

**Diplomarbeit**

**Einfluss des Vitamin D Mangels auf endokrine und  
metabolische Parameter bei Frauen mit  
Polycystischem Ovar-Syndrom**

eingereicht von

**Patrizia Ambrosch**

Geb.Dat.: 7.3.1990

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

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

unter der Anleitung von

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

**Univ.- Prof. Dr. Barbara Obermayer-Pietsch**

### *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, Mai 2014*

*Patrizia Ambrosch*

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich nun all jenen Personen danken, die mir in den letzten Jahren und im Besonderen bei der Erstellung dieser Arbeit eine große Hilfe waren.

Zuallererst möchte ich mich bei meinen Betreuerinnen Priv. Doz. Dr.med.univ. et scient.med. Elisabeth Lerchbaum und Univ. Prof. Dr. Barbara Obermayer-Pietsch bedanken, die mir das Erstellen dieser Diplomarbeit ermöglicht haben und mich zu jeder Zeit mit ihrem Fachwissen unterstützt haben.

Weiters möchte ich mich beim gesamten Team der endokrinologischen Ambulanz für die Betreuung und Rekrutierung der Patientinnen sowie für die Aufbereitung der Daten bedanken.

Vielen herzlichen Dank an meine Eltern, die mir dieses Studium durch ihre finanzielle Unterstützung erst ermöglicht haben, die mir während meiner gesamten Ausbildung mit Rat und Tat zur Seite standen und für all meine Gefühlslagen stets die richtigen Worte fanden.

Ein besonderer Dank gilt meinem Freund, der alle Höhen und Tiefen mit mir durchgestanden und gemeistert hat, der mich stets motiviert und unterstützt hat und immer ein offenes Ohr für meine Probleme und Sorgen hatte.

VIELEN DANK!

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Es gibt bereits mehrere Studien, die zu dem Ergebnis kamen, dass das Polycystische Ovar-Syndrom (PCOS), welches die häufigste endokrinologische Erkrankung der gebärfähigen Frau darstellt, und ein Mangel an Vitamin D in Zusammenhang stehen.

Ziel dieser Arbeit war es darzustellen, wie die Höhe des Vitamin D Spiegels die endokrinen und metabolischen Parameter der PCOS Patientinnen beeinflusst.

**Methoden:** Es wurden 67 Patientinnen mit PCOS und Vitamin D Mangel in die Studie eingeschlossen, deren metabolische und endokrine Parameter im Rahmen einer ambulanten Studienvisite mit anthropometrischen Messungen, oralem Glucosetoleranz-Test sowie Blutuntersuchungen erhoben wurden. Anschließend wurden die Patientinnen in zwei Gruppen mit Vitamin D Defizit oder Vitamin D Insuffizienz, entsprechend ihrer Blutspiegel, aufgeteilt.

**Ergebnisse:** Von diesen 67 untersuchten Patientinnen weisen 33 (49,3%) ein Vitamin D Defizit (Vitamin D <20 ng/ml) und 34 (50,7%) eine Vitamin D Insuffizienz (Vitamin D 20-29 ng/ml) auf. Der Mittelwertvergleich zwischen den Gruppen ergab signifikante Ergebnisse bei den Parametern Gewicht ( $p=0,036$ ), Hüftumfang ( $p=0,006$ ) und systolischer Blutdruck ( $p=0,038$ ), sowie für das freie Testosteron ( $p=0,044$ ), das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG) ( $p=0,016$ ), den oralen Glucosetoleranz-Test nach 30 Minuten (oGTT 30) ( $p=0,045$ ) und den oGTT60 ( $p=0,058$ ). Bei der Korrelationsanalyse zeigte der Vitamin D Spiegel eine signifikante Korrelation mit dem SHBG ( $p=0,017$ ) mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,293, sowie auch mit dem Hüftumfang ( $p=0,028$ , Korrelationskoeffizient -0,291).

**Diskussion:** Mit der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass je nach Ausprägung (Stärke) des Vitamin D Mangels (Vitamin D Defizit vs. Vitamin D Insuffizienz) die metabolischen und endokrinologischen Parameter des PCOS unterschiedlich stark beeinflusst werden. Die Vitamin D Supplementierung stellt möglicherweise eine neue Therapieform der Erkrankung dar und sollte in großen placebokontrollierten Studien erforscht werden.

## Abstract

**Background:** There are already several studies indicating a relationship between vitamin D deficiency and the polycystic ovary syndrome (PCOS), which is one of the most common endocrine disturbances in women of reproductive age. The aim of this study was to investigate the influence of the vitamin D level on endocrine and metabolic parameters in PCOS.

**Methods:** 67 patients suffering from vitamin D insufficiency were included in the study. Endocrine and metabolic parameters were assessed during ambulant visits using anthropometric and laboratory measurements as well as oral glucose tolerance tests. Patients were divided into two groups according to their vitamin D status in one group with vitamin D deficiency and another with vitamin D insufficiency.

**Results:** 33 (49.3%) out of 67 patients showed a vitamin D deficiency (vitamin D <20 ng/ml) and 34 (50.7%) showed a vitamin D insufficiency (vitamin D 20-29 ng/ml). Comparing the means of these two groups it was possible to show significant differences in weight ( $p=0.036$ ), hip circumference ( $p=0.006$ ) and systolic blood pressure ( $p=0.038$ ), as well as in free testosterone ( $p=0.044$ ), sex hormone-binding globulin (SHBG) ( $p=0.016$ ), 30 minute oral glucose tolerance test (oGTT30) ( $p=0.045$ ) and oGTT60 ( $p=0.058$ ). A significant correlation was shown between vitamin D and SHBG ( $p=0.017$ ) with a correlation coefficient of 0.293 and for vitamin D and hip circumference ( $p=0.028$ , correlation coefficient -0.291).

**Discussion:** The present study demonstrates that the severity of hypovitaminosis D (vitamin D deficiency vs. vitamin D insufficiency) influences endocrine and metabolic parameters of PCOS. The supplementation of vitamin D could be a new method for the treatment of PCOS but further investigations with placebo controlled trials are needed.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen.....	VI
Abbildungsverzeichnis .....	VIII
Tabellenverzeichnis .....	IX
1 Einleitung.....	1
1.1 Das Polycystische Ovar-Syndrom.....	1
1.1.1 Definition .....	1
1.1.2 Epidemiologie, Ätiologie, Risikofaktoren .....	2
1.1.3 Pathogenese .....	2
1.1.4 Folgeerkrankungen.....	4
1.1.5 Klinik .....	5
1.1.6 Diagnostik .....	6
1.1.7 Therapie.....	9
1.2 Vitamin D .....	13
1.2.1 Bildung und Stoffwechsel .....	13
1.2.2 Aufgaben und Funktion .....	14
1.2.3 Vitamin D Bedarf und Mangel .....	15
1.2.4 Supplementierung von Vitamin D .....	18
1.3 Bisherige Forschungsergebnisse zu PCOS und Vitamin D .....	20
2 Methoden.....	25
3 Ergebnisse .....	30
4 Diskussion.....	41
5 Literaturverzeichnis.....	45

## Abkürzungen

1,25(OH) <sub>2</sub> D	1,25-Dihydroxyvitamin D
25(OH)D	25-Hydroxyvitamin D
ACTH	Adrenocorticotropin
AEPCOS	Androgen Excess and PCOS Society
AUC <sub>gluc</sub>	Area under the glucose response curve
AUC <sub>ins</sub>	Area under the insulin response curve
BMI	Body Mass Index
DHEAS	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
ESHRE/ASRM	European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine
FAI	Freier Androgenindex
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
HDL	High Density Lipoprotein
HOMA	Homeostatic Model Assessment Test
HOMA IR	Homeostatic Model Assessment-insulin resistance
HOMA-β	Homeostatic Model Assessment-β
IGF I	Insulin-like growth factor I
IGT	Pathologische Glucosetoleranz
IOM	Institute of Medicine
IVF	In vitro Fertilisierung
LDL	Low Density Lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
MW	Mittelwert
NIH	National Institute of Health
oGTT	oraler Glucosetoleranz-Test
PCOS	Polycystisches Ovar-Syndrom
PTH	Parathormon

RANK	Receptor Activator of NF- $\kappa$ B
RANKL	Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SD	Standardabweichung
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
VDR	Vitamin D Rezeptor
WHR	Waist to hip ratio

