der SS und Autoimmunität gegen β -Zellen oder klinischem DM1 herstellen(56).

Man nimmt ebenfalls an, dass VitD eine Rolle bei der Lungenentwicklung, Lungenreifung und Surfactantproduktion spielt und VitD-Mangel assoziiert ist mit diversen Erkrankungen, die den Respirationstrakt betreffen, wie z.B. Asthma(48, 57).

1.6.2.3 Kontroversen zu Vitamin D

Faktum ist, dass VitD während der Schwangerschaft an verschiedenen Prozessen in der Entwicklung des Fötus beteiligt ist. Dies ist ein Thema, an dem zurzeit in großem Ausmaß geforscht wird. Die Studienergebnisse zeigen alle, dass VitD-Mangel ein weit verbreitetes Phänomen ist, über die genauen Auswirkungen des VitD-Mangels ist man sich aber nicht ganz einig(2, 5). Grund dafür sind unter anderem fehlende Langzeit- und Interventionsstudien. Hat VitD-Mangel in der SS eine Auswirkung auf das Frakturrisiko des Kindes im hohen Alter? Beeinflusst VitD-Mangel in der SS chronische Erkrankungen des Kindes im Erwachsenenalter? Können die Ergebnisse von zahlreichen Tierstudien bezüglich der Funktionsweise von VitD überhaupt auf den Menschen übertragen werden? Die meisten Studien ziehen Schlüsse aus der Assoziation von niedrigen 25OHVitD-Spiegel auf das vermehrte Auftreten von bestimmten Erkrankungen. Oft ist die Funktionsweise des VitD in diesem Gebiet aber noch nicht genau bekannt und der Zusammenhang zu hinterfragen.

1.7 Prävention und Behandlung mit Vitamin D

Darüber, dass es wichtig ist, VitD-Mangel durch VitD-Supplementation vorzubeugen oder zu behandeln, ist man sich in Fachkreisen einig. Über die Frage, welche Menge an VitD

supplementiert werden soll, gibt es noch keine einheitliche Meinung. Fast jedes Land hat seine eigenen Richtlinien. Da der Bedarf an VitD je nach Alter, Hautfarbe, Sonnenexposition, Breitengrad und Erkrankung sehr unterschiedlich ist, muss über die Therapie derzeit individuell entschieden werden. Der optimale VitD-Spiegel ist je nach gewünschtem Erfolg, wie etwa der Senkung des Frakturrisikos oder einem ausreichenden Gehalt in der Muttermilch, unterschiedlich zu definieren(1). Ein Review der Cochrane Collaboration stellte fest, dass es keine ausreichenden Daten über VitD-Supplementierung in der SS gibt. Es zeigte sich zwar, dass sich der 25OHVitD-Spiegel bei VitD-Supplementation verbesserte, die klinische Signifikanz ist jedoch nicht eindeutig bewiesen(2).

Eine Liste über die empfohlene Menge und Tageshöchstdosis der VitD-Supplementation je nach Alter nach den Richtlinien des Institute of Medicine (IOM) von 2010 finden Sie in Tabelle 4.

In Amerika wird VitD₂ supplementiert, in Österreich wird hauptsächlich VitD₃ als Supplementation verwendet, da VitD₃ effektiver ist als VitD₂ u.a. bei der Steigerung des Plasmaspiegels von 25OHVitD(2). Chronisch nierenkranke Personen können 25OHVitD nicht in das aktive 1,25(OH)₂VitD umwandeln, daher werden diese Personen neben VitD₃ auch direkt mit 1,25(OH)₂VitD behandelt. Als nicht medikamentöse Maßnahme zur Hebung des VitD-Spiegels ist natürlich die Aktivität im Freien mit (in)direkter Sonnenexposition von entscheidender Bedeutung(1).

Vitamin D-Supplementation – Referenzwerte

	Empfohlene Tagesdosis (IE/Tag)	Empfohlene Tageshöchstmenge (IE/Tag)
1-3 Jahre	600	2500
4-8 Jahre	600	3000
9-70 Jahre	600	4000
>70 Jahre	800	4000
Schwangere/stillende Frauen	600	4000

Tabelle 4: Referenzwerte der Vitamin D-Supplementation nach den Richtlinien des Institute of Medicine (modifiziert nach(58))

1.7.1 Potentielle Vorteile und Wirkungen bei nichtschwangeren Personen

Studien legen dar, dass die Supplementierung von VitD in Kombination mit Calcium das Frakturrisiko senkt(1). Eine Metaanalyse von 13 randomisierten klinischen Studien über

das Frakturrisiko von älteren Personen kam zu dem Ergebnis, dass die Einnahme von 400 IE VitD pro Tag einen geringen Effekt auf das Frakturrisiko zeigt. Die Supplementation von 700 IE bzw. 800 IE reduzierte jedoch das Hüftfrakturrisiko um 26% und das Risiko von nicht-vertebralen Knochenbrüchen um 23% im Vergleich zu Placebo oder alleiniger Calciumeinnahme. Studien, in denen 25OHVitD-Mittelwerte von ~40 ng/ml erreicht wurden, zeigten die effektivste Frakturreduktion. Diese Werte wurden bei Ausgangswerten von 25OHVitD von 17,6-30,8 ng/ml durch die Einnahme von 700-800 IE pro Tag erreicht. Bei niedrigeren Ausgangswerten dürften höhere Dosierungen vonnöten sein, um den gewünschten Plasmaspiegel zu erreichen (29).

VitD hat auch Einfluss auf die Muskelkraft. Daten über die Kraft der unteren Extremität geben Hinweise darauf, dass 25OHVitD-Konzentrationen ≥ 16 ng/ml eindeutig zu besseren Ergebnissen führten. Werte von 36-40 ng/ml zeigten die besten Ergebnisse(29).

Wie bereits erwähnt, spielt VitD auch eine Rolle bei der Krebsentstehung. Studien über VitD und colorektale Karzinome weisen auf einen Zusammenhang von niedrigen VitD-Konzentrationen und erhöhtem Risiko hin und zeigten bei einer Intervention eine Reduktion des Risikos durch VitD-Supplementation. Dabei spielte nicht nur die Dosis eine Rolle, sondern auch die VitD-Einnahmedauer. Die Nurses' Health Study stellte fest, dass nur regelmäßige VitD-Dosen >550 IE/Tag über mehr als 10 Jahre zu einer signifikanten Reduktion des colorektalen Karzinoms führten(29).

Weitere potentielle Vorteile der VitD-Supplementation sind die Senkung des Risikos für Diabetes Mellitus Typ 1 und 2, Multiple Sklerose und Rheumatische Arthritis. Es gibt auch Hinweise darauf, dass das Risiko für Bluthochdruck und andere kardiovaskulären Erkrankungen gesenkt werden kann(1).

1.7.2 Potentielle Vorteile und Wirkungen von Vitamin D bei schwangeren und stillenden Frauen und ihren Kindern

Bruce Hollis et al. zeigten in einer rezenten Studie, dass bei einer Substitution von wie bis dahin empfohlenen 400 IE/Tag zum Zeitpunkt der Geburt nur 50% der Frauen einen 25OHVitD-Spiegel von mindestens 32 ng/ml aufwiesen, in der Gruppe, die 2000 IE/Tag erhielt, 70,8% den gewünschten Wert erreichten und bei einer Supplementation von 4000 IE/Tag 82% der Frauen einen Vitamin D-Wert im optimalen Bereich hatten. Weiters wurde festgestellt, dass höhere maternale 25OHVitD-Spiegel mit höheren neonatalen 25OHVitD-Spiegeln korrelieren(49). Es ist auch wichtig zu bedenken, dass Muttermilch

wenig VitD enthält. Ist der VitD-Spiegel der stillenden Mutter insuffizient oder weist diese einen VitD-Mangel auf, so bekommt das Kind sehr wenig VitD. Es wurde gezeigt, dass, wenn stillende Mütter 4000 IE/Tag einnahmen, für das Kind ausreichend VitD in der Muttermilch vorhanden war(59).

Eine 2012 erschienene Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration stellte diverse Parameter bei Kindern von Frauen, welche während der Schwangerschaft VitD-Supplementation oder VitD-Supplementation und Calcium erhalten haben, den von Kindern von Frauen ohne Supplementation gegenüber. Man fand keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Körpergröße bei der Geburt, Geburtsgewicht, Inzidenz von Totgeburten, neonataler Sterblichkeit und Präeklampsie. Die Inzidenz von Small-for-date-Kindern schien bei Supplementation leicht zu sinken, doch blieb die statistische Signifikanz grenzwertig. Dabei ist zu hinterfragen, ob die Mütter eine ausreichende Menge an VitD verordnet bekommen haben bzw. die Compliance der Patientinnen gegeben war. Kinder von Müttern mit VitD-Supplementation hatten einen größeren Kopfumfang und im Vergleich höhere 25OHVitD-Spiegel. Im Allgemeinen stellte sich heraus, dass es nur wenige aussagekräftige Studien gab, um eine klare Informationen zu gewinnen(2).

1.7.3 Potentielle Nachteile und Limitationen von Vitamin D

Eine VitD-Intoxikation kommt sehr selten vor, äußert sich u.a. durch Hypercalcämie, Hypercalciurie und Nephrolithiasis und wird durch exzessive VitD-Einnahme verursacht(23). Tierstudien geben Hinweise darauf, dass VitD teratogen sein könnte, dies konnte aber in menschlichen Studien nicht verifiziert werden. Hat die Mutter VitD-Werte im Normbereich, ist es unwahrscheinlich, dass das Kind an einer VitD-Intoxikation leidet(2).

Hollis et al. konnten in einer Studie über VitD-Supplementation in der SS keine Nebenwirkungen oder Anzeichen einer VitD-Intoxikation feststellen, egal ob 400 IE, 2000 IE oder 4000 IE VitD pro Tag eingenommen wurden(49). Eine andere Studie von Gale et al. zeigte auf, dass Kinder von Müttern mit höheren 25OHVitD-Spiegel im Vergleich zu Kindern von Müttern mit niedrigeren 25OHVitD-Spiegeln an gesundheitlichen Nachteilen litten. Sie entwickelten eher atopische Ekzeme und hatten bis zu einem Alter von neun Jahren eher Asthma in der Krankengeschichte aufzuweisen. Die Hinweise waren aber grenzwertig signifikant und bedürfen weiterer Abklärung(53).

Im Großen und Ganzen kann man sagen, dass die VitD-Supplementation eine sehr sichere und einfache Methode ist, um den VitD-Spiegel zu heben und dass nach heutigem Wissenstand bei nicht übermäßiger Einnahme keine Schädigungen für Mutter und Kind zu erwarten sind.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Es wurden retrospektiv Serum-25OHVitD-Werte und Daten von Patientinnen mit Mutter-Kind-Pass-Untersuchung in der Ordination für Allgemeinmedizin von Dr. Ederer in Weiz erhoben und prospektiv Fragebögen und Serum- und Harn-25OHVitD-Werte der Mütter und Harn-25OHVitD-Werte der Kinder untersucht. Die Studie wurde seitens der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz mit der EK-Nummer 24-462 ex 11/12 genehmigt.

2.1.1. Retrospektiver Studienteil

Von 58 Patientinnen, welche zwischen 2009 und 2012 bei der allgemeinmedizinischen Mutter-Kind-Pass Untersuchung in der 16-20.SSW bei Dr. Ederer in Weiz waren, wurde der Serum-25OHVitD-Wert untersucht. Bei Werten unter 30 ng/ml wurde ihnen empfohlen, wöchentlich 35 Tropfen Oleovit D3® einzunehmen. Die Patientinnen wurden unabhängig von Alter, Parität und Erkrankungen in die Studie aufgenommen.

Von diesen 58 Patientinnen wurde die Dokumentation der Ordination von Dr. Ederer im Zeitraum von zwei Jahren vor der Mutter-Kind-Pass-Untersuchung bezüglich diagnostizierten Infektionen mit und ohne Antibiotikagabe, Hypercholesterinämie/Hyperlipidämie, Adipositas, Schlafstörungen, Allergien, Depression und Autoimmunerkrankungen untersucht. Es wurden ebenfalls Daten wie Blutdruck, Gewicht und Größe zum Zeitpunkt der 25OHVitD-Bestimmung ausgewertet.

2.1.2 Prospektiver Studienteil

Prospektiv wurden die 58 Patientinnen, bei denen im Rahmen der Mutter-Kind-Pass-Untersuchung der 25OHVitD-Spiegel gemessen wurde, kontaktiert und zur Nachkontrolle in die Ordination von Dr. Ederer gebeten. Es wurde erneut Blut zur 25OHVitD-Bestimmung abgenommen. Die 25OHVitD-Messung wurde im Labor für Endokrinologie und Stoffwechsel der Universitätsklinik Graz mittels eines Chemilumineszenzverfahrens automatisiert durchgeführt. Zusätzlich füllten die Patientinnen einen Fragebogen bezüglich allgemeiner Gesundheitsdaten von Mutter und Kind aus (siehe Anhang).

Es wurden ebenfalls Harnproben der Patientinnen und deren Kindern bei dieser Kontrolle gewonnen und 25OHVitD gemessen. Mit der 25OHVitD-Messung im Harn sollte eine schmerz- und komplikationslose Methode für Babys erprobt werden. Mangels Teilnahme konnte diesbezüglich kein verwertbares Ergebnis erzielt werden und es wird in dieser Diplomarbeit nicht weiter darauf eingegangen.

2.2 Statistische Auswertung

Die statistischen Berechnungen wurden mittels SPSS 20 (SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt. Die Hauptzielgrößen (25OHVitD-Werte retrospektiv zur Zeit der Mutter-Kind-Pass-Untersuchung und prospektiv) wurden mittels deskriptiver Statistik analysiert und in Gruppen eingeteilt.

Retrospektive Daten:

„pastnormalVitD“: normale 25OHVitD-Werte (≥ 30 ng/ml) zur Zeit der MKP-Untersuchung

„pastlowVitD“: erniedrigte 25OHVitD-Werte (< 30 ng/ml) zur Zeit der MKP-Untersuchung

Prospektive Daten

„currentnormalVitD“: normale 25OHVitD-Werte (≥ 30 ng/ml) in der prospektiven Studie

„currentlowVitD“: erniedrigte 25OHVitD-Werte (< 30 ng/ml) in der prospektiven Studie

Für numerische Daten wurde Mittelwerte und Standardabweichung bzw. Mediane und Quartile berechnet und Minimal- und Maximalwert analysiert.

Vergleiche zwischen den Gruppen wurden, je nach Verteilungsmuster der Daten, durch den T-Test bei unabhängigen Stichproben, dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben oder dem Chi-Quadrat-Test vorgenommen. Abhängige Stichproben wurden je nach Verteilung durch den Wilcoxon-Test oder T-Test für abhängige Stichproben in Beziehung gebracht. Als Signifikanzgrenze wurde $p < 0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Retrospektive Daten

58 Patientinnen, welche zwischen 2009 und 2012 zur allgemeinmedizinischen Mutter-Kind-Pass-Untersuchung [MKP-Untersuchung] bei Dr. Ederer in Weiz waren, wurden in die Studie eingeschlossen. 19 (32,8%) waren 2009, 26 (44,8%) waren 2010, 12 (20,7%) waren 2011 und 1 (1,7%) Person war 2012 bei der MKP-Untersuchung. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die retrospektiv erhobenen Daten.

Studienpopulation retrospektiv

Studienteilnehmerinnen gesamt	58		
	Mittelwert	Standardabw.	Min.-Max.
25OHVitD-Wert (ng/ml)	26,65	±12,98	4,1-59,9
Blutdruck Diastolisch (mmHg)	66,9	± 8,8	45-91
Größe (cm)	164,9	± 5,5	155-180
	Median	Perz. 25-75	Min.-Max.
Alter der Patientinnen	30,5	26,8-33,3	22-41
Gewicht (kg)	63	57-72,3	47-107
BMI	23,7	21,-26,9	18-38,1
Blutdruck Systolisch (mmHg)	116	107-123,5	89-166

Die Daten sind je nach Verteilung als Mittelwerte, ± Standardabweichung und Minimum- Maximum oder als Median, Perzentile 25-75 und Minimum- Maximum angegeben
Perz.= Perzentile, Standardabw.= Standardabweichung, Min.=Minimum, Max.=Maximum

Tabelle 5: Überblick der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Mutter-Kind-Pass-Untersuchung

3.1.1 25-Hydroxyvitamin D

Der bei der MKP-Untersuchung gemessene 25OHVitD-Mittelwert betrug 26,65 ng/ml ±12,98. Der Minimalwert betrug 4,1 ng/ml, der Maximalwert wurde mit 59,9 ng/ml verzeichnet (siehe Tab. 5). Entsprechend der Einteilung nach VitD-Mangel (0-20 ng/ml), VitD-Insuffizienz (20,1- 29,9 ng/ml) und VitD-Suffizienz (≥ 30 ng/ml) hatten 21 (36,2%) Patientinnen einen VitD-Mangel, 18 (31,0%) Patientinnen eine VitD-Insuffizienz und 19 (32,8%) Patientinnen einen suffizienten VitD-Spiegel (siehe Abb. 3)

Für weitere Berechnungen und Vergleiche mit anderen Daten wurden zwei Gruppen erstellt. Der „pastnormalVitD“-Gruppe wurden alle Patientinnen mit 25OHVitD-Werten

im Normalbereich (≥ 30 ng/ml) zugeteilt. Die „pastlowVitD“-Gruppe beinhaltete alle Patientinnen mit erniedrigten 25OHVitD-Spiegel < 30 ng/ml. Nach dieser Einteilung hatten 19 (32,8%) Frauen einen normalen 25OHVitD-Spiegel und 39 (67,2%) einen erniedrigten 25OHVitD-Spiegel (siehe Abb.2).