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ferriman-Gallwey Score zur Beurteilung des Ausmaßes des Hirsutismus .....	7
Abbildung 2: Vergleich des Gewichtes bei Patientinnen mit Vitamin D Defizit und Vitamin D Insuffizienz .....	37
Abbildung 3: Vergleich des Hüftumfangs bei Patientinnen mit Vitamin D Defizit und Vitamin D Insuffizienz.....	37
Abbildung 4: Vergleich des systolischen Blutdrucks bei Patientinnen mit Vitamin D Defizit und Vitamin D Insuffizienz.....	38
Abbildung 5: Vergleich des freien Testosteronspiegels bei Patientinnen mit Vitamin D Defizit und Vitamin D Insuffizienz .....	38
Abbildung 6: Vergleich des SHBG Spiegels bei Patientinnen mit Vitamin D Defizit und Vitamin D Insuffizienz.....	39
Abbildung 7: Vergleich der oGTT30 Werte bei Patientinnen mit Vitamin D Defizit und Vitamin D Insuffizienz.....	39
Abbildung 8: Vergleich der oGTT60 Werte bei Patientinnen mit Vitamin D Defizit und Vitamin D Insuffizienz .....	40

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Klinische Symptome und deren internationale Häufigkeit bei PCOS (1).....	5
Tabelle 2: Richtwerte zur Feststellung eines Diabetes mellitus (9) .....	8
Tabelle 3: Upper Level Intake (IU/day) für Vitamin D in den verschiedenen Altersklassen	19
Tabelle 4: Deskriptive Statistik der Studiendaten .....	31
Tabelle 5: Häufigkeiten von Vitamin D Mangel .....	32
Tabelle 6: Häufigkeiten nach BMI Klassifikationen .....	32
Tabelle 7: Häufigkeiten Kinderwunsch .....	32
Tabelle 8: Häufigkeiten Zyklusstörungen .....	32
Tabelle 9: Mittelwertvergleich der Gruppen Vitamin D Defizit und Vitamin D Mangel .....	36

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Polycystische Ovar-Syndrom

### 1.1.1 Definition

Das Polycystische Ovar-Syndrom (PCOS) umfasst ein sehr heterogenes Krankheitsbild, welches erstmals von Stein und Leventhal 1935 beschrieben wurde. Heute gibt es für das PCOS mehrere unterschiedliche Definitionen (1).

Die National Institute of Health (NIH) schlug auf einer Konferenz 1990 eine einheitliche Definition vor. Demnach ist ein PCOS definiert als:

- Chronische Oligo- oder Anovulation (Oligo- oder Amenorrhoe) und
- klinischer und/oder laborchemischer Hyperandrogenismus

Auszuschließen sind allerdings andere Erkrankungen der Hypophyse, des Ovars und der Nebenniere. Hält man sich an diese Definition, finden sich die namensgebenden polycystischen Ovarien allerdings nur bei 75% der Patientinnen (1). Diese Tatsache führte zu dem Einwand, dass der ovariellen Dysfunktion zu wenig Bedeutung beigemessen wurde, wodurch es zur Rotterdam-Definition (ESHRE/ASRM 2003 (2)) kam (1). Laut dieser Definition handelt es sich um ein PCOS, wenn zwei der drei Kriterien erfüllt sind:

- Chronische Anovulation (Oligo- bzw. Amenorrhoe)
- Klinischer und/oder laborchemischer Hyperandrogenismus
- Polycystische Ovarien

Durch diese neue Definition sind zwei neue Phänotypen des PCOS entstanden, und zwar jene, die polycystische Ovarien zeigen, aber jeweils nur mit einem der beiden anderen Symptome kombiniert sind. Beide neuen Phänotypen zeigen metabolische Unterschiede zum klassischen PCOS, indem sie seltener mit Insulinresistenz oder dem metabolischen Syndrom assoziiert sind. Da man nun aber den Androgenüberschuss in den Vordergrund stellen wollte, gab es 2006 eine weitere Definition von der Androgen Excess and PCOS Society (AEPCOS (3))(1):

- Hyperandrogenismus: Hirsutismus und/oder Hyperandrogenämie und
- Ovarielle Dysfunktion: Oligo-/Anovulation und/oder polycystische Ovarien und
- Ausschluss anderer Ursachen eines Androgenexzesses oder assoziierter Erkrankungen.

### **1.1.2 Epidemiologie, Ätiologie, Risikofaktoren**

Das PCOS hat eine Prävalenz von 5-10% im Alter von 15-45 Jahren und ist somit die häufigste endokrinologische Erkrankung der Frau im reproduktiven Alter (4). Jedoch hat die Prävalenz durch die unterschiedlichen diagnostischen Kriterien zugenommen. So weist eine Studie basierend auf den Rotterdam Kriterien sogar eine Prävalenz von 18% auf, wobei 70% der Frauen bisher keine Diagnose hatten (5). Das PCOS ist die häufigste Ursache für überschüssige Androgenproduktion und somit für mehr als ein Drittel aller menstruellen Störungen verantwortlich (6). Die klinische Manifestation findet meist im 2. und 3. Lebensjahrzehnt statt, die Entstehungsgeschichte des Syndroms, das familiär gehäuft auftritt, beginnt jedoch oft schon in der Pubertät (7). Die Ätiologie des PCOS ist noch nicht geklärt, es wird aber vermutet, dass es sich um ein Zusammenspiel von erblichen und nicht vererbaren Faktoren handelt (6). Was den genetischen Teil des PCOS betrifft wird in neueren Studien über eine autosomal dominante Vererbung mit polygenetischer Ursache diskutiert (4). Neben den genetischen Faktoren und den Umwelteinflüssen, die zu hormonellen Störungen führen, tragen auch noch andere Faktoren wie ovarielle Dysfunktion, Übergewicht und hypothalamisch-hypophysäre Störungen zur Ätiologie des PCOS bei (5).

Da das PCOS mit einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus und dem metabolischen Syndrom einhergeht und es auch zu dermatologischen Manifestationen und gynäkologischen Problemen kommen kann, ist eine rechtzeitige Diagnose und Symptombehandlung erstrebenswert (6).

### **1.1.3 Pathogenese**

Die Entstehung des PCOS beruht auf mehreren endokrinologischen Störungen, die einen Circulus vitiosus bilden. Das Verhältnis von luteinisierendem Hormon (LH) zu Follikel-stimulierendem Hormon (FSH) wird verschoben, wodurch sich ein erhöhter LH/FSH - Quotient ergibt. Der erhöhte LH Spiegel resultiert aus einer erhöhten Pulsfrequenz sowie aus einer erhöhten Pulsamplitude, was wiederum die ovariellen Thekazellen stimuliert und diese zu einer vermehrten Androgenproduktion anregt. Durch Aromatisierung werden die Androgene im Fettgewebe teilweise zu Östrogenen umgewandelt. Da diese Bildung und Ausschüttung aber azyklisch verläuft, kommt es in weiterer Folge zu einer vermehrten LH-Ausschüttung der Hypophyse und so zu einer

Aufrechterhaltung des Ungleichgewichts. Als weiterer Faktor kommt hinzu, dass das negative Feedback der vermehrten LH-Sekretion an die Androgensekretion vermindert ist. Nicht nur in den Ovarien, sondern auch in der Nebenniere kommt es zu einer vermehrten Bildung von Androgenen (1). Die hohen Androgenkonzentrationen im Ovar bewirken einen Entwicklungsstopp der Follikel, was zu dem Erscheinungsbild der polycystischen Ovarien führt. Ein weiterer Mechanismus, der den Hyperandrogenismus fördert, ist das Zusammenspiel von Hyperinsulinämie und den Gonadotropinen, da sie die ovarielle Androgenproduktion erhöhen und die Bildung des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) beeinträchtigen. Durch den verminderten Anteil an SHBG kommt es zu einer Erhöhung der biologisch aktiven Androgene in der Zirkulation (6). Was die zellulären Mechanismen der Insulinwirkung betrifft, wird angenommen, dass Insulin die Androgenproduktion über den Insulin-like growth factor I (IGF I)-Rezeptor der Ovarien wie auch über den ovariellen Insulinrezeptor beeinflusst, und auch die LH-Freisetzung aus der Hypophyse anregt. Der Hyperinsulinämie, die durch eine erhöhte basale Insulinsekretion und eine periphere Insulinresistenz zustande kommt, wird eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des PCOS zugeschrieben (4). In 50-80 Prozent der an PCOS erkrankten Patientinnen tritt eine Insulinresistenz auf (5). Hierzu ist bekannt, dass Stoffwechselveränderungen mit Insulinresistenz auch bei einem großen Teil von schlanken Patientinnen auftreten. Diese können sich dann in weiterer Folge zu einem Diabetes mellitus Typ II entwickeln (8). Es gibt Hinweise darauf, dass es sich bei normalgewichtigen Patientinnen um eine dem PCOS eigene Form der Insulinresistenz handelt. Bei übergewichtigen Patientinnen hingegen gibt es zwei unabhängige Faktoren für die Insulinresistenz: Auf der einen Seite das PCOS an sich, auf der anderen Seite das Übergewicht (4). Anhand von Studien konnte gezeigt werden, dass zwar die Fibroblasten der PCOS Patientinnen eine Insulinresistenz aufweisen, aber die Wirkung des Insulins auf die ovarielle Androgenproduktion nicht beeinflusst wird. Somit ist zwar die metabolische, nicht aber die mitogene Wirkung des Insulins gestört. Dies könnte erklären, weshalb Insulin trotz der peripheren Insulinresistenz auf die Ovarien und deren Androgenproduktion wirkt (4). Die Mechanismen für die Entstehung der Insulinresistenz beim PCOS sind allerdings sehr komplex und beinhalten genetische Faktoren wie auch Umweltfaktoren (5).

#### **1.1.4 Folgeerkrankungen**

PCOS Patientinnen haben ein erhöhtes Risiko einen Diabetes mellitus Typ II zu entwickeln, mit einer Prävalenz von 7,5-10,0%, dies ist um das 5 fache mehr gegenüber der Normalbevölkerung gleichen Alters (4). Auch die Prävalenz einer gestörten Glucosetoleranz ist bei PCOS erhöht und liegt bei 31,0-35,0%. Familiäre Belastung und erhöhter Body Mass Index (BMI) spielen als Risikofaktoren für Diabetes mellitus Typ II und gestörte Glucosetoleranz bei PCOS eine entscheidende Rolle. Jedoch ist nicht nur das Risiko für Diabetes mellitus Typ II erhöht, sondern auch im Falle einer Schwangerschaft haben PCOS Patientinnen ein mindestens doppelt so hohes Risiko einen Gestationsdiabetes zu entwickeln als ihr Kontrollkollektiv (4). Auch eine Dyslipidämie mit erhöhten Triglyzeriden und niedrigerem High Density Lipoprotein (HDL) (1,4,5) sowie erhöhtem LDL (Low Density Lipoprotein) Spiegel (4) ist gängig bei PCOS, wobei sie unabhängig vom BMI auftritt und multifaktoriell bedingt ist (5). Frauen mit PCOS zeigen zudem eine erhöhte Inzidenz von Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen. Neben der Dyslipidämie wären hier auch noch Diabetes mellitus und arterieller Hypertonus, sowie das Fehlen des nächtlichen Blutdruckabfalls (vor allem bei adipösen, älteren Frauen mit PCOS) und eine Verstärkung der Intima/Media-Dicke als Marker für Arteriosklerose zu nennen. Aufgrund der erhöhten Inzidenz dieser Risikofaktoren geben einige Studien - wenn auch nicht alle - eine erhöhte Prävalenz für kardiovaskuläre Erkrankungen im Rahmen des PCOS an (4).

### 1.1.5 Klinik

Eine Übersicht über die unterschiedlichen klinischen Charakteristika des PCOS und deren Häufigkeiten soll in Tabelle 1 dargestellt werden.

<b>Klinische Symptomatik</b>	<b>Internationale Häufigkeit in %</b>
Oligomenorrhoe	60-75
Amenorrhoe	35-40
Hirsutismus	65-75
Akne	15-30
Alopezie	5-50
Hyperandrogenämie	Ca. 70
Polyzystische Ovarien	Ca. 80
Adipositas	50-60
Insulinresistenz	50-70
Metabolisches Syndrom	9-45

Tabelle 1: Klinische Symptome und deren internationale Häufigkeit bei PCOS (1)

#### Hyperandrogenismus:

Die klinischen Zeichen des Hyperandrogenismus umfassen Hirsutismus, postpubertär persistierende Akne oder androgenetische Alopezie. Beim Hirsutismus kommt es zu einer zunehmenden Haaransammlung vom männlichen Behaarungstyp bei Frauen. Diese pathologische Veränderung beruht auf einer Umwandlung von Vellushaar in Terminalhaar und betrifft bestimmte Körperregionen wie Kinn, Oberlippe, Linea Alba und Brust. Nicht zu verwechseln ist der Hirsutismus mit der Hypertrichose, bei der es sich zwar ebenfalls um eine Vermehrung der Behaarung handelt, diese allerdings nicht die androgenen Regionen bevorzugt sondern lokal oder generalisiert auftritt. Bei postpubertär persistierende Akne handelt es sich um eine Entzündung des Haar-Talgdrüsen-Apparats. Die Sebozyten erfahren eine androgenabhängige Wachstumsstimulation und es kommt zu einer Hyperplasie der Talgdrüsen. Von einer androgenetischen Alopezie spricht man, wenn es am Kopf zu einer Umwandlung von Terminalhaar zu Intermediär- und Vellushaar kommt. Hierbei kann sogar das komplette Haar verloren gehen (1).

### Zyklusstörungen:

Die ovarielle Dysfunktion, die die Mehrheit der an PCOS erkrankten Frauen betrifft, präsentiert sich normalerweise als Oligomenorrhoe oder Amenorrhoe. Länger andauernde Anovulation ist mit der Gefahr von dysfunktionalen uterinen Blutungen verbunden, welche wiederum regelmäßige Zyklen vortäuschen können. Die Zyklusstörungen werden oft durch die orale Kontrazeption nicht bemerkt. Das PCOS stellt die häufigste Ursache der anovulatorischen Infertilität dar, wobei aber zu bemerken ist, dass 60% der PCOS Patientinnen fertil sind und von den unfruchtbaren Patientinnen sind 90% übergewichtig (5).

### Polycystische Ovarien:

Die sonographische Darstellung der Ovarien beim PCOS kann sehr variieren. Es ist einerseits möglich, dass sich ein völlig normaler Befund präsentiert, andererseits können bereits perlenkettenartig angeordnete subkortikal, zystische Strukturen zu erkennen sein, welche sich dann meist beidseits befinden. Das Ovar präsentiert sich durch die vermehrte Bildung von Stromagewebe größer als normal. Der histologische Befund zeigt multiple Mikrozysten mit unreifen Follikeln sowie eine verdickte Kapsel (7). Würde man allerdings nur polycystische Ovarien in der Sonographie vorfinden ohne jegliche weitere Anzeichen eines PCOS, würde es sich nicht um eine Pathologie sondern lediglich um eine Normvariante handeln, welche bei ungefähr 20% der gesunden Frauen vorkommt (6).

## **1.1.6 Diagnostik**

### Anamnese und körperliche Untersuchung:

Im Anamnesegegespräch sollte darauf geachtet werden, in welchem Zeitraum und mit welcher Geschwindigkeit die Androgenisierungserscheinungen aufgetreten sind, da sie sich, wenn sie tumorbedingt entstehen, schneller entwickeln und stärker ausgeprägt sind, als nicht tumoröse. Gibt es Hinweise auf ein tumorbedingtes Geschehen, sollte mit Hilfe bildgebender Verfahren gezielt nach Tumoren gesucht werden (7). Bei der Durchführung der körperlichen Untersuchung sollte auf Anzeichen eines Hyperandrogenismus und des metabolischen Syndroms geachtet werden (1).

Um das Ausmaß eines Hirsutismus festzustellen eignet sich der Ferriman-Gallwey-Score, welcher in Abbildung 1 dargestellt wird. Hierbei wird der Körper in neun Regionen

eingeteilt und jede Region mit 0-4 Punkten, je nach Ausmaß der Behaarung, bewertet, wobei die Unterschenkel und Unterarme nicht berücksichtigt werden. Ergibt der Test einen Wert von mehr als 5 von 36 Punkten (im deutschen Kollektiv) bzw. mehr als 7 von 36 Punkten (international) so handelt es sich bereits um einen manifesten Hirsutismus. Im Mittel zeigen deutsche PCOS Patientinnen, die an Hirsutismus leiden, einen Punktwert von 11 (1).

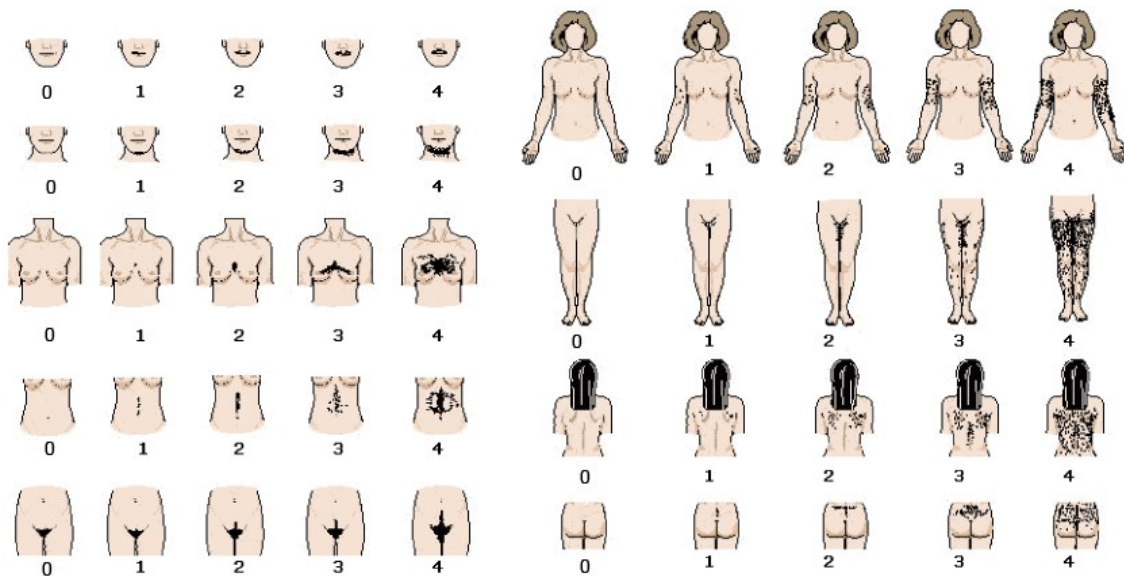


Abbildung 1: Ferriman-Gallwey Score zur Beurteilung des Ausmaßes des Hirsutismus<sup>1</sup>

Die Diagnose Akne wird von einem Dermatologen gestellt, wobei es keine internationale Klassifikation der Akne gibt. Eine Alopezie wird anhand des klinischen Erscheinungsbildes ebenfalls vom Dermatologen diagnostiziert.