29 (50%) Patientinnen waren in Monaten mit niedriger VitD-Eigenproduktion (Oktober-April) bei der MKP-Untersuchung und 29 (50%) der Frauen war in Monaten mit höherer VitD-Eigenproduktion (Mai-September) bei der MKP-Untersuchung. Die 25OHVitD-Spiegel waren bei Messungen in den „Sommermonaten“ signifikant höher ($p=0,017$). Im „Sommer“ lag der Median bei 28,2 ng/ml (Perzentile 25 = 18,95 ng/ml, Perzentile 75 = 40,65 ng/ml), im „Winter“ lag der Median bei 22,3 ng/ml (Perzentile 25= 13,90 ng/ml, Perzentile 75 = 29,35 ng/ml)(siehe Abb.4).

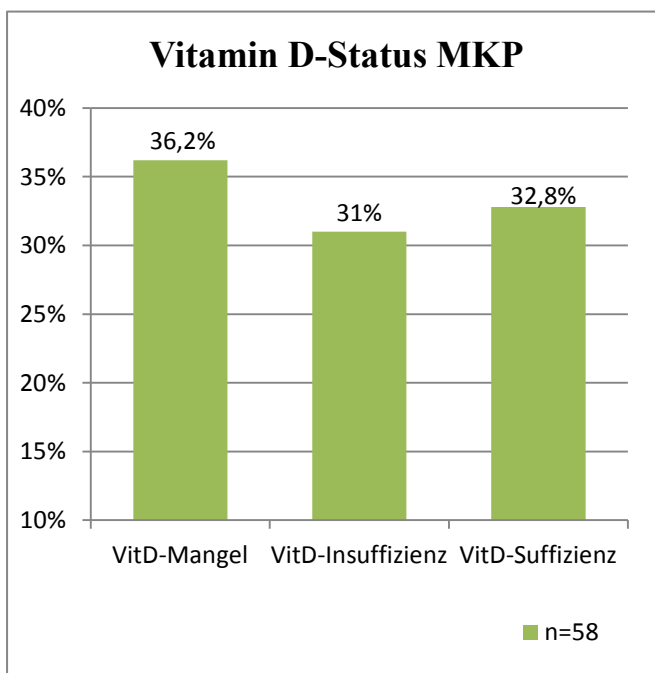


Abbildung 3: Vitamin D-Status zum Zeitpunkt der Mutter-Kind-Pass-Untersuchung

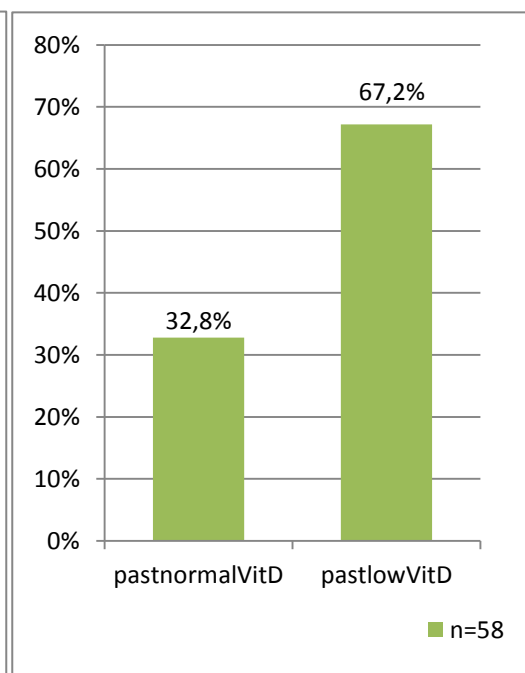


Abbildung 2: Einteilung des Vitamin D-Status nach den Gruppen pastnormalVitD (25-Hydroxvitamin D- Spiegel ≥ 30 ng/ml) und pastlowVitD (25-Hydroxyvitamin D-Status < 30 ng/ml)

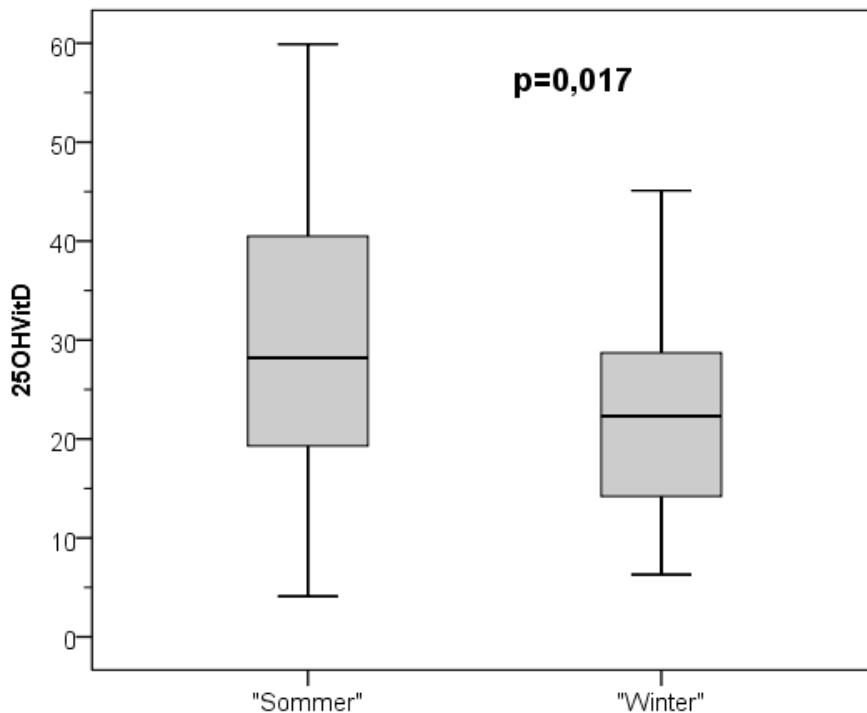


Abbildung 4: Vergleich der 25-Hydroxyvitamin D- Spiegel bei den Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen in Monaten mit höherer Vitamin D- Eigenproduktion („Sommer“) und niedrigerer Vitamin D- Eigenproduktion („Winter“)

3.1.2 Alter, Gewicht, Größe, Body-Mass-Index

Das Alter der Studienteilnehmerinnen lag zwischen 22 und 41 Jahren (siehe Tab. 5). In der pastnormalVitD-Gruppe lag das Alter im Mittel bei 30,6 Jahren \pm 4,8, bei der pastlowVitD-Gruppe bei 30,2 Jahren \pm 5,2. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,778$).

Das Körpergewicht der Patientinnen bei der MKP-Untersuchung betrug im Median 62 kg. Das Minimalgewicht war 47 kg, das Maximalgewicht 107 kg. Der Mittelwert der Größe ergab 164,93 cm \pm 5,51, mit einem Minimum von 155 cm und einem Maximum von 180 cm. Das ergab einen BMI im Median von 23,1, mit einem Minimalwert von 18 und einem Maximalwert von 38,1 (siehe Tab. 5).

2 (3,8%) Frauen waren demnach untergewichtig (BMI <18,5), 31 (58,5%) Frauen waren im Normbereich (BMI 18,5-25) und 20 (37,7%) Frauen waren übergewichtig (BMI >25).

Im Vergleich in den Gruppen *pastnormalVitD* und *pastlowVitD* hatten Frauen mit erniedrigten VitD-Werten einen signifikant höheren BMI (Median 25) als Frauen mit normalem VitD-Spiegel (BMI- Median 22) ($p=0,011$) (siehe Abb. 5).

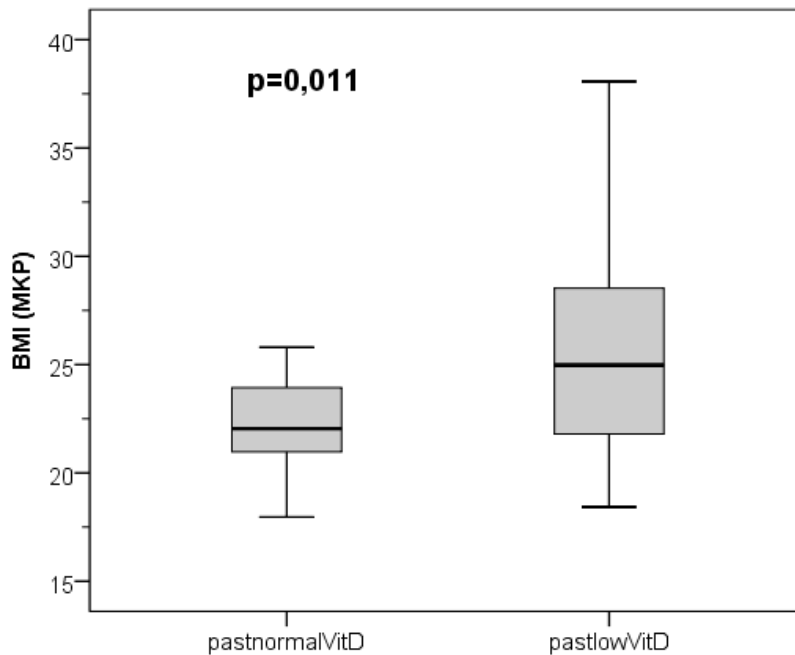


Abbildung 5: *Body-Mass-Index (bei der Mutter-Kind-Pass-Untersuchung) im Vergleich bei Vitamin D-Suffizienz (pastnormalVitD) und Vitamin D-Mangel/Insuffizienz (pastlowVitD)*

Der systolische Blutdruck war im Vergleich in der Gruppe mit erniedrigten VitD-Werten signifikant höher als in der Gruppe mit normalen VitD-Werten (Mittelwert *pastnormalVitD* 110,33 mmHg \pm 11,22 vs. Mittelwert *pastlowVitD* 118,64 mmHg \pm 12,65) ($p=0,030$). Dabei ist zu beachten, dass der Blutdruck laut Regressionsanalyse abhängig von der Höhe des BMI war und nicht isoliert betrachtet werden kann. Bei den diastolischen Blutdruckwerten konnte kein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden (Mittelwert *pastnormalVitD* 64,28 mmHg \pm 9,85 vs. Mittelwert *pastlowVitD* 68,05 mmHg \pm 8,16) ($p=0,135$). Abb. 6 und 7 zeigen die Blutdruckwerte im Vergleich (*pastnormalVitD* und *pastlowVitD*).

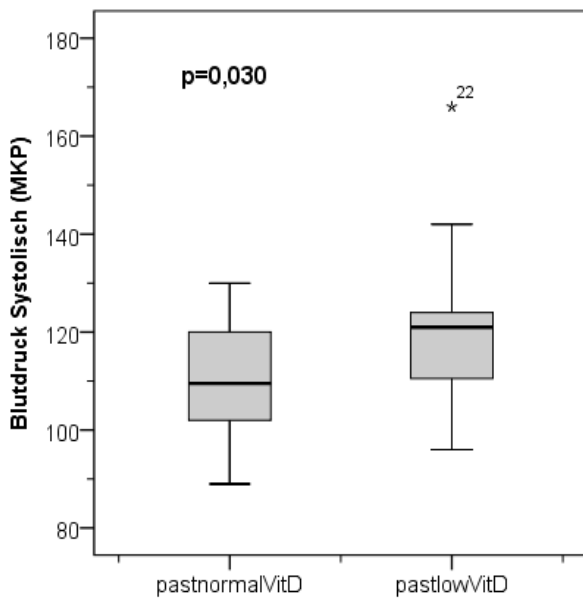


Abbildung 7: Vergleich zwischen systolischen Blutdruckwerten bei der Mutter-Kind-Pass-Untersuchung in den Gruppen pastnormalVitD (25-Hydroxyvitamin D ≥ 30 ng/ml) und pastlowVitD (25-Hydroxyvitamin < 30 ng/ml)

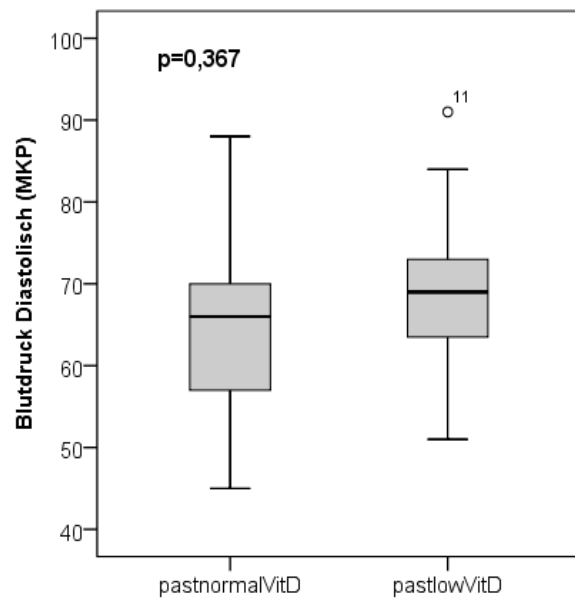


Abbildung 6: Vergleich zwischen diastolischen Blutdruckwerten bei der Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen in den Gruppen pastnormalVitD (25-Hydroxyvitamin D ≥ 30 ng/ml) und pastlowVitD (25-Hydroxyvitamin D < 30 ng/ml)

3.1.3 Infektionen

Die Patientinnenakten der 58 Frauen wurden auf Infektionen im Zeitraum von 2 Jahren vor der MKP-Untersuchung bis zur MKP-Untersuchung durchsucht. Zu den Infektionen wurden folgende Diagnosen laut Patientinnenakte gezählt: fieberhafte Infekte, Bronchitis, Rhinosinusitis, Otitis Media, Gastroenteritis, Gastritis, Pharyngitis, Clostridieninfektion, grippaler Infektion, Infekt der oberen Atemwege, Rhinitis, Sinusitis, Laryngitis, Candidiasis, Soorcolpitis, Harnwegsinfekt, Angina Tonsillaris, Scharlachangina, Herpes Simplex, Seitenstrangangina und Atmenwegsinfektionen. Tab.6 gibt Aufschluss darüber. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Infektionen gesamt ($p=0,357$), Infektionen mit Antibiotikaverordnung ($p=0,211$) und Infektionen ohne Antibiotikaverordnung ($p=0,338$) zwischen den Gruppen pastnormalVitD und pastlowVitD (siehe Tab.7).

n=52	Infektionen gesamt	Mit Antibiotika	Ohne Antibiotika
Median (Perzentile 25-75)	1,5 (1-2,75)	0 (0-0,75)	1 (0-2)
Minimum	0	0	0
Maximum	10	4	5
1 Infektion	15 (28,8%)	10 (19,2%)	15 (28,8%)
2 Infektionen	13 (25%)	1 (1,9%)	11 (21,2%)
3 Infektionen	5 (9,6%)	1 (1,9%)	3 (5,8%)
4 Infektionen	3 (5,8%)	1 (1,9%)	4 (7,7%)
>4 Infektionen	5 (9,6%)	0 (0%)	3 (5,8%)
Keine Infektion	11 (21,2%)	39 (75%)	16 (30,8%)

Tabelle 6: Infektionen innerhalb von 2 Jahren vor der Mutter-Kind-Pass-Untersuchung

	Infektionen gesamt		Mit Antibiotika		Ohne Antibiotika	
	Pastnormal VitD	Pastlow VitD	Pastnormal VitD	Pastlow VitD	Pastnormal VitD	Pastlow VitD
Median						
1 Inf.	29,4%	28,6%	0%	28,6%	41,2%	22,9%
2 Inf.	17,6%	28,6%	5,9%	0%	17,6%	22,9%
3 Inf.	5,9%	11,4%	0%	2,9%	0%	8,6%
4 Inf.	11,8%	2,9%	5,9%	0%	17,6%	2,9%
> 4 Inf.	17,6%	5,8%	0%	0%	5,9%	5,9%
Keine Inf.	17,6%	22,9%	88,2%	68,6%	17,6%	37,1%

Inf.=Infektion

pastnormalVitD n=17, pastlowVitD n=35

Tabelle 7: Vergleich der Infektionshäufigkeiten in den Gruppen pastnormalVitD (25-Hydroxyvitamin D ≥ 30 ng/ml) und pastlowVitD (25-Hydroxyvitamin D < 30 ng/ml)

3.2 Prospektive Daten

27 Frauen sind nach Kontaktierung zu einer Nachkontrolle in der Praxis von Dr. Ederer erschienen. 2 Patientinnen haben lediglich den Fragebogen ausgefüllt, bei 24 wurde, zusätzlich zum Fragebogen, der 25OHVitD-Spiegel gemessen. Es gab keinen Unterschied im Wahrnehmen der Nachkontrolle zwischen den Gruppen pastlowVitD und pastnormalVitD ($p=0,227$). Die Nachkontrollen fanden vom 24. Jänner bis zum 25. März, was der weiter oben angegeben „Winterzeit“ entspricht, statt. Tab. 8 gibt einen Überblick über die Studienpopulation der prospektiv erhobenen Daten.

Studienpopulation prospektiv

Studienteilnehmerinnen gesamt	n=27		
Ausgefüllte Fragebogen	n=26		
Blutabnahmen für 25OHVitD-Bestimmung	n=24		
	Mittelwert	Standardabw.	Min.-Max.
Alter der Patientinnen	33,8	±4,3	26 - 43
25OHVitD-Wert (ng/ml)	26,14	±10,65	10,1-47,5
Blutdruck Systolisch (mmHg)	113	±12,35	96-143
Blutdruck Diastolisch (mmHg)	75,54	±8,67	61-96
Herzfrequenz (Schläge/min)	77,38	±11,36	61-110
Taillen-Hüft-Verhältnis	0,84	±0,07	0,71-0,98
	Median	Perz. 25-75	Min.-Max.
Größe (cm)	165	160,75-168,25	136-178
Gewicht (kg)	60	53-70,8	47-111
BMI (kg/m ²)	23,5	19,5-27,8	17,6-39,3
Gewicht vor SS (kg)	62	64,75-69	46-113

Die Daten sind je nach Verteilung als Mittelwerte, ± Standardabweichung und Minimum- Maximum bzw. als Median, Perzentile 25-Perzentile 75 und Minimum- Maximum angegeben
Standardabw.=Standardabweichung, Min.=Minimum, Max.=Maximum

Tabelle 8: Studienpopulation der prospektiv erhobenen Daten

3.2.1 25-Hydroxyvitamin D

Der Mittelwert der prospektiven 25OHVitD-Werte lag bei 26,1 ng/ml ±10,6. Der niedrigste Wert war 10,1 ng/ml, der höchste 47,5 ng/ml (siehe Tab. 8). 7 (29,2%) Teilnehmerinnen hatten einen VitD-Mangel (<20 ng/ml), 8 (33,3%) Teilnehmerinnen wiesen eine VitD-Insuffizienz (20,1 ng/ml - 29,9 ng/ml) auf und 9 (37,5%) Teilnehmerinnen hatten einen ausreichenden VitD-Spiegel (≥30 ng/ml)(siehe Abb. 9).

Für weitere Berechnungen und Vergleiche mit anderen Daten wurden zwei Gruppen erstellt. Der Gruppe „currentnormalVitD“ wurden alle Patientinnen mit 25OHVitD-Werten im Normalbereich (≥30 ng/ml) zugeteilt. Die Gruppe „currentlowVitD“ beinhaltete alle Patientinnen mit erniedrigten 25OHVitD-Spiegel < 30ng/ml. Nach dieser Einteilung hatten 9 (37,5%) Frauen einen normalen 25OHVitD-Spiegel und 15 (62,5%) einen erniedrigten 25OHVitD-Wert (siehe Abb.8).

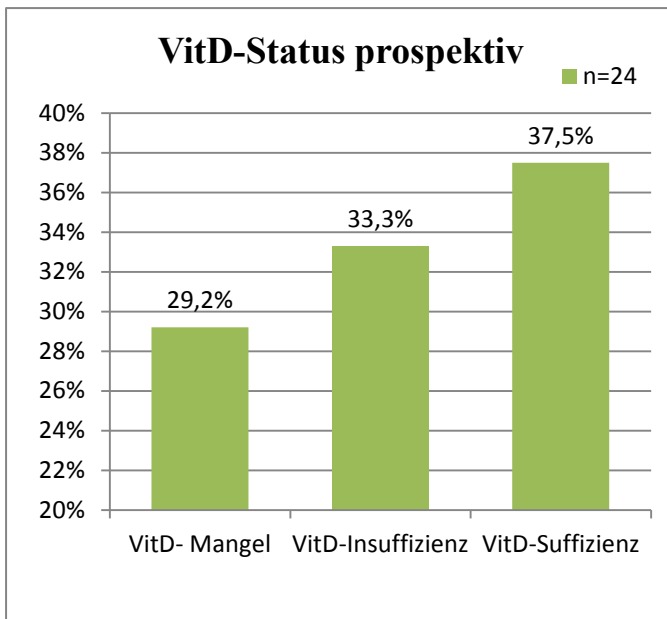


Abbildung 9: Vitamin D-Status prospektiv

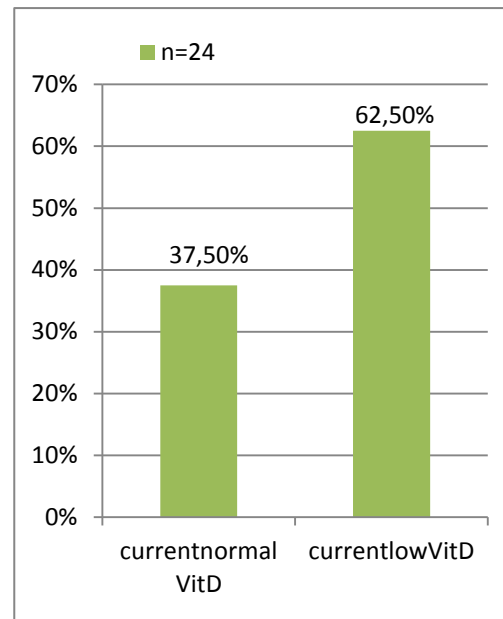


Abbildung 8: Einteilung des Vitamin D-Status nach den Gruppen currentnormalVitD (25-Hydroxyvitamin D Spiegel ≥ 30 ng/ml) und currentlowVitD (25-Hydroxyvitamin D-Spiegel < 30 ng/ml)

3.2.2 Alter, Taille-Hüft-Verhältnis

Das Alter der Patientinnen lag zwischen 26 und 43 Jahren, mit einem Mittelwert von 33,8 Jahren $\pm 4,3$ (siehe Tab. 8). In der Gruppe currentnormalVitD betrug das Alter im Mittel 34,7 Jahre $\pm 1,5$, in der Gruppe currentlowVitD 33 Jahre $\pm 1,2$. Im T-Test für unabhängige Stichproben zeigte sich kein statistisch relevanter Unterschied des Alters zwischen den Gruppen ($p=0,886$).

Das Hüft-Tailen-Verhältnis [THV] (siehe Tab. 8) errechnet sich aus dem Taillenumfang dividiert durch Hüftumfang und sollte bei Frauen $< 0,8$ sein. In der untersuchten Studienpopulation hatten 5 (21,8%) Frauen ein normales THV und 18 (78,3%) Frauen ein pathologisches TVH. In der Gruppe currentnormalVitD lag der Mittelwert des TVH bei $0,847 \pm 0,07$, in der Gruppe currentlowVitD bei $0,85 \pm 0,06$. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Höhe des THV bei normalen bzw. erniedrigten VitD-Werten hergestellt werden ($p=0,623$).

3.2.3 Größe, Gewicht, Body-Mass-Index

Der Median der Größe der Patientinnen lag bei 165 cm, das Gewicht zeigte einen Median von 60 kg. Aus der BMI-Berechnung $\text{Gewicht(kg)}/\text{Größe(m)}^2$ ergab sich ein BMI-Median von $23,5 \text{ kg/m}^2$ (Minimalwert $17,6 \text{ kg/m}^2$, Maximalwert $39,3 \text{ kg/m}^2$) (siehe Tab.8).

Das bedeutet, dass 3 (11,5%) Frauen untergewichtig (BMI $<18,5$), 15 (57,7%) Frauen normalgewichtig (BMI 18,5-25) und 8 (30,8%) Frauen übergewichtig (BMI >25) waren. Im Mann-Whitney-U-Test zeigte sich keine statistisch relevanten Beziehung zwischen Höhe des BMI und den Gruppen currentnormalVitD (Mittelwert $23,98 \text{ ng/ml} \pm 4,6$) und currentlowVitD (Mittelwert $24,7 \text{ ng/ml} \pm 7,1$) ($p=0,926$).

3.2.4 Ethnische Zugehörigkeit

Tab. 9 zeigt die ethnische Zugehörigkeit der Studienpopulation. 22 (95,7%) Frauen gaben an, kaukasischen Ursprungs zu sein. Eine Person (4,3%) gab an, eine andere ethnische Zugehörigkeit zu haben. Dabei ist zu berücksichtigen, dass diese Person den Begriff „kaukasisch“ trotz in Klammer angeführter Beschreibung („Weiße“) eventuell nicht zuordnen konnte.

	Kaukasisch	Türkisch	Afrikanisch	Asiatisch	andere
Ethnische Zugehörigkeit	22 (95,7%)	0	0	0	1 (4,3%)

Tabelle 9: Ethnische Zugehörigkeit

3.2.5 Blutdruck

Tab. 10 fasst die Blutdruckwerte der prospektiv erhobenen Daten zusammen. Es zeigte sich kein statistisch relevanter Unterschied zwischen den systolischen und diastolischen Blutdruckwerten in den Gruppe currentnormalVitD und currentlowVitD (systolischer Blutdruck $p=0,445$; diastolischer Blutdruck $p=0,590$).

Blutdruck	Systolisch (mmHg)		Diastolisch (mmHg)	
	p=0,445		p=0,590	
	Currentnormal VitD	Currentlow VitD	Currentnormal VitD	Currentlow VitD
Mittelwert	111	115,14	76,89	74,79
Standardabweichung	±110,78	±13,39	±9,83	±8,45
Minimum	96	96	64	61
Maximum	128	143	96	88

Tabelle 10: Blutdruckwerte der prospektiven Daten

3.2.6 Infektionen seit Geburt

14 (66,7%) Patientinnen gaben an, 0-2 Infektionen gehabt zu haben, 5 (23,8%) Patientinnen gaben 3-5 Infektionen an, 1 (4,8%) Patientin gab 6-9 Infektionen an und 1 (4,8%) Patientin gab an, dass sie an mehr als 9 Infektionen seit der Geburt gelitten hat. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen currentnormalVitD und currentlowVitD ($p=0,667$) (siehe Tab. 11).

Infektionen seit Geburt	Gesamt n= 21	currentnormalVitD n= 8	currentlowVitD n= 10
0-2	14 (66,7%)	6 (75%)	6 (60%)
3-5	5 (23,8%)	1 (12,5%)	4 (40%)
6-9	1 (4,8%)	1 (12,5%)	0
>9	1 (4,8%)	0	0

Tabelle 11: Anzahl der Infektionen seit Geburt

3.2.7 Körperbehaarung, Zyklusstörungen

Jeweils 1 (3,8%) Frau gab an, vermehrte Körperbehaarung zu besitzen und Zyklusstörungen vor der SS gehabt zu haben.

3.2.8 Aktuelle Oleovit D3®-Einnahme

5 (20%) Patientinnen nahmen zum Zeitpunkt der Untersuchung Oleovit D3® (siehe Tab. 12). In statistischen Tests stellte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen currentnormalVitD und currentlowVitD heraus ($p=0,329$).

OleovitD3®	Gesamt n= 25	currentnormalVitD n= 9	currentlowVitD n= 13
Ja	5 (20%)	2 (22,2%)	1 (7,7%)
Nein	20 (80%)	7(77,8%)	12 (92,3%)

Tabelle 12: Aktuelle OleovitD3®-Einnahme

3.2.9 Körperliches und psychisches Befinden der Mutter

Tab. 13 stellt das körperliche Befinden der Mutter dar. Tab. 14 zeigt das psychische Befinden der Mutter. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang des körperlichen und psychischen Befinden zwischen den Gruppen currentlowVitD und currentnormalVitD erfasst werden ($p=0,148$; $p=0,139$). Tendenziell zeigte sich aber, dass Frauen mit erniedrigten 25OHVitD-Werten ein schlechteres körperliches und psychisches Befinden angaben als Frauen mit 25OHVitD-Werten ≥ 30 ng/ml.

Körperliches Befinden	Gesamt n=26	currentnormalVitD n=9	currentlowVitD n=14
schlecht	0	0	0
eher schlecht	0	0	0
mittelmäßig	4 (15,4%)	1 (11,1%)	3 (21,4%)
gut	15 (57,7%)	4 (44,4%)	9 (64,3%)
sehr gut	7 (26,9%)	4 (44,4%)	2 (14,3%)

Tabelle 13: Körperliches Befinden der Mutter

Psychisches Befinden	Gesamt n=26	currentnormalVitD n=9	currentlowVitD n=14
schlecht	0	0	0
eher schlecht	0	0	0
mittelmäßig	2 (7,7%)	0	2(14,3%)
gut	14 (53,8%)	4 (44,4%)	8 (57,1%)
sehr gut	10 (38,5%)	5 (55,6%)	4(28,6%)

Tabelle 14: Psychisches Befinden der Mutter

3.2.10 Allgemeindaten des Kindes

Tab. 15 gibt einen Überblick über die Allgemeindaten der Kinder, welche anhand des Fragebogens erhoben wurden. Die Kinder waren zum Zeitpunkt der Studie zwischen 1 und 4 Jahre alt (Median 3; Perz. 25: 2; Perz. 75: 4)

Daten des Kindes	Gesamt	pastnormalVitD	pastlowVitD
Körpergröße bei Geburt (cm) n=24	50,63 ±3,37	50,70 ±2,11	50,57 ±4,13
Gewicht aktuell (kg) n=25	12,81 ±3,23	13,10 ±3,20	12,62 ±3,34
Gewicht bei Geburt (kg) n=23	3,46 (3,2-3,8)	3,5 ±0,3	3,6 (3,2-3,81)

Die Daten sind je nach Verteilung als Mittelwerte, ± Standardabweichung bzw. als Median, Perzentile 25-Perzentile 75 angegeben

Tabelle 15: Überblick über die Allgemeindaten der Kinder

Die Körpergröße bei Geburt betrug im Mittel 50,63 cm ±3,37 (Minimalgröße 43 cm, Maximalgröße 57 cm). Die Gruppe pastnormalVitD hatte einen Mittelwert von 50,70 cm ±2,11 (48-55). Die Gruppe pastlowVitD hatte einen Mittelwert von 50,57 cm ±4,13 (43-57). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,136).

Das aktuelle Gewicht betrug im Mittel 12,81 kg ±3,23 (5,5 kg - 18,5 kg). Die Gruppe pastnormalVitD hatte 13,10 kg ±3,20 (5,5 kg-17 kg), die Gruppe pastlowVitD hatte 12,62 kg ±3,34 (7,8 kg - 18,5 kg). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (p=0,377).

Der Median von Gewicht bei Geburt war 3,46 kg (Perz 25: 3,2 kg; Perz. 75: 3,8 kg) (1,84 kg - 4 kg). Das Gewicht bei Geburt der Gruppe pastnormalVitD hatte als Mittelwert 3,5 kg ± 0,3 (3,1 kg - 3,96 kg). Die Gruppe pastlowVitD hatte einen Median von 3,6 kg (Perz. 25: 3,2 kg; Perz 75: 3,81 kg) (1,84 kg - 4 kg). Die statistische Signifikanz im Vergleich betrug p=1.

3.2.11 Apgar-Score

Tab. 16-18 fassen die angegebenen Apgar-Werte zusammen. Im statistischen Test zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Apgar-Werten der Gruppen pastnormalVitD und pastlowVitD (Apgar1 und 5 $p=0,909$; Apgar 10 $p=0,280$).

APGAR 1

	Gesamt n=13	pastnormalVitD n=6	pastlowVitD n=7
Median	9	9	9
Perz. 25-75	9-9	8,75-9	9-9
Minimum	8	8	8
Maximum	9	9	9
Wert 8	2 (14,4%)	1 (16,7%)	1 (14,3%)
Wert 9	11 (84,6%)	5 (83,3%)	6 (85,7%)
Wert 10	0	0	0

Tabelle 16: Apgar 1-Werte

APGAR 5

	Gesamt n=13	pastnormalVitD n=6	pastlowVitD n=7
Median	10	10	10
Perz. 25-75	10-10	9,75-10	9-10
Minimum	9	9	9
Maximum	10	10	10
Wert 8	0	0	0
Wert 9	2 (15,4%)	1 (16,7%)	1 (14,3%)
Wert 10	11 (84,6%)	5 (83,3%)	6 (85,71%)

Tabelle 17: Apgar 5-Werte

APGAR 10

	Gesamt n=13	pastnormalVitD n=6	pastlowVitD n=7
Median	10	10	10
Perz. 25-75	10-10	9,8-10	10-10
Minimum	9	9	10
Maximum	10	10	10
Wert 8	0	0	0
Wert 9	1 (7,7%)	1 (16,7%)	0
Wert 10	12 (92,3%)	5 (83,3%)	7 (100%)

Tabelle 18: Apgar 10-Werte

3.2.12 Körperliches Befinden Kind

Die Angaben zum körperlichen Befinden des Kindes sind in Tab. 19 dargestellt. Es konnte weder ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen pastnormalVitD und pastlowVitD ($p=0,870$), noch zwischen den Gruppe currentnormalVitD und currentlowVitD ($p=0,457$) festgestellt werden.