Ist im vaginalen Ultraschall zumindest ein Ovar mit einem Volumen von mindestens 10 ml und/oder mindestens 12 Follikeln von je 2-9 mm zu erkennen, handelt es sich um polycystische Ovarien (1).

<sup>1</sup> Zur Verfügung gestellt von der Endokrinologischen Ambulanz, Klin. Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

### Hormonanalytik:

Ein Anstieg des freien Testosterons ist die sensitivste Methode um einen Hyperandrogenismus festzustellen, da das SHBG, dessen Produktion durch erhöhte Insulin- und Androgenspiegel verhindert wird, meist niedrig ist (6). Dazu wird der freie Androgenindex (FAI) bestimmt, zu dessen Berechnung man das Gesamt-Testosteron sowie das SHBG benötigt ( $FAI = \frac{\text{Testosteron}_{\text{Gesamt}} [\text{nmol/l}] * 100}{\text{SHBG} [\text{nmol/l}]}$ ). Zusätzlich werden LH, FSH, Östradiol, Androstendion, 17-OH Progesteron, Prolaktin, Dehydroepiandrosteron - Sulfat (DHEAS), Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) und basales Kortisol bestimmt. Alle laborchemischen Parameter sollten, falls ein regelmäßiger Zyklus vorhanden ist, am besten am 3. - 5. Zyklustag bestimmt werden (1).

### Insulin- und Glucosetoffwechsel:

Es gibt viele Methoden eine Insulinresistenz und deren Ausprägung beim PCOS zu bestimmen. Eine sehr häufige Anwendung findet allerdings der Homeostatic Model Assessment Test (HOMA) zu dessen Berechnung die Bestimmung von Nüchtern-glucose und Nüchterninsulin notwendig ist:

Homeostatic model assessment-insulin resistance (HOMA-IR)

$$HOMA - IR = \frac{\text{Nüchterninsulin [mU/ml]} * \text{Nüchtern-glucose [mmol/l]}}{22,5}$$

Der Normwert reicht bis 2,5.

Um Informationen über eine pathologische Glucosetoleranz (IGT) oder einen Diabetes mellitus Typ II zu erhalten, ist die Durchführung eines 75 g oralen Glucosetoleranz-Tests (oGTT) notwendig (1). Tabelle 2 zeigt die Richtwerte zur Feststellung eines Diabetes mellitus.

<b>Stadium</b>	<b>Nüchtern Plasma – Glucose venös</b>	<b>oGTT Werte</b>	<b>HbA1c Werte</b>
Normale Glucosetoleranz	<100 mg/dl	2 h-Wert < 140 mg/dl	<5,7%
Gestörte Glucosetoleranz	100-125 mg/dl	2 h-Wert 140-199 mg/dl	
Diabetes mellitus	≥126 mg/dl	2 h-Wert ≥ 200 mg/dl	≥6,5%

Tabelle 2: Richtwerte zur Feststellung eines Diabetes mellitus (9)

### Psychologische Aspekte:

Durch die typischen äußerlichen Veränderungen beim PCOS wie Hirsutismus und Adipositas, kommt es auch zu psychischen Beeinträchtigungen der erkrankten Frauen. Betroffen sind unter anderem das Selbstbewusstsein, das Wohlbefinden und die Sexualität. So betrachten sich Frauen mit PCOS als sexuell weniger attraktiv und zeigen eine größere Unzufriedenheit mit ihrem Sexualleben. Die vordergründigen Gefühle der Patientinnen sind häufig Aggression, Unsicherheit, Traurigkeit sowie Hoffnungslosigkeit, diese können sich allerdings bis hin zur Depression verstärken (1).

### **1.1.7 Therapie**

Bei der Therapie des PCOS geht es in erster Linie um eine Lebensstiländerung, speziell bei übergewichtigen Frauen, aber auch bei normalgewichtigen Frauen ist es sehr wichtig, eine exzessive Gewichtszunahme zu verhindern. Eine Gewichtsreduktion um nur 5-10% zeigt signifikante Vorteile und verbessert sowohl die psychologischen als auch die reproduktiven und metabolischen Aspekte (5). Von Ernährungsexperten wird empfohlen, dass übergewichtige, insulinresistente Patientinnen ihre Kohlenhydratzufuhr auf maximal 40% reduzieren sollen, da dies zu einer Verbesserung der Insulinresistenzparameter führt. Weitere Empfehlungen sind eine ausreichende Aufnahme von Ballaststoffen sowie der Ersatz von gesättigten durch ungesättigte Fettsäuren. Zusätzlich zur Gewichtsabnahme durch Kalorienreduktion spielt auch der Erhalt des erzielten Gewichts durch regelmäßige sportliche Aktivitäten eine entscheidende Rolle (1). Regelmäßige körperliche Bewegung führt dazu, dass Fettmasse abgebaut wird, Muskelmasse aber erhalten bleibt bzw. aufgebaut wird. Zusätzlich steigert sie die Gewichtsreduktion und verbessert das klinische Outcome (5,10).

#### **1.1.7.1 Lokale Therapie**

Zur Therapie des milden Hirsutismus reichen meist einfache kosmetische Anwendungen wie rasieren, wachsen oder bleichen (6). Eine weitere Möglichkeit der Behandlung ist die Haarentfernung mittels Zug mit einer Pinzette oder einem elektrischen Epiliergerät. Eine topische Therapie des Hirsutismus ist mit Eflornithin möglich. Diese Creme muss täglich auf Oberlippe und Kinn aufgetragen werden und bewirkt eine Reduktion des Haarwachstums innerhalb von acht Wochen durch die Hemmung der Ornithin-Decarboxylase. Dadurch kommt es bei ca. 60% der Patientinnen zu einer

Verminderung des Bartschattens. Eflornithin kann mit einer Laserbehandlung oder systemischen Therapie kombiniert werden, die Gabe ist während der Schwangerschaft allerdings nicht zu empfehlen, da noch nicht bekannt ist, welche Auswirkungen es auf den Feten hat. Zur Therapie der Alopezie stehen der Wirkstoff Minoxidil, welcher den Haarwuchs stimuliert, wie auch Östradioltinkturen zur Verfügung. Die topische Therapie der Akne wird generell dem Dermatologen überlassen (1) (wie auch die topische Therapie von Hirsutismus und Alopezie), eine systemische Therapie mittels antiandrogen wirksamer oraler Kontrazeptiva kann bei Hyperandrogenämie mit guter Wirksamkeit eingesetzt werden. (11)

### **1.1.7.2 Systemische Therapie**

Es gibt noch keine medikamentöse Therapie des PCOS, welche das hormonelle Ungleichgewicht und die klinischen Auswirkungen zur Gänze erfassen würde (5). Jedoch gibt es mehrere Therapiemöglichkeiten um die Symptome zu verbessern und den Folgekrankheiten entgegen zu wirken (1).

#### **Antiandrogene:**

Antiandrogenwirksame Gestagene werden bis auf Cyproteronacetat, welches das potenteste Medikament aus der Gruppe der antiandrogenen Gestagene ist, als Kombinationstherapie in oralen Kontrazeptiva verschrieben. Die Wirkung von Ovulationshemmern mit antiandrogenen Gestagenen basiert auf verschiedenen Mechanismen.

- Am Androgenrezeptor kommt es zu einer kompetitiven Verdrängung des Testosterons.
- Die 5 $\alpha$ -Reduktase-Aktivität wird reduziert wodurch in weiterer Folge das aktive Dihydrotestosteron gesenkt wird.
- Es kommt zu einer Verminderung der Gonadotropinsekretion (vor allem LH) und damit verbunden zu einer Verminderung der Steroidbiosynthese, sowie zu einer Erhöhung des SHBG (1).