Körperliches Befinden Kind	Gesamt n=26	pastnormalVitD n=10	pastlowVitD n=17
schlecht	0	0	0
eher schlecht	0	0	0
mittelmäßig	1 (3,8%)	0	1 (5,9%)
gut	7 (26,9%)	3 (39%)	5 (29,4%)
sehr gut	18 (69,2%)	7 (70%)	11 (64,7%)

Tabelle 19: Körperliches Befinden des Kindes

3.2.13 Oleovit D3®-Gabe

7 (28%) Frauen gaben an, ihrem Kind länger als ein Jahr Oleovit D3®-Tropfen verabreicht zu haben, 14 Frauen (56%) verabreichten ein Jahr Oleovit D3® und 4 (16%) Frauen gaben an, ihrem Kind kürzer als ein Jahr Oleovit D3®-Tropfen gegeben zu haben. Keine der Gefragten verneinte die Oleovit D3®-Gabe an das Kind. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen pastnormalVitD und pastlowVitD in Bezug auf die Dauer der Oleovit D3®-Gabe gefunden werden ($p=0,743$) (siehe Abb.10).

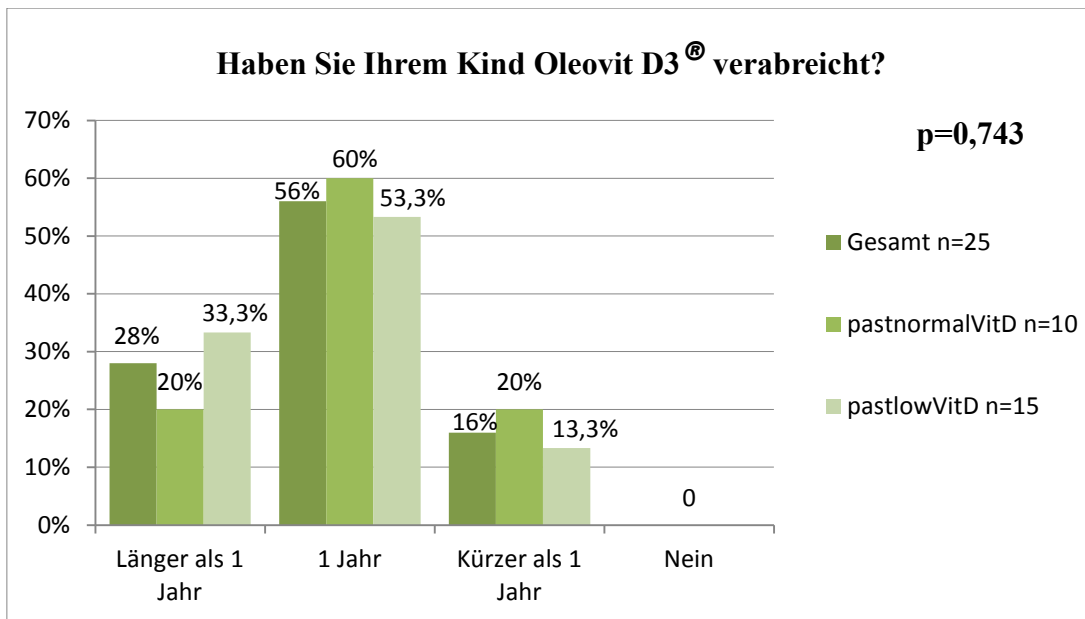


Abbildung 10: Haben Sie Ihrem Kind Oleovit D3[®] Tropfen verabreicht?

3.2.14 Compliance der Oleovit D3[®]-Therapie der Patientinnen nach der MKP-Untersuchung

14 (63,6%) Studienteilnehmerinnen befolgten die von Dr. Ederer verordnete Oleovit D3[®]-Therapie über einen längeren Zeitraum, 1 (4,5%) Person nahm für wenige Wochen Oleovit D3[®]-Tropfen, 3 (13,6%) befolgten die Therapie unregelmäßig und 4 (18,20%) Frauen nahmen sie gar nicht wahr (siehe Abb. 11), d.h. ein Großteil befolgte die Therapie, doch etwa jede fünfte Frau hatte sich nicht an die Verordnungen gehalten.

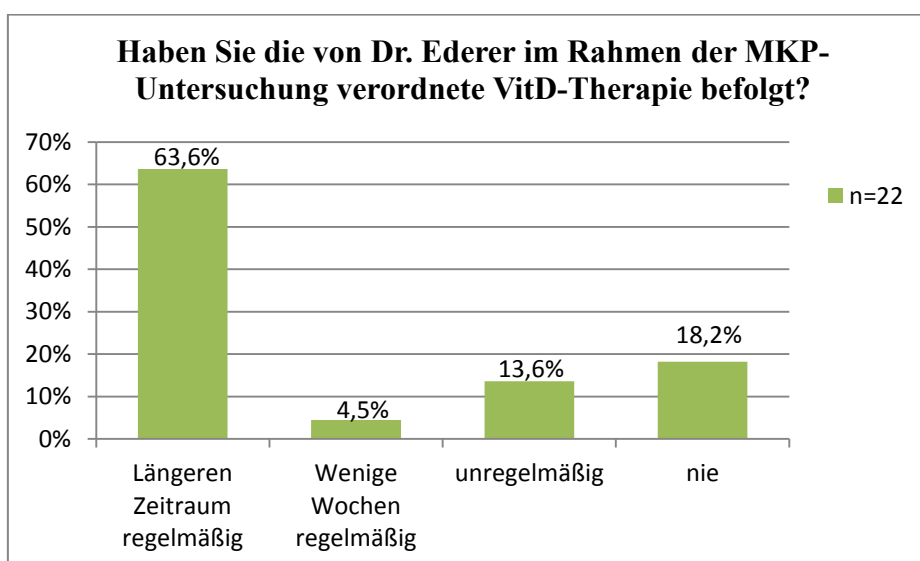


Abbildung 11: Haben Sie die von Dr. Ederer im Rahmen der Mutter-Kind-Pass-Untersuchung verordnete Vitamin D-Therapie befolgt?

3.2.15 Schwangerschaftskomplikationen

Schwangerschaftskomplikationen spielten bei 5 (20%) Patientinnen eine Rolle (siehe Abb. 12). Laut eigenen Angaben der Studienteilnehmerinnen zählten dazu Gestationsdiabetes, Ödeme, hoher Blutdruck, SS-Depression und Mastitis. Im statistischen Test konnte kein Unterschied in der Anzahl der SS-Komplikationen in den Gruppen pastnormalVitD und pastlowVitD festgestellt werden ($p=0,307$), die Gruppe der pastnormalVitD-Patientinnen wies allerdings mit 10 % eine um einiges geringere Häufigkeit an Schwangerschaftskomplikationen im Vergleich zur pastlowVitD-Gruppe mit ca. 27% auf.

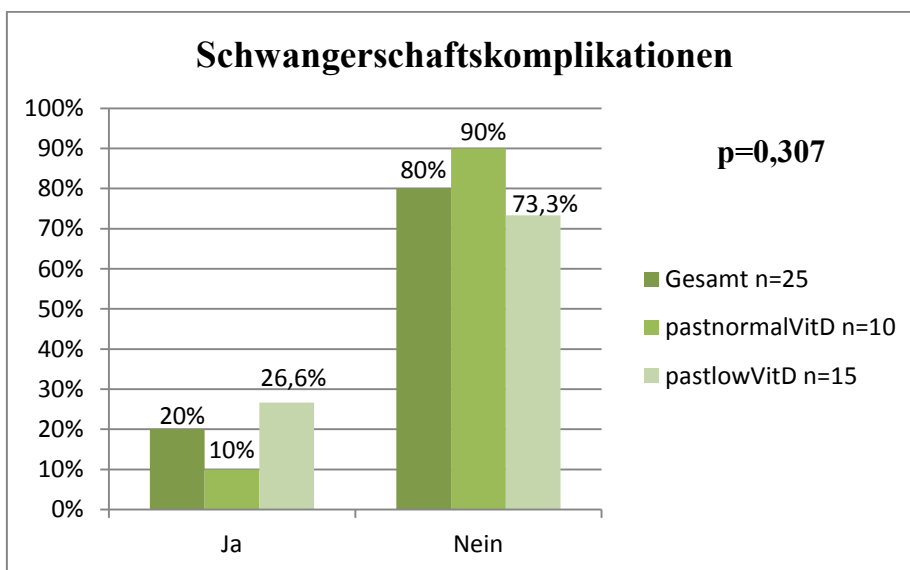


Abbildung 12: Schwangerschaftskomplikationen

3.2.16 Geburtskomplikationen

8 (32%) Frauen gaben an, Geburtskomplikationen gehabt zu haben (siehe Abb. 13). Dazu zählten laut Patientinnen Geburtsstillstand, sekundäre Sectio, Notsectio, hoher Blutverlust (mit Bluttransfusionen), Frühgeburt und Lageanomalien. Mit $p=0,054$ war die statistische Signifikanz zwischen den Gruppe pastnormalVitD und pastlowVitD in Bezug auf Geburtskomplikationen nur knapp nicht gegeben, die Gruppe der pastnormalVitD-Patientinnen zeigte einen eindeutig geringeren Stand an Geburtskomplikationen (10%) im Vergleich zur pastlowVitD-Gruppe (46,7%).

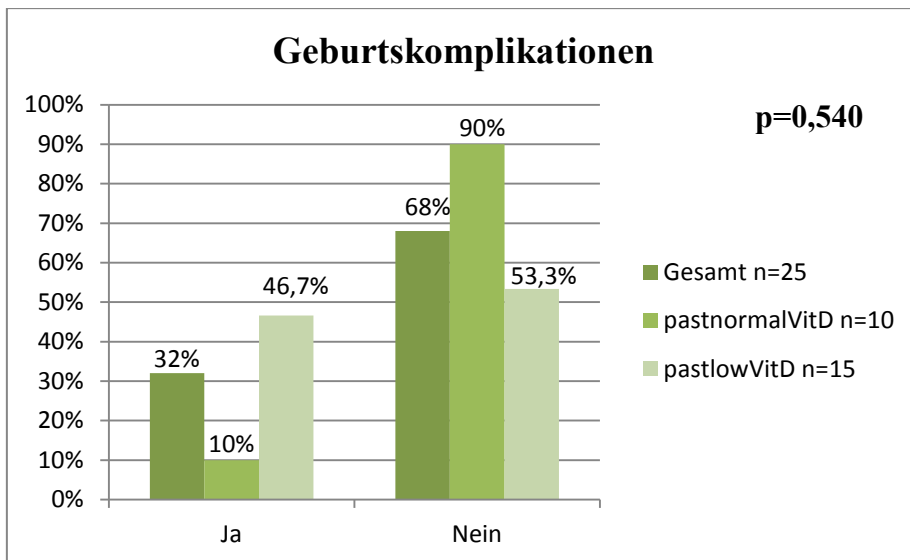


Abbildung 13: Geburtskomplikationen

3.2.17 Einschätzung der Wichtigkeit von Vitamin D

11 (45,8%) Patientinnen erachteten VitD als sehr wichtig für Ihren Körper, 13 (54,2%) Patientinnen empfanden VitD wichtig für ihren Körper und niemand der Befragten glaubte, dass VitD wenig wichtig oder unwichtig sei (siehe Abb. 14). Im Vergleich zwischen den Gruppen currentnormalVitD und currentlowVitD zeigte sich keine statische Relevanz (p=0,801).

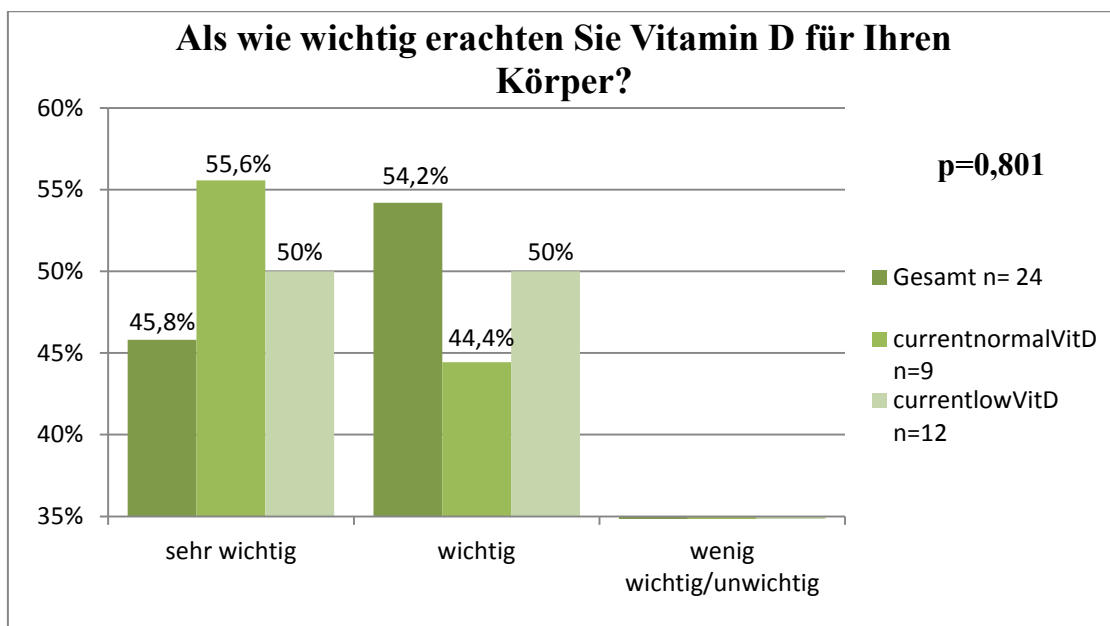


Abbildung 14: Als wie wichtig erachten Sie Vitamin D für Ihren Körper?

3.2.18 Wissen über die Aufgaben und Wirkungsweise von Vitamin D

Abb. 15 zeigt die Selbsteinschätzung der Befragten vom Wissen über die Aufgaben und Funktionsweise von VitD. 5 (20%) Patientinnen glaubten sich sehr gut auszukennen, 11 (44%) gaben an, sich mäßig gut auszukennen, 9 (36%) Frauen gaben an, sich ein bisschen auszukennen. Keine der Frauen wählte die Option „ich kenne mich gar nicht aus“. Es gab keinen signifikanten Unterschied in den Gruppen currentnormalVitD und currentlowVitD ($p=0,434$).

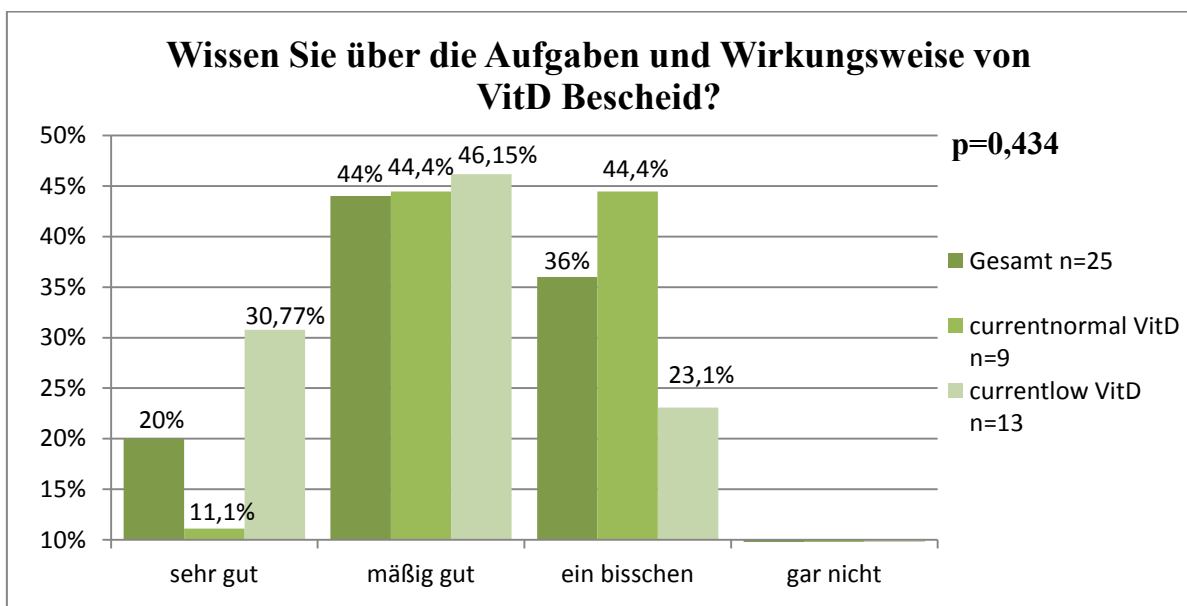


Abbildung 15: Wissen Sie über die Aufgaben und Wirkungsweise von Vitamin D Bescheid?

3.2.19 Wissen über Vitamin D vor der Aufklärung durch Dr. Ederer

17 (68%) Studienteilnehmerinnen gaben an, schon vor der MKP-Untersuchung durch Dr. Ederer und der Überprüfung ihres VitD-Status über die Wichtigkeit von VitD Bescheid gewusst zu haben (siehe Abb. 16). Mit $p=0,294$ gab es zwar keine signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen pastnormalVitD und pastlowVitD, allerdings war die Zahl der Personen mit wenig oder keiner Kenntnis in der pastlowVitD-Gruppe doppelt so hoch als in der pastnormalVitD-Gruppe.

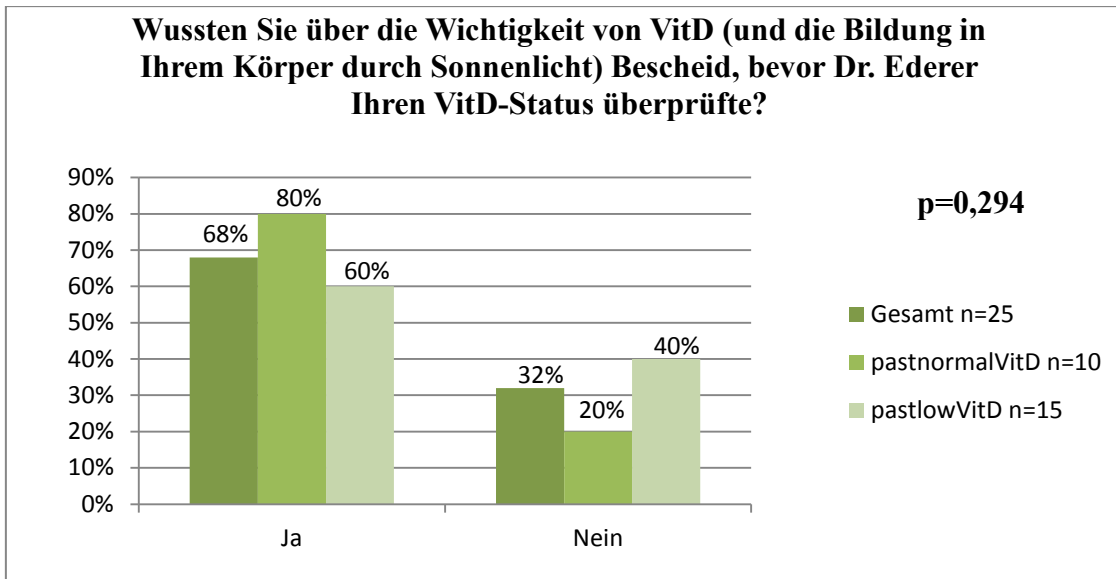


Abbildung 16: Wussten Sie über die Wichtigkeit von Vitamin D (und die Bildung in Ihrem Körper durch Sonnenlicht) Bescheid, bevor Dr. Ederer Ihren Vitamin D-Status überprüfte?

3.2.20 Freizeitverhalten

17 (68%) Studienteilnehmerinnen gaben an, sehr viel im Freien zu sein und 8 (32%) Frauen bezeichneten sich als Personen, die sich ab und zu im Freien aufhalten. Keine der Studienteilnehmerin sah sich als Person, die kaum oder nie im Freien ist. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen currentnormalVitD und currentlowVitD ($p=0,901$) (siehe Abb.17).

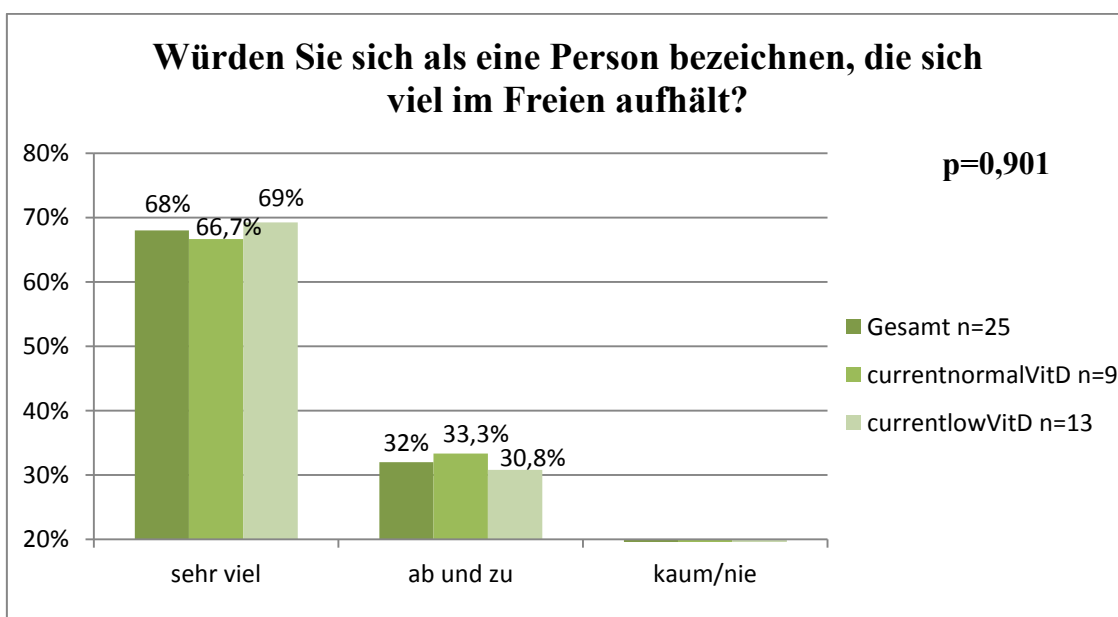


Abbildung 17: Würden Sie sich als eine Person bezeichnen, die sich viel im Freien aufhält?

3.2.21 Milch-und Milchprodukte-Konsum

15 (60%) Patientinnen gaben an, frische Milch zu trinken. 14 (56%) Frauen nahmen täglich Milch bzw. Milchprodukte zu sich, 8 (32%) Frauen 3-5x wöchentlich, 2 (8%) Frauen 1x wöchentlich und 1 (4%) Studienteilnehmerin gab an, gar keine Milch oder Milchprodukte zu sich zu nehmen. Es ergab sich weder bei der Frage nach Milchkonsum ($p=0,251$) noch bei der Frage der Häufigkeit des Milch- bzw. Milchprodukt-Konsums ($p=0,381$) ein signifikanter Unterschied in den Gruppen currentnormal und currentlowVitD (siehe Abb. 18).

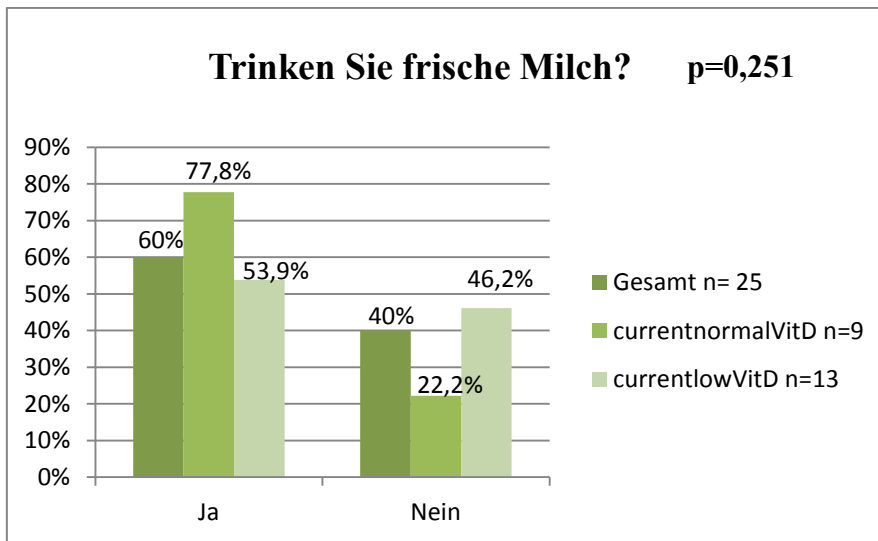


Abbildung 18: Trinken Sie frische Milch?

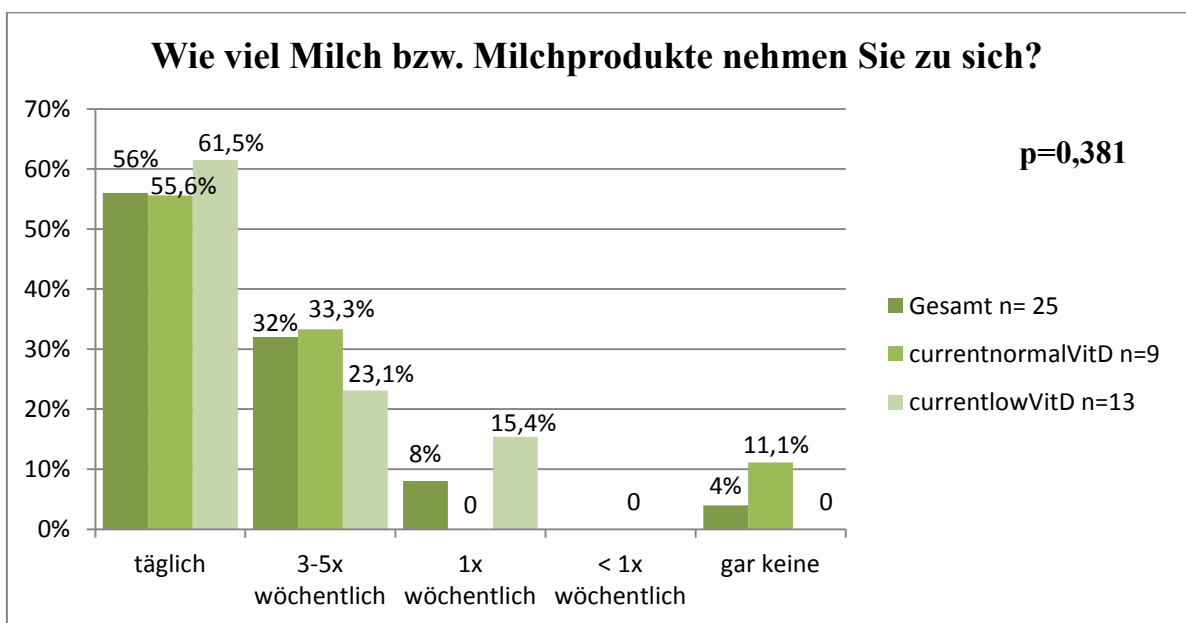


Abbildung 19: Wie viel Milch bzw. Milchprodukte nehmen Sie zu sich?

3.2.22 Rauchverhalten

4 (16%) Studienteilnehmerinnen waren Raucherinnen. Eine Person (11,1%) zählte zu der currentnormalVitD-Gruppe und 2 (15,4%) Frauen der currentlow-Gruppe gaben an, Raucherinnen zu sein. Mit $p=0,615$ ergab dies keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

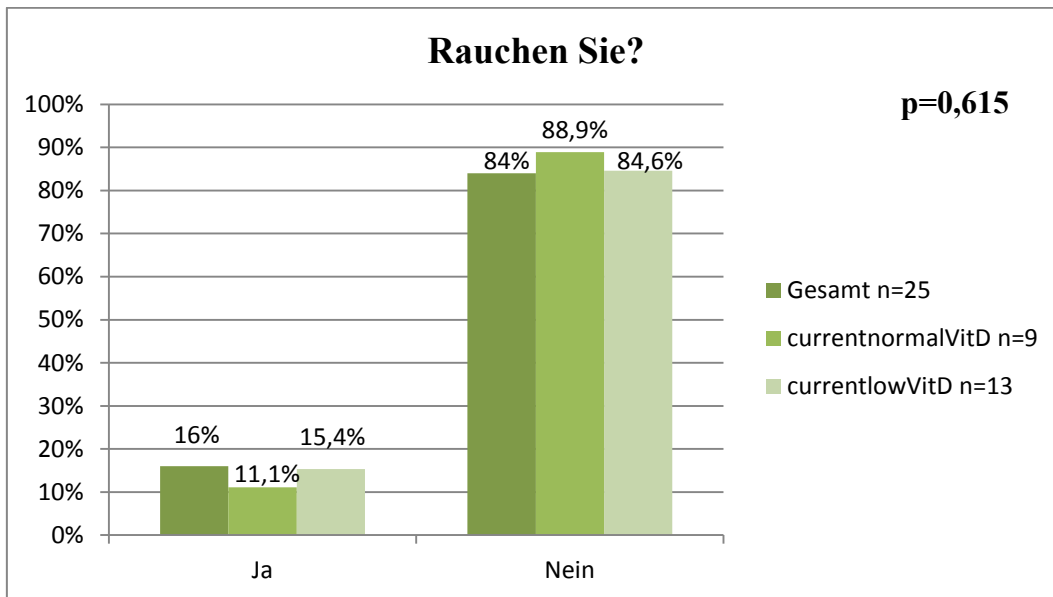


Abbildung 20: Rauchen Sie?

3.2.23 Höchster Schulabschluss

Als höchsten Schulabschluss hatten 2 (8%) Patientinnen einen Hauptschulabschluss, 8 (32%) Patientinnen die Matura, 10 (40%) Frauen einen Berufschulabschluss oder abgeschlossene Lehre und 5 (20%) Frauen einen Universitäts- oder Fachhochschulabschluss. Der statistische Unterschied zwischen den Gruppen currentnormalVitD und currentlowVitD ($p=0,063$) (siehe Abb.21) war grenzwertig, der Unterschied bei Personen mit Matura zwischen currentnormalVitD und currentlowVitD betrug etwa 50%. Beim Vergleich der Gruppen von Personen, welche die Matura absolviert haben und welche keine Matura haben (unter der Annahme, dass die Lehre/Berufsschule ohne Matura abgeschlossen wurde), zeigte sich in den Gruppen pastnormalVitD und pastlowVitD kein signifikanter Unterschied ($p=0,875$). In der Gruppe currentnormalVitD hatten signifikant mehr Personen die Reifeprüfung absolviert als in der currentlowVitD-Gruppe ($p=0,018$).

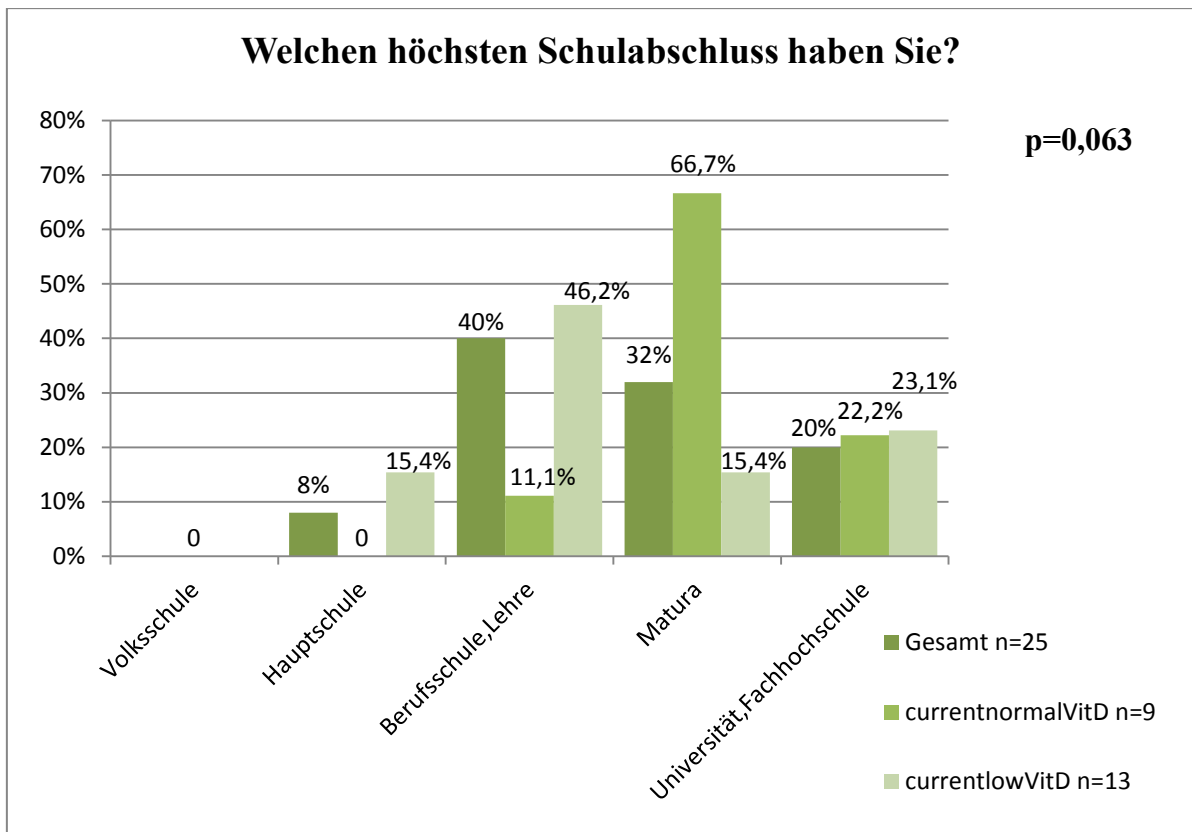


Abbildung 21: Welchen höchsten Schulabschluss haben Sie?