Der Androgen-Rezeptorblocker Spironolacton blockiert kompetitiv die Androgenrezeptoren und führt zu einer Hemmung der Androgenproduktion in der Nebenniere. Ein weiterer Androgen-Rezeptorblocker ist Flutamid, es vermindert die Bindung der Androgene an ihren Zielorganen und bewirkt eine Verringerung der ovariellen Androgenbiosynthese.

Finasterid ist ein 5 $\alpha$ -Reduktaseblocker, es hemmt das Enzym Typ-II-5 $\alpha$ -Reduktase und vermindert somit eine Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron (1). Diese Antiandrogene sind jedoch potenziell teratogen und dürfen daher nur mit gleichzeitiger adäquater Kontrazeption verwendet werden. Somit können diese Substanzen bei Frauen mit PCOS und Kinderwunsch nicht zum Einsatz kommen (11).

### **Orale Kontrazeptiva:**

Orale Kontrazeptiva werden in der Therapie des PCOS eingesetzt, um regelmäßige Zyklen herbeizuführen, zum Schutz des Endometriums und um eine Verbesserung des Hyperandrogenismus zu erzielen. Durch einen signifikanten First-Pass-Effekt in der Leber kommt es zu einer Steigerung in der Produktion von hepatischen Proteinen, unter anderem des SHBG. Dadurch wird sogar mit niedriger Dosierung eine Reduktion des freien Androgens herbeigeführt (5). Zusätzlich hemmen orale Kontrazeptiva die Androgenproduktion in den Ovarien und der Nebenniere (7).

### **Orale Antidiabetika/Insulinsensitizer:**

Orale Antidiabetika und Insulinsensitizer sind wichtige Medikamente in der Therapie des PCOS, da eine Hyperinsulinämie die Erkrankung durch eine gesteigerte Androgenproduktion in den Ovarien und der Nebenniere begünstigt.

Metformin ist ein wichtiger Bestandteil in der Therapie des PCOS, da es neben der Senkung der Androgene auch eine Normalisierung des Zyklus sowie eine Verbesserung der Fertilität, Akne und der kardiovaskulären Risikofaktoren bewirkt. Es bewirkt eine Senkung des Körpergewichts, zeigt aber auch bei nicht insulinresistenten, schlanken Frauen eine Wirkung, da es einen direkten Effekt auf die ovarielle Androgenproduktion hat. Eine Metaanalyse ergab, dass eine Behandlung mit Metformin im ersten Trimenon einer Schwangerschaft zu keiner erhöhten Rate an Fehlbildungen führt. Es gibt auch weitere Studien die zeigen, dass Metformin die Fälle von Gestationsdiabetes und

Frühaborten reduziert (1), jedoch wird eine Fortführung der Therapie in der Schwangerschaft zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen, da hierzu die Ergebnisse größerer prospektiver Studien fehlen (4). Eine Alternative zu Metformin bieten die Glitazone, welche ebenfalls zu einer Verbesserung der Hyperinsulinämie, sowie des Lipidstatus, der Insulinresistenz und des Menstruationszyklus führen.

Da kein orales Antidiabetikum für die Therapie des PCOS zugelassen ist, können sie nur im Off-label-Use im Sinne eines Heilungsversuchs angewendet werden. Bei Glitazonen muss zusätzlich beachtet werden, dass während der Therapie eine sichere Verhütung gegeben ist, da es keine ausreichenden Hinweise für Einflüsse auf den Feten gibt (1).

## 1.2 Vitamin D

### 1.2.1 Bildung und Stoffwechsel

Vitamin D ist ein Steroidhormon des menschlichen Körpers, dessen Synthese in der Haut durch Sonnenlicht induziert wird. Die irrtümliche Bezeichnung „Vitamin“ kommt daher, da man früher glaubte, dass der Mensch diese Substanz mit der Nahrung zu sich nehmen müsse. Nun weiß man aber, dass die körpereigene Synthese, bei entsprechenden äußeren Umständen, ausreicht (12).

Das Ausgangsprodukt von Vitamin D ist Cholesterin, daraus wird in der Leber das 7-Dehydro-Cholesterin hergestellt, welches in die Haut transportiert wird (12). In der Haut entsteht aus 7-Dehydro-Cholesterin durch die Bestrahlung von UV-Licht das Prävitamin D<sub>3</sub>, welches sofort in Vitamin D<sub>3</sub> umgewandelt wird. Bei exzessiver Sonnenexposition werden sowohl das Prävitamin als auch das Vitamin D<sub>3</sub> zu inaktiven Produkten abgebaut. Vitamin D kann in Fettzellen gespeichert und auch wieder aus ihnen freigesetzt werden. Gelangt es in die Zirkulation wird es an das Vitamin D-Binding-protein gebunden und zur Leber transportiert, wo es durch die Vitamin D-25-Hydroxylase zu 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D) umgewandelt wird. Jedoch handelt es sich hierbei um eine inaktive Form, welche erst in der Niere durch die 25-Hydroxyvitamin D-1 $\alpha$ -Hydroxylase zu 1,25-Dihydroxyvitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) umgewandelt werden muss (13). Diese aktive Form des Hormons bindet nun an den Vitamin D Rezeptor (VDR), welcher an unterschiedlichen Geweben wie zum Beispiel am Dünndarm, den Nieren und anderen ausgebildet ist, und entfaltet dort seine Wirkung (14).

1,25(OH)<sub>2</sub>D vermindert über negatives Feedback seine eigene Produktion sowie auch die des Parathormons. Zusätzlich fördert es seinen eigenen Abbau, da es die Expression der 25-Hydroxyvitamin D-24 Hydroxylase erhöht, welche 1,25(OH)<sub>2</sub>D in eine wasserlösliche inaktive Form umwandelt, die mit der Galle ausgeschieden wird (13).

Eine weitere Möglichkeit der Vitamin D Zufuhr, neben der körpereigenen Bildung durch UV-Licht, ist die Aufnahme von Vitamin D über die Nahrung. Es gibt nur einige wenige Nahrungsmittel die von Natur aus Vitamin D beinhalten, wie zum Beispiel Sardinen, Lachs, Makrelen und Hering, Eidotter und Pilze. In den USA und Kanada werden viele Nahrungsmittel wie Milch, Joghurt, Cerealien, Käse und Brotprodukte mit Vitamin D angereichert. In den meisten Ländern Europas geschieht dies nicht, da es in den 1950er

Jahren zu Vitamin D Intoxikationen unter Kindern gekommen ist, seitdem gibt es Gesetze, die die Anreicherung von Milch mit Vitamin D verbieten. Jedoch wird in einigen Ländern Europas Vitamin D zu Cerealien, Margarine und Brot hinzu gegeben (14).

Das - über die Nahrung oder durch Supplementation - in den Körper aufgenommene Vitamin D wird in Chylomikronen verpackt, in das lymphatische System aufgenommen und so dem venösen Blut zugeführt. Danach durchläuft es denselben Metabolismus wie in der Haut synthetisiertes Vitamin D (14).

Für die Anreicherung von Nahrungsmitteln wie auch für die Supplementierung können sowohl Vitamin D<sub>2</sub>, welches von Natur aus in sonnenexponierten Pilzen vorkommt, als auch Vitamin D<sub>3</sub> verwendet werden (14).

### **1.2.2 Aufgaben und Funktion**

Vitamin D ist ein lipophiles Hormon und entfaltet seine Wirkung über den intrazellulär gelegenen VDR. Dieser Steroidrezeptor ist im Zytosol lokalisiert und wird nach Bindung des Hormons in den Zellkern verlagert. Dort ist er für die Aktivierung oder Inaktivierung verschiedener Gene zuständig (12).

Der Sekretionsreiz für Vitamin D entsteht durch einen Mangel an Kalzium und/oder Phosphat, welcher, wie auch das Parathormon, das Enzym 25-Hydroxyvitamin D-1 $\alpha$ -Hydroxylase in der Niere aktiviert und somit zu einer Erhöhung des 1,25(OH)<sub>2</sub>D beiträgt (12).

Die wichtigste Aufgabe von Vitamin D ist die gesteigerte Absorption von Kalzium und Phosphat aus dem Darm (12). 1,25(OH)<sub>2</sub>D erhöht die Absorption von Kalzium um 30-40%, die von Phosphat um 80% (14). Die Kalziumabsorption im Dünndarm wird gesteigert indem 1,25(OH)<sub>2</sub>D mit dem VDR interagiert und so die Expression des epithelialen Kalziumkanals und des Kalziumbindenden Proteins Calbindin 9K steigert. Eine weitere wichtige Funktion besitzt Vitamin D im Knochenstoffwechsel. Hierbei wird es vom VDR in den Osteoblasten erkannt, was zu einer Erhöhung des Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand (RANKL) führt. RANKL wird von seinem Rezeptor RANK, welcher auf den Präosteoklasten lokalisiert ist, erkannt, was die Reifung zu Osteoklasten veranlasst. Die reifen Osteoklasten bauen nun das Kalzium und Phosphat im Knochen ab und tragen so zu einer Erhöhung der Spiegel im Blut bei (13).