3.2.24 Krankheiten

Tab. 20 zeigt Diagnosen der Patientinnen in der Krankenakte zum Zeitpunkt der prospektiven Datenerhebung im Vergleich zwischen den Gruppen currentnormalVitD und currentlowVitD.

Krankheit	Gesamt n=52	currentnormalVitD n=8	currentlowVitD n=14	
Adipositas	6 (11,5%)	0 (0%)	3 (21,42%)	p=0,159
Hypercholesterinämie/ Hyperlipidämie	5 (9,8%)	1 (12,5%)	1 (7,14%)	p=0,674
Allergie	9 (17,3%)	1 (12,5%)	2 (14,29%)	p=0,907
Schlafstörung	3 (5,8%)	1 (12,5%)	0 (0%)	p=0,176
Autoimmunerkrankung	5 (9,6%)	1 (12,5%)	2 (14,29%)	p=0,907
Depression	6 (11,5%)	1 (12,5%)	3 (21,42%)	p=0,601

Tabelle 20: Erkrankungen laut Patientinnenakte zum Zeitpunkt der prospektiven Datenerhebung

3.3 Daten im Zeitverlauf

Tab.21 zeigt einen Überblick über die Daten im zeitlichen Verlauf.

Der Median der 25OHVitD-Werte zum Zeitpunkt der MKP-Untersuchung betrug 25,7 ng/ml (Perz. 25: 14,9 ng/ml; Perz. 75: 35,85 ng/ml), der Mittelwert der prospektiven 25OHVitD-Werte zeigte einen Wert von 26,14 ng/ml \pm 10,65. Es konnte kein signifikanter Unterschied dieser Werte im zeitlichen Verlauf festgestellt werden (p=0,875).

Der BMI zum Zeitpunkt der MKP-Untersuchung lag im Median bei 23,71 (Perz. 25: 21,01; Perz. 75: 26,86), der Median der prospektiven BMI bei 23,48 (Perz.25: 19,52; Perz. 75: 27,76). Im Verlauf zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p=0,743).

Der Median des systolischen Blutdruckes zur Zeit der MKP-Untersuchung betrug 116 mmHg (Perz. 25: 107 mmHg; Perz. 75: 123,5 mmHg), der prospektive systolische Blutdruck lag im Mittel bei 113 mmHg \pm 12,35. Mit p=0,538 ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Der diastolische Blutdruck lag bei der MKP-Untersuchung im Mittel bei 66,86 mmHg \pm 8,82 und bei den prospektiven Werten bei 75,54 mmHg \pm 8,67. Die prospektiven diastolischen Blutdruckwerte waren signifikant höher als die Werte bei der Blutdruckbestimmung bei der MKP-Untersuchung (p=0,000).

25OHVitD-Wert MKP (ng/ml)	25,7 (14,9-35,85)	p=0,875
25OHVitD-Wert prospektiv (ng/ml)	26,14 (\pm 10,65)	
BMI MKP (kg/m ²)	23,71 (21,01-26,86)	p=0,743
BMI prospektiv (kg/m ²)	23,48 (19,52-27,76)	
Systolischer Blutdruck MKP (mmHg)	116 (107-123,5)	p=0,538
Systolischer Blutdruck prospektiv (mmHg)	113 (\pm 12,35)	
Diastolischer Blutdruck MKP (mmHg)	66,86 (\pm 8,82)	p=0,000
Diastolischer Blutdruck prospektiv (mmHg)	75,54 (\pm 8,67)	

Die Daten sind je nach Verteilung als Mittelwerte (\pm Standardabweichung) oder als Median (Perzentile 25-75) angegeben.

Tabelle 21: Daten im Zeitverlauf

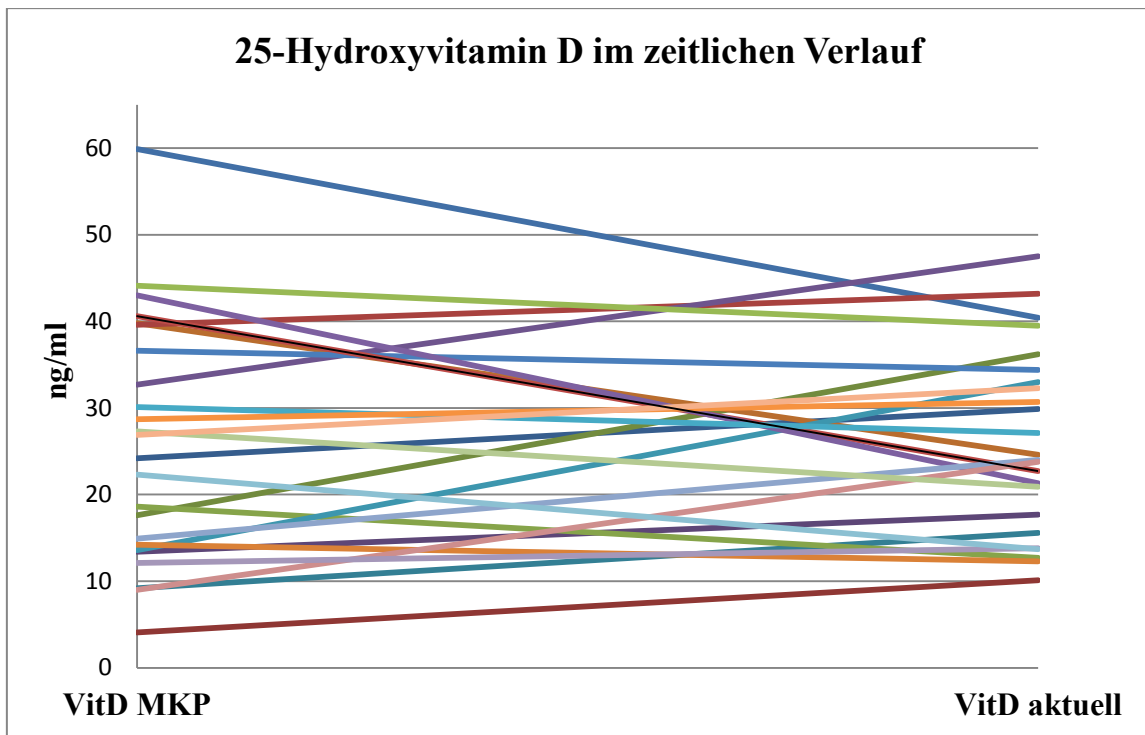


Abbildung 22: Darstellung der individuellen 25-Hydroxyvitamin D-Verläufe aller Patientinnen

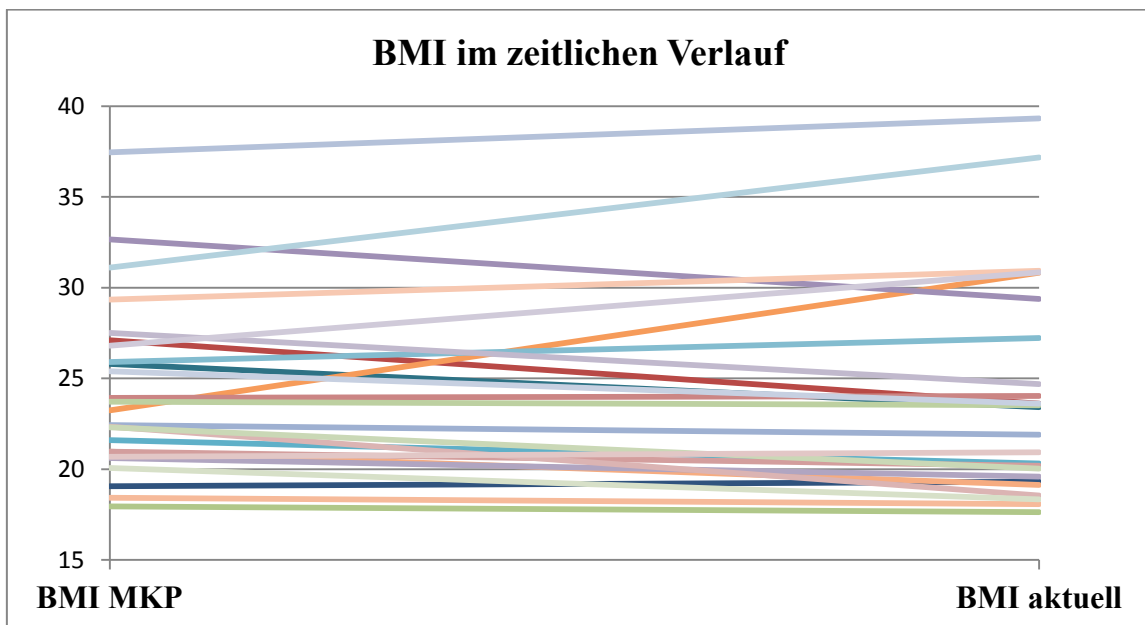


Abbildung 23: Darstellung der individuellen Body-Mass-Index-Verläufe aller Patientinnen

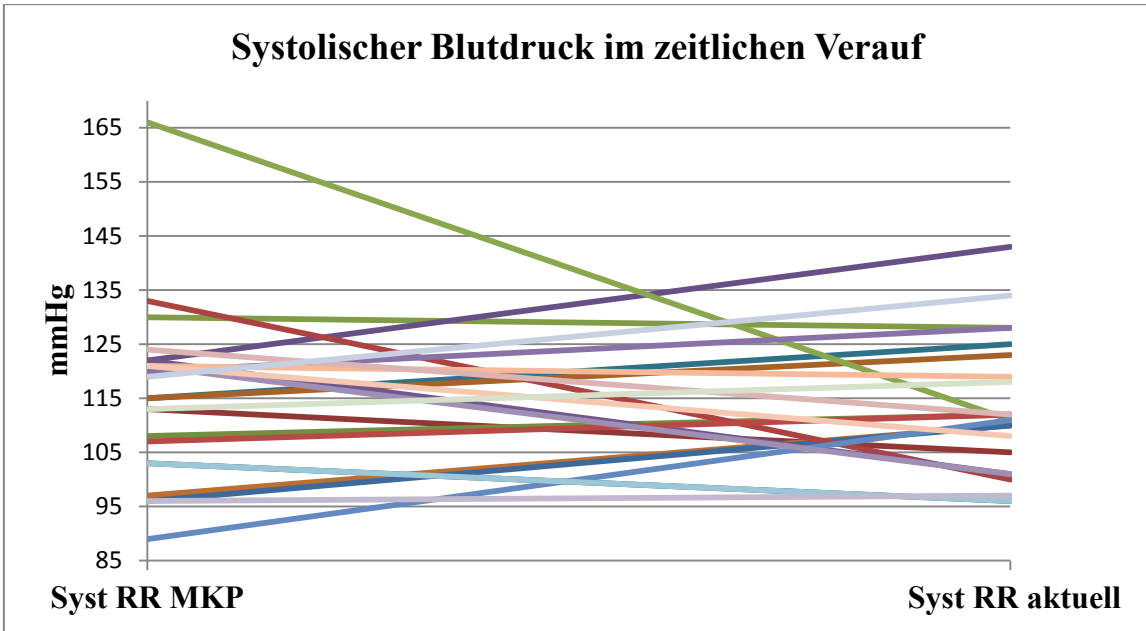


Abbildung 24: Darstellung der individuellen systolischen Blutdruck-Verläufe aller Patientinnen

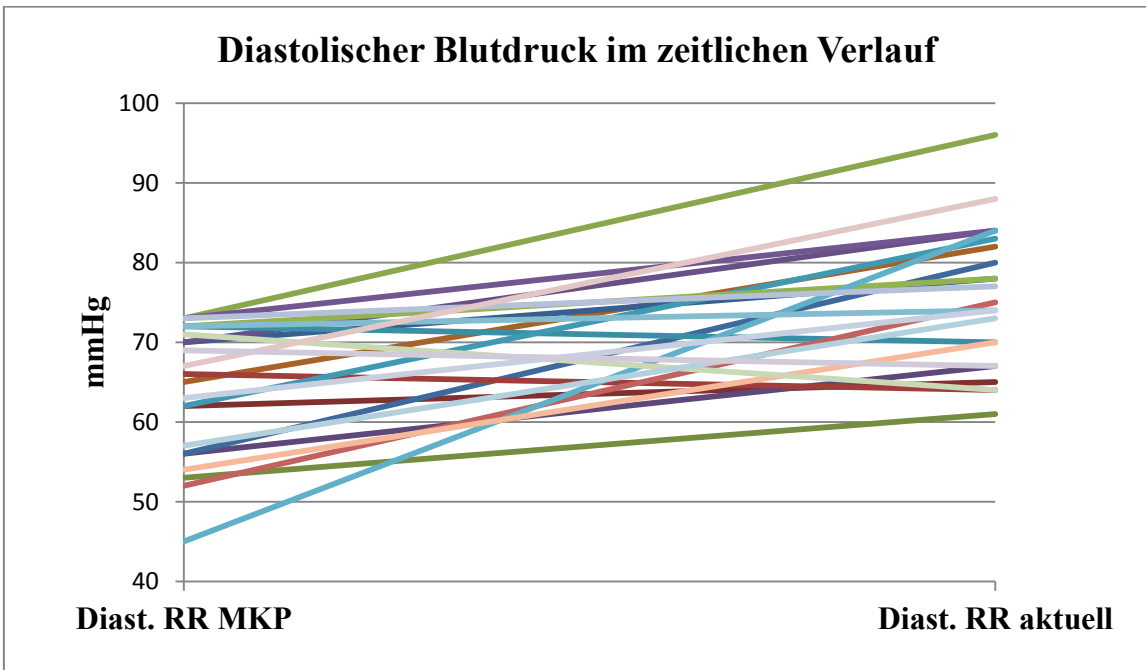


Abbildung 25: Darstellung der individuellen diastolischen Blutdruck-Verläufe aller Patientinnen

4 Diskussion

Zum Zeitpunkt der MKP-Untersuchung wies etwa ein Drittel der untersuchten schwangeren Frauen einen schweren VitD-Mangel, ein weiteres Drittel eine VitD-Insuffizienz auf. Die Verlaufsuntersuchung brachte ähnliche Ergebnisse. Das weist auf eine hohe Prävalenz von erniedrigten VitD-Werten nicht nur in der gesunden Bevölkerung, sondern besonders in der Schwangerschaft hin und stimmt diesbezüglich mit anderen Studien überein(14, 17, 18). Es konnten jahreszeitliche Schwankungen festgestellt werden, welche durch die geringere VitD-Eigenproduktion in den Wintermonaten zu erklären sind(1). Diese Ergebnisse decken sich ebenfalls mit vorhandener Literatur(1), was die Situation in einer Allgemeinpraxis mit Daten aus großen Studien verbindet und glaubwürdig macht. Eine Studie aus Deutschland belegte, dass in den Wintermonaten 98% der schwangeren Frauen und in den Sommermonaten 49% der schwangeren Frauen 25OHVitD-Werte <20 ng/ml aufwiesen(15). Diese Daten machen nicht nur darauf aufmerksam, dass es in den Wintermonaten zu VitD-Mangel kommt, sondern dass auch meist nicht einmal im Sommer normale Serumspiegel erreicht werden.

Einer der Gründe für den verbreiteten VitD-Mangel könnte das zu geringe Wissen der Bevölkerung über VitD sein. Nur 20% der Frauen gaben an, sehr gut über die Aufgaben und Wirkungsweise von VitD Bescheid zu wissen, etwa die Hälfte kannte sich mäßig gut aus und ein Drittel gab an, sich ein bisschen in diesem Gebiet auszukennen. Alle Frauen empfanden VitD als sehr wichtig oder wichtig und niemand stufte VitD als wenig wichtig oder unwichtig ein. Dies zeigt, dass VitD zwar zur Zeit ein öffentliches Diskussionsthema ist und dadurch in der Bevölkerung als wichtig eingestuft wird, ein fundiertes und verständliches Wissen über die Funktionsweise und Erhaltung oder Erlangung eines ausreichenden VitD-Spiegels wird an die Allgemeinbevölkerung aber nicht oder zu wenig vermittelt. Immerhin wusste ein Drittel der Studienteilnehmerinnen vor der Aufklärung durch Dr. Ederer bei der MKP-Untersuchung nicht über die Wichtigkeit von VitD Bescheid. In der Gruppe mit erniedrigten VitD-Werten waren es mit 40% sogar doppelt so viele Frauen wie in der Gruppe mit normalen VitD-Werten. Daher ist es wichtig, der Bevölkerung die Bedeutsamkeit von VitD auf verständliche Art und Weise näher zu bringen.

In den Verlaufsdaten blieb der 25OHVitD-Wert annähernd gleich. Es stellt sich die Frage, warum es trotz Aufklärung über VitD und verschriebener Substitutionstherapie nicht zu einem 25OHVitD-Anstieg kam. Dabei ist zu bemerken, dass zwei Drittel der Frauen angaben, das im Rahmen der MKP-Untersuchung verordnete Oleovit D3® über längeren Zeitraum eingenommen zu haben. 18,2%, also fast ein Fünftel, setzten den Therapievorschlag aber nicht um. Ein möglicher Grund ist die Angst der Patientinnen vor einer VitD-Überdosierung. In den 50iger Jahren kam es in Großbritannien zu einer größeren Anzahl an Hypercalcämiefällen, was dem übermäßigen Zusatz von VitD in der Milch zugeschrieben worden ist (4). Weiters könnte die Compliance bei Therapien bzw. Präventionen ohne subjektives Krankheitsgefühl geringer sein, als wenn tatsächlich Symptome auftreten. Eine Aufklärung über die Seltenheit von VitD-Intoxikationen(23) und die möglichen Auswirkungen eines VitD-Mangels könnte in diesem Fall eine Verbesserung der Daten erzielen. Es ist zu bemerken, dass alle Frauen ihren Kindern die empfohlenen Oleovit D3®-Tropfen verabreicht haben, was darauf hindeutet, dass Frauen in dieser Lebensphase eher nicht auf sich selbst, sondern auf ihr Kind hin orientiert sind.

Ebenfalls interessant ist, dass von den Frauen mit erniedrigten VitD-Werten in der Verlaufskontrolle nur 7,7% OleovitD3® zu sich nahmen. Dies kann einerseits darauf hinweisen, dass der 25OHVitD-Wert nicht kontrolliert wurde und so nur einem geringen Anteil eine (neuerliche) Supplementationstherapie verordnet wurde oder die Patientinnen die verordnete VitD-Supplementationstherapie nicht oder zu kurz wahrnahmen. Beide Gründe sollten zum Nachdenken über etwaige Verbesserungen anregen.

VitD-Mangel spielt, wie bereits erwähnt, in der SS eine nicht zu unterschätzende Rolle. Frauen ohne VitD-Mangel wiesen mit 10% eine eindeutig niedrigere Geburtskomplikationsrate auf als Frauen mit VitD-Mangel (46,7%). Auch die Komplikationsrate in der SS war in der Gruppe mit normalen VitD-Werten mit 10% niedriger als in der Gruppe mit erniedrigten VitD-Werten (26,6%). Einige Studien bestätigen den Zusammenhang zwischen niedrigem VitD und dem erhöhten Auftreten von Präeklampsie und Gestationsdiabetes(45, 46, 60). Auch gibt es eine Assoziation zwischen VitD-Mangel und einem erhöhten Auftreten von Kaiserschnitten(47) und Frühgeburten(61). Weitere Studien sind notwendig, um diese Zusammenhänge zu sichern und die Wirkung von VitD-Supplementation auf diese Krankheitsbilder zu erforschen(2). Welche die optimale Dosierung zur Supplementierung nicht nur in der SS, sondern auch

bei nicht schwangeren Personen ist, konnte bis jetzt noch nicht übereinstimmend geklärt werden. Die Empfehlungen reichen von 200 bis 1000 IE pro Tag (2, 23, 59). Das Institute of Medicine empfiehlt für Personen von 1-70 Jahren und für Schwangere 600 IE pro Tag (siehe Kapitel 1.7, Tab. 4)(58).

Faktum ist, dass VitD in der SS bei der Entwicklung des Fötus und auch des Neugeborenen sowie Kleinkindes eine wichtige Rolle spielt. In welchem Ausmaß, ist noch Grundlage von zahlreichen Forschungsarbeiten. Der Zusammenhang bezüglich Körpergröße bei Geburt, Geburtsgewicht und postnatalem Wachstum wird in Studien kontrovers diskutiert und es konnte noch keine einheitliche Meinung darüber gebildet werden(51-53). In der vorliegenden Studie gab es keinen Unterschied bezüglich der Körpergröße der Neugeborenen. Das aktuelle Körpergewicht der Babys und Kleinkinder betrug in der Gruppe mit normalen VitD-Spiegel etwas mehr als in der Gruppe mit erniedrigten VitD-Spiegel (13,10 kg vs. 12,62 kg). Die statistische Signifikanz war in beiden Fällen wegen der geringen Teilnehmerinnenzahl und der starken Streuung allerdings nicht gegeben, doch lässt sich möglicherweise eine Tendenz erkennen. Die Daten bezüglich Geburtsgewicht, APGAR-Score und körperlichem Befinden der Kinder lieferten wegen der geringen Fallzahlen keine aussagekräftigen Ergebnisse.

Auch wenn man sich über die genauen Einflüsse in manchen Bereichen noch nicht im Klaren ist, weiß man über die Prophylaxe von Rachitis bei Kindern durch VitD seit Langem gut Bescheid(1, 6). Deshalb wird eine VitD-Supplementation für Kinder im 1. Lebensjahr empfohlen. In der vorliegenden Studie verabreichten alle Frauen ihren Kindern Oleovit D3® Tropfen, 16% der Frauen gaben aber ihren Kindern die Tropfen kürzer als das empfohlene eine Jahr. Gründe dafür wurden nicht angegeben. Es könnte u.a. mit der langen Zeitspanne oder aber wiederum mit dem mangelnden Verständnis oder Wissen über den Nutzen der Behandlung zusammenhängen. Eine ausführlichere Aufklärung über den Nutzen der VitD-Supplementation im 1. Lebensjahr könnte diese Zahlen verbessern.

Der BMI war in der Gruppe mit erniedrigten VitD-Spiegel signifikant höher (Median 25), als in der Gruppe mit normalen VitD-Spiegel (BMI- Median 22). Dies unterstützt die Annahme, dass es einen „Dilutionseffekt“ gibt - VitD wird in Fettzellen gespeichert und übergewichtige Personen haben folglich erniedrigte VitD-Spiegel(1). Übergewichtige, welche über einen gewissen Zeitraum Gewicht abnahmen, wiesen einen signifikant höheren 25OHVitD-Spiegel auf, als übergewichtige Personen, welche weniger oder gar nicht an Gewicht abgenommen hatten(62).

Die Verlaufswerte des BMI zeigten einen geringfügigen, aber statistisch nicht signifikanten Anstieg des BMI in der Gruppe mit VitD-Mangel. Das Taille-Hüft-Verhältnis, welches ebenfalls ein Surrogatparameter für Adipositas ist, war in beiden Gruppen annähernd gleich.

Die vorliegende Studie weist auf eine Assoziation zwischen Blutdruckerhöhung und VitD-Mangel hin, wobei es sich im Untersuchungskollektiv um Patientinnen mit normalen Blutdruckwerten handelte und die Unterschiede der Blutdruckwerte daher nicht von klinischer Relevanz waren. Es sollte lediglich ein Zusammenhang zwischen VitD und Blutdruck hergestellt werden. Weiters können die Blutdruckwerte nicht isoliert betrachtet werden, da diese von vielen Faktoren, wie etwa der Höhe des BMI abhängen. Die systolischen Blutdruckwerte der Gruppe mit normalem VitD-Spiegel in der SS waren signifikant niedriger als die systolischen Blutdruckwerte der Gruppe mit VitD-Mangel. Die diastolischen Blutdruckwerte der Gruppe mit normalem VitD-Spiegel in der SS und die systolischen Blutdruckwerte der Gruppe mit normalen VitD-Werten in der Verlaufskontrolle waren geringfügig niedriger als in den Gruppen mit VitD-Mangel/Insuffizienz, doch waren die Ergebnisse nicht statistisch signifikant. Die diastolischen Werte der Gruppen mit erniedrigten VitD in der SS zeigten eine leichte Blutdruckreduktion im Vergleich zur Gruppe mit normalem VitD-Spiegel. Diese unterschiedlichen Ergebnisse spiegeln die in der Forschungscommunity uneinheitliche Datenlage wider. Eine 2009 erschienene Metaanalyse zeigte, dass der systolische Blutdruck in einer VitD-Gruppe im Vergleich einer Placebo-Gruppe nicht signifikant reduziert werden konnte, der diastolische Blutdruck hingegen signifikant reduziert wurde(63). Kienreich et al. aus der Grazer Arbeitsgruppe fassten zusammen, dass VitD in epidemiologischen Studien als unabhängiger Risikofaktor für Bluthochdruck hervorging, in randomisierten kontrollierten Studien [RCT] die Ergebnisse jedoch nicht eindeutig waren(64). Eine Studie, welche den kausalen Zusammenhang von VitD und Blutdruck belegen könnte, ist zurzeit in Arbeit(65).

Ein ebenfalls nicht uninteressantes Ergebnis der vorliegenden Studie ist, dass Frauen mit erniedrigtem VitD-Spiegel tendenziell schlechteres psychisches und körperliches Befinden angaben. So fühlten sich mehr als die Hälfte der Frauen in der Gruppe mit normalem VitD-Spiegel psychisch sehr gut, hingegen nur etwa ein Drittel der Gruppe mit erniedrigtem VitD-Spiegel. 14% der Gruppe mit erniedrigtem VitD-Spiegel gaben an, sich psychisch

mittelmäßig zu fühlen, was niemand in der Gruppe mit normalem VitD-Spiegel ankreuzte. 21% der Gruppe mit erniedrigtem VitD-Spiegel litten laut Dokumentation der Ordination von Dr. Ederer unter Depressionen, hingegen nur 12,5% der Gruppe mit normalem VitD-Spiegel. Ein Review über VitD und Depression bei Erwachsenen bestätigte den Zusammenhang von VitD-Mangel und vermehrten Auftreten von Depressionen(66). Milaneschi et al. publizierten, dass Personen mit Depression einen signifikant niedrigeren 25OHVitD-Spiegel aufwiesen als Personen ohne Depression und dass die Höhe des 25OHVitD-Spiegels mit der Schwere der Symptome korrelierte(67). Bezüglich des körperlichen Befindens fühlten sich 44,4% der Gruppe mit normalem VitD-Spiegel sehr gut, in der Gruppe mit erniedrigtem VitD-Spiegel waren es nur 14,3%. 11,1% der Gruppe mit normalem VitD-Spiegel, jedoch 21,4% der Gruppe mit erniedrigtem VitD-Spiegel fühlten sich körperlich mittelmäßig. Gründe für das körperliche Unwohlsein wurden nicht abgefragt. Mögliche Ursachen des unterschiedlichen Befindens könnten in dem vermehrten Auftreten von bestimmten Krankheiten in der Gruppe mit erniedrigtem VitD-Spiegel liegen. Laut Patientinnenakte litten doppelt so viele Frauen in der Gruppe mit erniedrigtem VitD-Spiegel an Autoimmunerkrankungen und Allergien. Bei der Anzahl der Infektionen in den 2 Jahren vor der MKP-Untersuchung und seit der Geburt ließ sich kein signifikanter Unterschied erkennen. In der Literatur findet man Hinweise, dass VitD sowohl im angeborenen als auch im erworbenen Immunsystem eine Rolle spielt und bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen mitwirkt(1, 5, 31). Neben der regulierenden Wirkung auf das Immunsystem scheint VitD das Infektionsrisiko von etwa respiratorischen Infektionen, Karies oder Influenza zu minimieren(24). Ebenfalls wurde ein Zusammenhang zwischen VitD-Mangel und allergischen Erkrankungen, wie atopischer Dermatitis oder Nahrungsmittelallergien, beschrieben(68, 69). Weitere Studien sind notwendig, um die genauen Mechanismen zu erforschen und zu sichern.

Ein weiterer Aspekt in der Diskussion um VitD betrifft die berufliche Ausbildung der Patientinnen und das damit verbundene Gesundheitswissen und -verhalten. In der Gruppe der Frauen mit Matura als höchstem Schulabschluss überwog die Anzahl der Frauen mit ausreichendem VitD-Spiegel und in den Gruppen mit Hauptschule, Berufsschule und Lehre als höchsten Abschluss hatten mehr Frauen erniedrigte als normale VitD-Spiegel. In der Gruppe mit Universität oder Fachhochschule als höchstem Abschluss waren normale VitD-Spiegel und erniedrigte VitD-Spiegel gleich häufig. Das zeigt, dass die Schulausbildung bis zur Matura ein gewisses Maß an Gesundheitswissen- und verständnis

vermittelt, welches das Gesundheitsverhalten deutlich beeinflusst. Weitere Ausbildungen über die Schulbildung hinaus scheinen keinen Einfluss darauf zu haben. Interessant ist auch der Vergleich im zeitlichen Verlauf zwischen den Gruppen, welche die Matura absolviert haben und welche keine Matura haben (unter der Annahme, dass die Berufsschule und Lehre ohne Matura abgeschlossen wurden). Zwischen den 25OHVitD-Werte der MKP-Untersuchung gibt es im Vergleich zwischen diesen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Vergleicht man aber die 25OHVitD-Werte der Verlaufsdaten, zeigt sich, dass die Personen mit Matura eine signifikant geringere Anzahl an VitD-Mangel oder Insuffizienz haben. Anhand dieser Daten kann man annehmen, dass Personen mit Matura ein höheres Maß an Gesundheitsverständnis haben und mit den neu erhaltenen Informationen von Dr. Ederer anders umzugehen wussten. Sie konnten ihren VitD-Mangel, der in der Schwangerschaft erkannt wurde, mittels Supplementation eher ausgleichen als Patientinnen ohne höheren Schulabschluss. Eventuell ist auch die Compliance der PatientInnen bezüglich VitD-Supplementation durch die längere Ausbildung beeinflusst und konsequenter als bei Personen ohne Matura. Eine finnische Studie bestätigte ebenfalls den Zusammenhang von Bildung und Höhe des VitD-Spiegels. Personen mit längerer Ausbildung zeigten signifikant höhere Spiegel von 25OHVitD(70). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Naugler et al. in einer kanadischen Studie (71).

Da Milch und Milchprodukte als Calciumquelle wichtig für den Knochenstoffwechsel sind, wurde als Maß für eine eventuelle Einschränkung durch Laktoseintoleranz der Studienteilnehmerinnen der Milch- und Milchproduktkonsum erfragt. Demnach haben etwa 30-40% der Studienteilnehmerinnen eine Laktoseintoleranz. Frauen mit Milchkonsum hatten eher einen normalen VitD-Spiegel als Frauen ohne Milchkonsum. Es sollte daher besonders bei PatientInnen mit Laktoseintoleranz darauf geachtet werden, ob diese einen ausreichenden VitD-Spiegel aufweisen, um bei Bedarf VitD zu supplementieren, da diese Personen ohnedies im Allgemeinen eine geringere Calciumzufuhr aufweisen und dies negative Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel haben kann.

4.1 Limitationen der Studie

Die größte Limitierung dieser Arbeit ist die geringe Anzahl an Studienteilnehmerinnen. Retrospektiv gab es 58 Teilnehmerinnen, beim prospektiven Teil der Studie nahmen 27

Frauen teil, was einer Rücklaufquote von 47% entspricht. Durch diese geringe Fallzahl konnten wenige statistisch signifikante Ergebnisse erzielt werden und manche Fragestellungen brachten keine auswertbaren Daten. Die Zahlen lassen jedoch oft einen Trend erkennen und bringen trotzdem interessante Erkenntnisse. Dass im Rahmen einer hektischen Allgemeinpraxis eine Studiendurchführung überhaupt möglich war und verwertbare Daten für die Haupthypothesen gebracht hat, ist dennoch zu würdigen.

Ein weiteres Problemfeld ist der Zeitpunkt der Blutabnahme zur 25OHVitD-Bestimmung. Während die 25OHVitD-Bestimmungen der MKP-Untersuchung über das Jahr verteilt durchgeführt wurden, fanden die Blutabnahmen des prospektiven Teiles der Studie von Jänner bis März statt. In dieser Zeit ist die VitD-Eigenproduktion erniedrigt und es sind niedrigere Messwerte zu erwarten. Der Vergleich dieser Werte mit den Durchschnittswerten der MKP-Untersuchung ist daher nur bedingt aussagekräftig.