Vitamin D zeigt jedoch neben seinen Hauptaufgaben noch weitere Funktionen im menschlichen Körper. So ist bekannt, dass unter anderem auch Gewebe wie Gehirn, Brust, Colon, Prostata, Immunzellen und Muskel sowie Pankreas und Fettgewebe einen VDR besitzen (13,15). Insgesamt kontrolliert  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  über 200 Gene auf direktem oder indirektem Weg. Darunter befinden sich Gene die verantwortlich sind für Apoptose, Differenzierung, Angiogenese und zelluläre Proliferation. Auf der einen Seite wird die zelluläre Proliferation sowohl von gesunden Zellen als auch von Krebszellen durch  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  gesenkt, auf der anderen Seite bewirkt es eine gesteigerte terminale Differenzierung. Zusätzlich wirkt  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  als Immunmodulator, es hemmt die Reninsynthese und steigert sowohl die myokardiale Kontraktilität als auch die Insulinproduktion (13).

### **1.2.3 Vitamin D Bedarf und Mangel**

Die Sonnenlichtinduzierte Vitamin D Synthese stellt die wichtigste Vitamin D Quelle des Menschen dar (80-90%) (14,15). Das durch Sonneneinstrahlung der Haut gebildete Vitamin D wird in den Fettzellen gespeichert und bei Bedarf in den Wintermonaten freigesetzt. Werden die Arme und Beine in der Zeit zwischen 10 Uhr und 15 Uhr für eine Dauer von 5 bis 30 Minuten zweimal die Woche bestrahlt, reicht dies meist für eine adäquate Produktion aus, wobei dies in Abhängigkeit zur Jahreszeit, geographischen Breite und der Pigmentation der Haut gesehen werden muss (13). So ist die Vitamin D Produktion nördlich und südlich des 33. Breitengrades während der Wintermonate sehr eingeschränkt oder gar nicht möglich (14).

Der Grund für ein Vitamin D Defizit ist meist eine zu geringe Bestrahlung mit Sonnenlicht. Das Verwenden einer Sonnencreme mit Lichtschutzfaktor 30 reduziert die Vitamin D Produktion um mehr als 95%. Menschen mit dunkler Hautfarbe benötigen 3 bis 5 Mal länger um die gleiche Menge an Vitamin D zu produzieren als Personen mit weißer Hautfarbe. Mit zunehmendem Alter sinkt die Vitamin D-Synthese Kapazität der Haut ab. Es gibt aber auch noch andere Gründe für ein Vitamin D Defizit wie zum Beispiel Fettmalabsorptionssyndrome, da diese Patienten oft nicht in der Lage sind, das fettlösliche Vitamin D aufzunehmen.  $25(\text{OH})\text{D}$ , welches am Vitamin D-Binding-Protein transportiert wird, geht im Rahmen eines Nephrotischen Syndroms vermehrt verloren. Auch eine Reihe an Medikamenten wie zum Beispiel Antikonvulsiva, Glucocorticoide,

Antimykotika und Medikamente zur Behandlung von AIDS stellen ein Risiko für ein Vitamin D Defizit dar, da sie den Katabolismus erhöhen (14).

The Endocrine Society empfiehlt, dass jene Personen auf Vitamin D Mangel untersucht werden, die auch ein Risiko für einen Mangel besitzen. Zur Evaluierung des Vitamin D Status wird empfohlen, 25(OH)D im Serum zu messen, da diese Form den größten Anteil im Serum ausmacht und eine Halbwertszeit von 2-3 Wochen besitzt. 1,25(OH)<sub>2</sub>D sollte aufgrund der Tatsache, dass dieser Wert bei Vorliegen eines sekundären Hyperparathyreoidismus normal oder sogar erhöht sein kann, nicht zur Diagnostik eines Vitamin D Defizits verwendet werden. Von einem Vitamin D Defizit spricht man ab einem 25(OH)D Spiegel von unter 20 ng/ml. Vitamin D Insuffizienz ist definiert als ein 25(OH)D Spiegel von 21-29 ng/ml (14).

Ein Defizit an Vitamin D hat Störungen im Kalzium- und Phosphathaushalt sowie im Knochenmetabolismus zur Folge. Es kommt zu einem Absinken der intestinalen Kalzium- und Phosphatabsorption und zu einem Anstieg des Parathormons (PTH). Der sekundäre Hyperparathyreoidismus hält das Serumkalzium auf einem normalen Level, dies geschieht aber durch die Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen und der erhöhten Phosphatausscheidung der Nieren. Die vermehrte PTH Freisetzung führt zu einem Anstieg der Osteoklastenaktivität und so zu einem Abfall der Knochendichte. Durch die Phosphaturie kommt es zu einer niedrigen Konzentration von Phosphat im Serum, was zu einem Mineralisationsdefekt der Knochen führt. Diese Umstände äußern sich bei Kindern mit wenig mineralisierten Knochen in Form einer Rachitis. Bei Erwachsenen ist das Skelett meist ausreichend mineralisiert, sodass es zu keinen Skelettdeformitäten kommt und das Bild einer Osteomalazie meist unentdeckt bleibt (14).

Epidemiologische Studien zeigen, dass das Risiko an einem Mamma-, Prostata-, oder Colonkarzinom zu erkranken um 30-50% erhöht ist, wenn die 25(OH)D Spiegel unter 20 ng/ml liegen. Zusätzlich zum Risiko zu erkranken, ist auch die Mortalität erhöht. Jedoch ist bekannt, dass diese und andere Gewebe in der Lage sind, selbst die 25-Hydroxyvitamin D-1 $\alpha$ -Hydroxylase und somit 1,25(OH)<sub>2</sub>D zu produzieren. 1,25(OH)<sub>2</sub>D wird benötigt um Gene zu kontrollieren, die die zelluläre Proliferation und Differenzierung steuern und so das Gewebe vor entarteten Krebszellen schützt, indem es die Apoptose induziert und die Angiogenese verhindert (13).

Studien zeigen, dass ein Defizit an Vitamin D zu einer verminderten Insulinproduktion und erhöhten Insulinresistenz führt. Zusätzlich soll es auch mit dem metabolischen Syndrom assoziiert sein. Eine weitere Studie zeigte, dass Menschen, die in höheren Breitengraden leben, ein erhöhtes Risiko für Hypertonus und kardiovaskuläre Krankheiten aufweisen. Patienten mit Hypertonus wurden über einen Zeitraum von 3 Monaten drei Mal in der Woche einem UVB Licht ausgesetzt, ihr 25(OH)D Spiegel stieg um ungefähr 180% an und der Blutdruck normalisierte sich. Zusätzlich soll ein Mangel an Vitamin D die Wahrscheinlichkeit an einer Depression oder Schizophrenie zu erkranken erhöhen (13).

Einen höheren Bedarf an Vitamin D besitzen Schwangere und stillende Frauen. The Endocrine Society empfiehlt Schwangeren mindestens 600 IU/d an Vitamin D wobei mindestens 1.500-2.000 IU/d notwendig sind um den 25(OH)D Spiegel auf 30 ng/ml zu halten. Der Fetus entwickelt im ersten und zweiten Trimenon den Großteil seiner Organsysteme sowie die Kollagenmatrix der Knochen. Im dritten Trimenon folgt dann die Kalzifizierung des Skelettes, wofür vermehrt Kalzium benötigt wird. Während dieser gesamten Zeit ist die mütterliche 1,25(OH)<sub>2</sub>D Produktion erhöht. Schwangere zeigen ein erhöhtes Risiko für ein Vitamin D Defizit, was wiederum das Risiko für eine Sectio caesarea sowie für Präeklampsie erhöht (14). Ebenso soll ein insuffizienter Vitamin D Spiegel in der Schwangerschaft ein niedriges Geburtsgewicht zu Folge haben. Studien zeigen, dass ein suffizienter Vitamin D Spiegel während der Schwangerschaft auch für die Entwicklung der Zähne wichtig ist und das Risiko für Typ I Diabetes, Multiple Sklerose und bipolare Störungen senkt (16). Eine 2013 in Deutschland publizierte Studie zeigt allerdings, dass der Vitamin D Spiegel der Mutter beziehungsweise der Spiegel in der Nabelschnur mit einem Risiko für Nahrungsmittelallergien bei Kindern bis zum 2. Lebensjahr einhergeht. So wird vermutet, dass ein hoher Vitamin D Spiegel das Risiko des Kindes eine Allergie auszubilden begünstigt (17).

Jedoch nicht nur während der Schwangerschaft sondern auch in der Stillzeit benötigt die Mutter mehr Vitamin D. Kinder, die ausschließlich von Muttermilch ernährt werden, neigen dazu ein Vitamin D Defizit zu entwickeln. Dieses Risiko ist vor allem während der Wintermonate gegeben, da weder sie, noch ihre Mütter Vitamin D produzieren können. Während der Stillzeit ist es auch wichtig, dass die Absorption von Kalzium aus der Nahrung optimiert wird, um einen ausreichenden Kalziumanteil in der Muttermilch sicher

zu stellen. The Endocrine Society empfiehlt daher stillenden Müttern eine Vitamin D Einnahme von mindestens 1.400-1.500 IU/d (14).

Im Uterus wird der Fetus mit Vitamin D von der Mutter über die Plazenta versorgt. Die Halbwertszeit von 25(OH)D beträgt ungefähr 2-3 Wochen, das bedeutet, dass das Neugeborene auch einige Tage nach der Geburt einen ausreichenden Vitamin D Spiegel besitzt, sofern die Mutter genügend Vitamin D suffizient war (14). Es wird von der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde eine Vitamin D Supplementierung für Säuglinge von 400-500 IU/d bis zum zweiten erlebten Frühsommer empfohlen. Diese Empfehlung ist unabhängig davon, ob das Kind mit Muttermilch oder Säuglingsnahrung ernährt wird (18).

Es wird angenommen, dass auch übergewichtige Kinder und Erwachsene mehr Vitamin D benötigen als normalgewichtige. Der Grund dafür liegt darin, dass bei übergewichtigen Erwachsenen ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) das fettlösliche Vitamin D im Körperfett gespeichert wird. So ist es notwendig, dass übergewichtige Personen 3-4 Mal so viel Vitamin D bekommen als normalgewichtige ihrer Altersklasse (14).

#### **1.2.4 Supplementierung von Vitamin D**

Vitamin D kann sowohl während des Essens, als auch nüchtern eingenommen werden, da es für die Resorption kein Fett aus der Nahrung benötigt. Ob es täglich, einmal in der Woche oder dreimal im Jahr verabreicht wird, ist bezüglich der Effektivität der Aufrechterhaltung des Spiegels egal.

Für Patienten mit dem Risiko ein Vitamin D Defizit zu entwickeln, gibt es je nach Altersklasse unterschiedliche Empfehlungen der Endocrine Society zur Einnahme von Vitamin D.

Kinder im Alter von 0-1 Jahr sollten zumindest 400 IU/d Vitamin D erhalten. Von 1-18 Jahren werden 600 IU/d empfohlen. Auch Erwachsenen von 19-65 Jahren wird eine Dosis von 600 IU/d empfohlen um die Funktion der Muskeln sowie die Gesundheit der Knochen zu optimieren. Erwachsene ab 65 Jahren wird empfohlen 800 IU/d einzunehmen, um Knochenbrüchen vorzubeugen (14).

Eine Vitamin D Intoxikation ist sehr selten und geht nur mit sehr hohen zugeführten Mengen einher. Bei einer Dosis von 50.000 IU/d werden die 25(OH)D Levels auf mehr als 150 ng/ml gesteigert, was zu Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie führt. Wobei es bei

einer Einnahme von 10.000 IU/d über 5 Monate zu keiner Intoxikation kommt (13). Von den Institutes of Medicine (IOM) wurden Upper Limits der täglichen Vitamin D Zufuhr festgelegt, die in Tabelle 3 dargestellt sind (19).

<b>Altersgruppe</b>	<b>Upper Level Intake (IU/day)</b>
0-6 Monate	1.000
6-12 Monate	1.500
1-3 Jahre	2.500
4-8 Jahre	3.000
9 Jahre und älter sowie für Erwachsene	4.000

Tabelle 3: Upper Level Intake (IU/day) für Vitamin D in den verschiedenen Altersklassen

Jedoch wurden in Studien auch bei Kindern, die 2.000 IU/d Vitamin D erhielten, keine Anzeichen einer Intoxikation beobachtet. Es gibt zwar keine Langzeitstudien über diese höheren Vitamin D Gaben, dennoch gibt es keine Hinweise in der Literatur, dass Dosen von 4.000 IU/d zu Hyperkalzämie führen würden (14).

### **1.3 Bisherige Forschungsergebnisse zu PCOS und Vitamin D**

In mehreren Studien wurde bereits gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen Vitamin D und dem Polyzystischem Ovar Syndrom besteht (20). Es wird angenommen, dass ein Defizit an Vitamin D zur Pathogenese der Insulinresistenz und des Metabolischen Syndroms bei PCOS Patientinnen beiträgt. Ob es auch einen Zusammenhang zu den veränderten endokrinen Parametern und der gestörten Fertilität gibt, ist noch nicht endgültig geklärt. Diese Vermutung eines Zusammenhangs zwischen Vitamin D und PCOS basiert auf der Tatsache, dass mehr als 3% des menschlichen Genoms von VDR's reguliert werden. Hierzu zählen auch wichtige Gene des Glucosemetabolismus (15). Aber nicht nur auf genetischer Ebene sondern auch durch hormonelle Modulationen werden der Insulin Metabolismus und die Fertilität beeinflusst (20).

#### **Metabolische Veränderungen:**

Einige Studien zeigen, dass adipöse Frauen mit PCOS einen niedrigeren Vitamin D Spiegel besitzen als normalgewichtige Frauen mit PCOS (20). Li et al. zeigten, dass 25(OH)D Spiegel umgekehrt proportional zum BMI bei Frauen mit PCOS sind, wohingegen sie keine derartige Korrelation in der Kontrollgruppe (Frauen mit regelmäßigen Ovulationen) finden konnten (21). Auch Wehr et al. (22) ebenso wie Hahn et al. (23) zeigten in ihren Studien eine negative Korrelation zwischen 25(OH)D Spiegeln und BMI. Es ist möglich, dass der Grund dafür, dass ein Großteil der PCOS Patientinnen ein Vitamin D Defizit hat, im Übergewicht liegt. Da Vitamin D ein fettlösliches Vitamin ist und sich somit im Fettgewebe ansammelt, kommt es bei adipösen Frauen zu einer verminderten Bioverfügbarkeit des Vitamins (20). Jedoch ist es ebenso möglich, dass sich übergewichtige Frauen und insbesondere Frauen, die an Hirsutismus leiden, nicht sehr gerne in der Öffentlichkeit zeigen und so das Sonnenlicht meiden, welches essentiell für die Synthese von Vitamin D ist (15).

Adipositas könnte auch eine Rolle im Zusammenhang zwischen Vitamin D Defizit und Insulinresistenz spielen. So zeigen einige Studien nur bei adipösen PCOS Patientinnen eine Assoziation zwischen Vitamin D Defizit und Insulinresistenz. Neben dem Übergewicht gibt es aber auch noch andere Mechanismen, die den oben angeführten Zusammenhang erklären könnten. So kann Vitamin D möglicherweise die Expression der Insulinrezeptoren

stimulieren und dadurch die Insulinempfindlichkeit der Glucosetransporter verbessern. Es reguliert ebenso das extrazelluläre und intrazelluläre Kalzium, welches für die insulinabhängigen intrazellulären Prozesse der abhängigen Gewebe wie Muskel und Fettgewebe wichtig ist. Auch auf das Immunsystem hat Vitamin D einen modulierenden Effekt. Hypovitaminose D kann zu einer stärkeren inflammatorischen Antwort führen, was wiederum im Zusammenhang mit Insulinresistenz steht (15).

In einer Studie an 206 PCOS Patientinnen konnten Wehr et al. (22) zeigen, dass niedrige 25(OH) Level signifikant assoziiert sind mit Komponenten des Metabolischen Syndroms und Insulinresistenz in Frauen mit PCOS. So führten niedrige 25(OH)D Spiegel zu erhöhten Leveln von Nüchternblutzucker und stimulierten Glucosewerten, area under the glucose response curve (AUCgluc), HOMA-IR und Nüchterninsulin - und stimulierten Insulinwerten. Auch Hahn et al. (23) und Li et al. (21) lieferten in ihrer Studie Ergebnisse zur Korrelation zwischen niedrigen 25(OH)D Spiegel und Insulinresistenz. Zusätzlich konnten Wehr et al. (22) zeigen, dass die  $\beta$ -Zell Funktion bei PCOS Patientinnen eingeschränkt ist, da eine negative Assoziation zwischen 25(OH)D und homeostatic model assessment- $\beta$  (HOMA- $\beta$ ) besteht. Die Hypothese, dass eine Hypovitaminose D zu einer stärkeren Entzündungsreaktion führt, konnte sowohl in der letztgenannten Arbeit (22), als auch in jener von Li et al. (21) bestätigt werden. Eine weitere Assoziation mit niedrigem 25(OH)D fanden Wehr et al. (22) zu erhöhten Triglyzeriden sowie zu erniedrigtem HDL, wobei letzteres auch von Li et al. (21) dargestellt wurde.