Als Grenzwerte für die Einteilung des VitD-Status wurde die in Österreich vertretene Einteilung von VitD-Normalwerten über 30 ng/ml, VitD-Insuffizienz zwischen 20-30 ng/ml und VitD-Mangel unter 20 ng/ml verwendet, da es noch keine weltweit einheitlichen Grenzwerte für die Definition VitD-Suffizienz, VitD-Insuffizienz und VitD-Mangel gibt. Bei Vergleichen mit anderen Studien muss auf diese möglicherweise unterschiedliche Einteilung geachtet werden.

Eine gewisse Limitation stellt auch der Fragebogen der prospektiven Studie dar. Die Fragen unterlagen keiner standardisierten Vorlage und sind so nicht direkt mit anderen Studien vergleichbar. Ein detaillierterer und international publizierter Fragebogen wäre notwendig, um umfassendere Ergebnisse zu erzielen, dieser stand für die vorliegende Arbeit aber nicht zur Verfügung.

4.2 Conclusion

Zusammenfassend kann man sagen, dass diese Studie den weit verbreiteten Vitamin D-Mangel bei einer besonders vulnerablen Bevölkerungsgruppe bestätigt und den Einfluss auf verschiedenste Gesundheitsparametern darlegt. Es zeigte sich, dass VitD-Insuffizienz und -mangel nicht nur in der gesunden Bevölkerung, sondern besonders in der SS ein nicht zu vernachlässigendes Problem darstellt, schließlich erreichten fast zwei Drittel des Untersuchungskollektives nicht die empfohlenen Normalwerte. Angesichts der Tatsache, dass dies signifikante Auswirkungen auf die Gesundheit der Schwangeren und des Kindes haben kann, sollte flächendeckend der VitD-Spiegel vor oder zumindest in der

Schwangerschaft, etwa im Rahmen der Mutter-Kind-Pass-Untersuchung, gemessen werden, um bei Bedarf eine ausreichende VitD-Supplementation einzuleiten. Es ist auch wichtig, den schwangeren Frauen die Bedeutsamkeit von VitD näher zu bringen. Obwohl VitD in den letzten Jahren nicht nur in Fachkreisen ein breit diskutiertes Thema ist, sind Aufklärungsprogramme notwendig, um die Allgemeinbevölkerung auf VitD und seine Wichtigkeit hin zu sensibilisieren. Schließlich wusste ein Drittel nichts von der Wichtigkeit von VitD bevor sie von Dr. Ederer darauf aufmerksam gemacht wurden.

Obwohl schon viel über VitD bekannt ist, sind noch viele Studien notwendig, um Zusammenhänge zu klären und zu sichern und um eine einheitliche Datenlage zu schaffen. Klar ist aber, dass VitD ein wichtiger Gesundheitsfaktor für unseren Körper darstellt und nicht nur jede Person für sich selbst, sondern auch Ärztinnen und Ärzte darauf achten sollten, dass ein ausreichender VitD-Spiegel in allen Altersstufen und Lebenslagen erreicht wird.

Literaturverzeichnis

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 November 8;357(19):1981-2.
2. DeRegil ML, Palacios C, Ansary A, Kulier R, PenaRosas PJ. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;2.
3. Fauci AS, Braunwald E, Kasper D, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. Endokrinologie und stoffwechsel. In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, editors. *Harrisons Innere Medizin*. 17th ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2009. p. 2928-32.
4. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008 01 Apr 2008;87(4):1080S-6S.
5. Wagner CL, Taylor SN, Dawodu A, Johnson DD, Hollis BW. Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. *Nutrients*. 2012 Mar;4(3):208-30.
6. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006 August;116(8):2062-72.
7. Haddad JG, Chyu KJ. Competitive protein-binding radioassay for 25-hydroxycholecalciferol. *J Clin Endocrinol Metab*. 1971 Dec;33(6):992-5.
8. Hollis BW. Measuring 25-hydroxyvitamin D in a clinical environment: Challenges and needs. *Am J Clin Nutr*. 2008 01 Aug 2008;88(2):507S-10S.
9. Hollis BW, Napoli JL. Improved radioimmunoassay for vitamin D and its use in assessing vitamin D status. *Clin Chem*. 1985 Nov;31(11):1815-9.
10. Hollis BW, Kamerud JQ, Selvaag SR, Lorenz JD, Napoli JL. Determination of vitamin D status by radioimmunoassay with an ¹²⁵I- labeled tracer. *Clin Chem*. 1993 1993;39(3):529-33.
11. Higashi T, Shimada K, Toyooka T. Advances in determination of vitamin D related compounds in biological samples using liquid chromatography-mass spectrometry: A review. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2010 Jun 15;878(20):1654-61.
12. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Lake E, Hansen KE, et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: A call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jul;89(7):3152-7.
13. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*. 2009 Nov;20(11):1807-20.

14. Kudlacek S, Schneider B, Peterlik M, Leb G, Klaushofer K, Weber K, et al. Assessment of vitamin D and calcium status in healthy adult austria. *Eur J Clin Invest*. 2003 01 Apr 2003;33(4):323-31.
15. Wuertz C, Gilbert P, Baier W, Kunz C. Cross-sectional study of factors that influence the 25-hydroxyvitamin D status in pregnant women and in cord blood in germany. *Br J Nutr*. 2013 May 23:1-8.
16. Bartoszewicz Z, Kondracka A, Krasnodebska-Kiljanska M, Niedzwiedzka B, Popow M, Ambroziak U, et al. Vitamin D insufficiency in healthy pregnant women living in warsaw. *Ginekol Pol*. 2013 May;84(5):363-7.
17. McAree T, Jacobs B, Manickavasagar T, Sivalokanathan S, Brennan L, Bassett P, et al. Vitamin D deficiency in pregnancy - still a public health issue. *Maternal and Child Nutrition*. 2013 January;9(1):23-30.
18. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007 September;92(9):3517-22.
19. Fuleihan GE, Nabulsi M, Choucair M, Salamoun M, Shahine CH, Kizirian A, et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics*. 2001 April;107(4) (Part 1 of 2):e53.
20. Harris SS, Dawson-Hughes B. Seasonal changes in plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations of young american black and white women. *Am J Clin Nutr*. 1998 1998;67(6):1232-6.
21. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet*. 1989 1989;2(8671):1104-5.
22. Lo CW, Paris PW, Clemens TL, Nolan J, Holick MF. Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. *Am J Clin Nutr*. 1985 Oct;42(4):644-9.
23. Heaney RP. Vitamin D: Criteria for safety and efficacy. *Nutr Rev*. 2008 October;66(Supplement 2):S178-81.
24. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-A review of recent evidence. *Autoimmun Rev*. 2013 Aug;12(10):976-89.
25. Yang L, Ma J, Zhang X, Fan Y, Wang L. Protective role of the vitamin D receptor. *Cell Immunol*. 2012 Oct;279(2):160-6.
26. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev*. 2008 October;29(6):726-76.

27. Moritz JD, Beitzel K. Skelett. In: Reiser M, Kuhn FP, Debus J., editors. Radiologie. 3.Auflage ed. Georg Thieme Verlag; 2004. p. 302-84.
28. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and activities in muscle. *J Biol Chem*. 1985 Jul 25;260(15):8882-91.
29. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006 01 Jul 2006;84(1):18-28.
30. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WCDH, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of vitamin D on falls: A meta-analysis. *JAMA*. 2004 April 28;291(16):1999-2006.
31. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006 March 24;311(5768):1770-3.
32. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004 May 2004;79(5):820-5.
33. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007 June;92(6):2017-29.
34. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin M-, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: A birth-cohort study. *Lancet*. 2001 03 Nov 2001;358(9292):1500-3.
35. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst*. 2006 April 5;98(7):451-9.
36. Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, van Duijnhoven FJ, Norat T, Pischon T, et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: A nested case-control study. *BMJ*. 2010;340:b5500.
37. Crew KD, Gammon MD, Steck SE, Hershman DL, Cremers S, Dworakowski E, et al. Association between plasma 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)*. 2009 Jun 2009;2(6):598-604.
38. Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet*. 1998 August 29;352(9129):709-10.
39. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio ADH. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006 December 20;296(23):2832-8.

40. Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Mechanisms in endocrinology - vitamin D and fertility: A systematic review. *European Journal of Endocrinology*. 2012 May 2012;166(5):765-78.
41. Kwiecinski GG, Petrie GI, Deluca HF. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ restores fertility of vitamin D-deficient female rats. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 1989 1989;256(4):19/4.
42. Mulligan MLa, Felton SKb, Riek AEb, BernalMizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2010 May;202(5):429e1-9.
43. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: Maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr*. 2008 01 Aug 2008;88(2):520S-8S.
44. Maliha G, Morgan J, Vrahas M. Transient osteoporosis of pregnancy. *Injury*. 2012 Aug;43(8):1237-41.
45. Tabesh M, Salehi-Abargouei A, Tabesh M, Esmailzadeh A. Maternal vitamin d status and risk of pre-eclampsia: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Aug;98(8):3165-73.
46. Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS ONE*. 2008 2008;3(11):e3753.
47. Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *Obstet Gynecol Surv*. 2009 August;64(8):501-2.
48. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, Lentjes E, Bloemen EM, Kimpen JLL, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics*. 2011 June 2011;127(6):e1513-20.
49. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2011 Oct;26(10):2341-57.
50. Thorp JM, Camargo CA, McGee PL, Harper M, Klebanoff MA, Sorokin Y, et al. Vitamin D status and recurrent preterm birth: A nested case-control study in high-risk women. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2012 December 2012;119(13):1617-23.
51. Bodnar LM, Catov JM, Zmuda JM, Cooper ME, Parrott MS, Roberts JM, et al. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women. *J Nutr*. 2010 May 2010;140(5):999-1006.

52. Mannion CA, GrayDonald K, Koski KG. Association of low intake of milk and vitamin D during pregnancy with decreased birth weight. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 2006 April 25;174(9):1273-7.
53. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr*. 2008 January;62(1):68-77.
54. Viljakainen HT, Saarnio E, Hytinantti T, Miettinen M, Surcel H, Makitie O, et al. Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Apr 2010;95(4):1749-57.
55. Sorensen IM, Joner G, Jenum PA, Eskild A, Torjesen PA, Stene LC. Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes*. 2012 January 2012;61(1):175-8.
56. Marjamaki L, Niinisto S, Kenward MG, Uusitalo L, Uusitalo U, Ovaskainen M-, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of advanced beta cell autoimmunity and type 1 diabetes in offspring. *Diabetologia*. 2010 August 2010;53(8):1599-607.
57. Litonjua AA. Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*. 2009 June;9(3):202-7.
58. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D [Internet]. National Academy of Science: Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Institute of Medicine; 2011; cited 30.08.2013]. Available from: http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13050.
59. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: High-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl) (pp 1752S-8S):ate of Pubaton: e 2004.
60. Baker AM, Haeri S, Camargo CAJ, Espinola JA, Stuebe AM. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv*. 2011 May;66(5):282-3.
61. Wagner CL, McNeil R, Hamilton SA, Winkler J, Rodriguez Cook C, Warner G, et al. A randomized trial of vitamin D supplementation in 2 community health center networks in south carolina. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Feb;208(2):137.e1,137.13.
62. Rock CL, Emond JA, Flatt SW, Heath DD, Karanja N, Pakiz B, et al. Weight loss is associated with increased serum 25-hydroxyvitamin D in overweight or obese women. *Obesity (Silver Spring)*. 2012 Nov;20(11):2296-301.
63. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2009 Oct;27(10):1948-54.

64. Kienreich K, Grubler M, Tomaschitz A, Schmid J, Verheyen N, Rutters F, et al. Vitamin D, arterial hypertension & cerebrovascular disease. *Indian J Med Res.* 2013 Apr;137(4):669-79.
65. Genetic research clarifies link between hypertension and vitamin D deficiency [Internet]. Alpha Galileo Foundation; 2013 [updated 07.06.2013; cited 26.08.2013]. Available from: <http://www.alphagalileo.org/ViewItem.aspx?ItemId=131859&CultureCode=en>.
66. Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2013 Feb;202:100-7.
67. Milaneschi Y, Hoogendijk W, Lips P, Heijboer AC, Schoevers R, van Hemert AM, et al. The association between low vitamin D and depressive disorders. *Mol Psychiatry.* 2013 Apr 9.
68. Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, Gurrin LC, Wake M, Vuillermin P, et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Apr;131(4):1109,16, 1116.e1-6.
69. Borzutzky A, Camargo CA, Jr. Role of vitamin D in the pathogenesis and treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013 Aug;9(8):751-60.
70. Jaaskelainen T, Knekt P, Marniemi J, Sares-Jaske L, Mannisto S, Heliovaara M, et al. Vitamin D status is associated with sociodemographic factors, lifestyle and metabolic health. *Eur J Nutr.* 2013 Mar;52(2):513-25.
71. Naugler C, Zhang J, Henne D, Woods P, Hemmelgarn BR. Association of vitamin D status with socio-demographic factors in calgary, alberta: An ecological study using census canada data. *BMC Public Health.* 2013 Apr 8;13:316,2458-13-316.

Anhang - Fragebogen

Pat. ID: _____

Fragebogen Bitte füllen Sie die unten angeführten Fragen aus!**Allgemeine Angaben:**Untersuchungsdatum / / 20
TT MM JJ JJGeburtsdatum / / 20
TT MM JJ JJEthnische Zugehörigkeit: kaukasisch ("Weiße") türkisch afrikanisch asiatisch andere**Körperliche Untersuchung:**Körpergröße cm Gewicht kg vor Schwangerschaft: kgBlutdruck / mmHg Herzfrequenz / min
(sitzend, nach 10 min Ruhe) systolisch / diastolisch (sitzend, nach 10 min Ruhe)Umfang Taille cm Umfang Hüfte cmInfektionen (seit Geburt): **1** (0-2) **2** (3-5) **3** (6-9) **4** (mehr)Vermehrte Körperbehaarung ja nein wo:.....Vitamin D-Tropfen (Oleovit D3®) aktuell ja nein Anzahl Tropfen pro Woche?.....Zyklusstörungen vor Schwangerschaft ja nein

Körperliches Befinden:

1 (schlecht) **2** (eher schlecht) **3** (mittelmäßig) **4** (gut) **5** (sehr gut)

Psychisches Befinden/Lebensqualität:

1 (schlecht) **2** (eher schlecht) **3** (mittelmäßig) **4** (gut) **5** (sehr gut)

Kommentar: _____

Daten des Babys (siehe Mutter-Kind-Pass)Körpergröße b. Geb. cm Gewicht aktuell kg bei Geburt: kgAPGAR Score b.Geb. Geburtsjahr

Körperliches Befinden (aktuell) :

1 (schlecht) **2** (eher schlecht) **3** (mittelmäßig) **4** (gut) **5** (sehr gut)

Kommentar: _____

Haben Sie Ihrem Kind Vitamin D Tropfen (Oleovit D3®) verabreicht?

- Ja, länger als ein Jahr
- Ja, ein Jahr
- Ja, kürzer als ein Jahr
- Nein. Warum?.....

Geburtskomplikationen?

- Ja
- Nein
- Wenn ja, welche.....

Schwangerschaftskomplikationen (Krankheiten in der Schwangerschaft)?

- Ja
- Nein
- Wenn ja, welche.....

Haben Sie die von Dr. Ederer in Rahmen der Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung verordnete Vitamin D-Therapie befolgt?

- Ja, regelmäßig über einen längeren Zeitraum
- Ja, regelmäßig wenige Wochen, dann nicht mehr
- Unregelmäßig
- Nie

Als wie wichtig erachten Sie Vitamin D für Ihren Körper?

- Sehr wichtig
- Wichtig
- Wenig wichtig
- Unwichtig

Wissen Sie über die Aufgaben und Wirkungsweise von Vitamin D Bescheid?

- Ich kenne mich sehr gut aus
- Ich kenne mich mäßig gut aus
- Ich kenne mich ein bisschen aus
- Ich kenne mich nicht aus

Wussten Sie über die Wichtigkeit von Vitamin D (und die Bildung in Ihrem Körper durch Sonnenlicht) Bescheid, bevor Dr. Ederer Ihren Vitamin D Status überprüfte?

- Ja
- Nein

Würden Sie sich als eine Person bezeichnen, die sich viel im Freien aufhält?

- Ich bin sehr viel im Freien
- Ich bin ab und zu im Freien
- Ich bin kaum im Freien
- Ich bin nie im Freien

Trinken Sie frische Milch?

- Ja
- Nein

Wie viel Milch bzw. Milchprodukte nehmen Sie zu sich?

- Täglich
- 3-5x wöchentlich
- 1x wöchentlich
- Weniger als 1x wöchentlich
- Gar keine

Rauchen Sie?

- Ja, wie viel?
- Nein
- Ex-Raucher seit.....

Welchen höchsten Schulabschluss haben Sie?

- Volksschule
- Hauptschule
- Matura
- Berufsschule, Lehre
- Universität, Fachhochschule

Weitere Hinweise bei Bedarf:

Kommentar:

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!