### **Endokrine Veränderungen:**

Beim PCOS spielen nicht nur metabolische sondern auch endokrine Veränderungen eine wichtige Rolle. In Beobachtungsstudien konnte eine Beziehung zwischen dem Vitamin D Status und den Zeichen eines Hyperandrogenismus gefunden werden. Frauen die von Hirsutismus betroffen waren, hatten niedrigere 25(OH)D Werte als jene aus der Kontrollgruppe mit demselben BMI. Auch innerhalb von PCOS Patientinnen zeigten sich Unterschiede. Frauen mit PCOS und Hirsutismus hatten niedrigere Vitamin D Spiegel als an PCOS erkrankte Frauen ohne Hirsutismus (20). In der Studie von Wehr et al. (22) konnte gezeigt werden, dass eine inverse Korrelation zwischen dem 25(OH)D Spiegel und dem Hirsutismus Score besteht, die unabhängig vom BMI ist. Es wurden auch weitere

endokrine Parameter untersucht und festgestellt, dass es keinen Zusammenhang zwischen 25(OH)D und FAI, gesamt Testosteron und freiem Testosteron gibt. Dies stimmt teilweise mit den Ergebnissen von Hahn et al. (23) und Li et al. (21) überein, die beide ebenso keine Korrelation zwischen Vitamin D und gesamt Testosteron gefunden haben. Allerdings ergeben beide letztgenannten Studien eine Korrelation zwischen 25(OH)D und FAI.

PCOS stellt eine der Hauptursachen für die Infertilität bei Frauen dar. Es gibt Hinweise dafür, dass Vitamin D auch hier eine Rolle spielt, da es, neben den hauptverantwortlichen Sexualhormonen, modulierend in die reproduktiven Prozesse bei Frauen, aber auch bei Männern, eingreift. VDR's kommen neben den klassischen Geweben wie Knochen, Intestinum, Nieren usw. auch in anderen Geweben vor wie Ovar, Placenta, Uterus, Hoden, Hypophyse und vielen mehr (15). In den menschlichen Ovarien reguliert Vitamin D die Östrogen Biosynthese durch die Regulation der Aromatasegene und die Aufrechterhaltung der extrazellulären Kalziumhomeostase. In Untersuchungen an Mäusen wurde gezeigt, dass bei einem Vitamin D Defizit die Fertilitätsrate sinkt. Die Ovarien von VDR null Mäusen zeigen verminderte Aromataseaktivität und eine beeinträchtigte Follikulogenese. Ein Defizit an Vitamin D ist assoziiert mit einer Kalziumdysregulation und führt bei Frauen mit PCOS zu einer Störung der Follikulogenese, was zu menstruellen Störungen und Fertilitätsproblemen führt (20). Bei Männern könnte der Vitamin D Status mit der Samenqualität und Spermatogenese sowie mit Hypogonadismus und Testiculopathien in Zusammenhang stehen. Es gibt ausreichend Hinweise dafür, dass Kalzium auch in der Reproduktion des Mannes eine wichtige Rolle spielt. Die Rolle von Vitamin D in Bezug auf Samenqualität und Spermatogenese ist allerdings nicht eindeutig. Es sind zwar einige Beobachtungsstudien vorhanden, welche den obengenannten Zusammenhang zeigen, jedoch fehlen derzeit noch randomisierte kontrollierte Studien (RCT's), die den Effekt einer Vitamin D Behandlung auf die Samenqualität untersuchen (15). Bezüglich der Hypothese, dass der Vitamin D Spiegel mit einem Hypogonadismus in Zusammenhang stehen könnte, gibt es bereits Studien, die dies belegen. So zeigten Wehr et al. in ihrer Studie, in der sie 2310 Männer untersuchten, dass ein unabhängiger Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D Spiegel mit Testosteron, FAI und SHBG Spiegel besteht. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die saisonalen Schwankungen der Spiegel von Vitamin D, Testosteron und FAI sehr ähnlich waren, wobei

die Peaks im Spätsommer und die Tiefpunkte im Frühling verzeichnet wurden (24). Pilz et al. führten eine RCT zu diesem Thema durch, in welche 54 übergewichtigen Männern mit einem Vitamin D Defizit eingeschlossen wurden. 31 Männer befanden sich in der Vitamin D Gruppe und bekamen eine tägliche Dosis von 83 µg Vitamin D über ein Jahr verabreicht, 23 erhielten ein Placebo. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Anstieg des Testosterons in der Verum Gruppe, wohingegen keine signifikante Veränderung in der Placebo Gruppe festgestellt werden konnte (25).

Einige Studien haben untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Vitamin D Status der Frauen und dem Outcome einer In vitro Fertilisierung (IVF) gibt, jedoch kamen sie zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen, sodass man den Einfluss von Vitamin D bei IVF's nicht ausreichend beurteilen kann (15).

#### **Supplementierung:**

Die erste Studie zur Wirksamkeit einer Vitamin D Supplementierung bei PCOS wurde 1999 von Thys-Jacobs et al. (26) durchgeführt. Sie untersuchten 13 PCOS Patientinnen mit dokumentierter chronischer Anovulation, von denen 4 an Amenorrhoe litten. Die restlichen 9 Frauen hatten eine Oligomenorrhoe in der Vorgeschichte, wobei wiederum 4 von diesen einen regelmäßigen Zyklus aufwiesen. Alle Frauen bekamen eine Supplementierung mit Vitamin D und Kalzium über 6 Monate verabreicht. Bei 7 dieser insgesamt 9 Patientinnen mit unregelmäßigem Zyklus führte dies zu einer Normalisierung des Menstruationszyklus. Bei den 4 Frauen, die einen regelmäßigen Zyklus hatten, blieb dies auch so und 2 Frauen wurden schwanger. Daraufhin folgten weitere Pilotstudien, welche eine Wirksamkeit von Vitamin D auf die veränderten metabolischen Parameter bei PCOS bestätigten (27). So kamen auch Wehr et al. (28) bei ihrer Pilotstudie, in der sie 46 Frauen mit PCOS 20.000 IU Cholecalciferol wöchentlich über 24 Wochen verabreichten, zu dem Ergebnis, dass dies zu einer Verbesserung des Menstruationszyklus führt und unter Umständen auch zu einer Verbesserung der Fertilität führen kann. Zusätzlich wurde eine Reduktion von Östradiol beobachtet, unverändert blieben hingegen Testosteron, freies Testosteron und SHBG. Rashidi et al. (29) teilten 60 infertile PCOS Patientinnen in drei Gruppen ein, wobei Gruppe 1 Kalzium und Vitamin D erhielt, Gruppe 2 Kalzium, Vitamin D und Metformin und Gruppe 3 nur Metformin. Die Dauer der Intervention betrug in allen drei Gruppen 3 Monate. Die Ergebnisse zeigten, dass eine

Verbesserung der menstruellen Unregelmäßigkeit in Gruppe 2 am stärksten nachzuweisen war, wobei die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht signifikant waren, was unter Umständen an der geringen Anzahl an Studienteilnehmerinnen lag. Bezüglich des folliculären Wachstums kamen sie zu dem Ergebnis, dass das Therapieansprechen in Gruppe 2 am besten war. Es scheint so, als wäre eine Kombination von Kalzium-Vitamin D und Metformin zur Therapie von menstruellen Störungen und zur Reifung der Follikel effektiver, als jede der beiden Therapieformen alleine. Ein Nachteil dieser Studie besteht allerdings darin, dass man aus den Ergebnissen nicht schließen kann, ob der Effekt auf das Vitamin D oder das Kalzium zurückzuführen ist. Zusätzlich ist zu beachten, dass Frauen, die bereits große Mengen an Kalzium ( $> 1400$  mg/d) über die Nahrung zu sich nehmen und zudem noch Kalzium substituieren, ein höheres Risiko haben kardiovaskuläre Krankheiten zu erleiden, sowie eine höhere Sterberate aufweisen (30). The IOM empfiehlt in ihren Dietary Reference Intakes daher eine Einnahme von Kalzium von 1000 mg/d für Frauen zwischen 19 und 50 Jahren. Ab 51 Jahren wird eine Einnahme von 1200 mg/d empfohlen (19).

Die Substitution von Vitamin D wirkt sich jedoch nicht nur auf die endokrinen sondern auch auf die metabolischen Parameter aus. So zeigen Kotsa et al. (31) in ihrer Studie, dass es zu einem Anstieg der Insulinsekretion in der Frühphase, nach der Therapie mit 1- $\alpha$ -Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> für 3 Monate, kommt, der positiv mit den erhöhten Spiegeln von 25(OH)D<sub>3</sub> korreliert. Weiters wurde ein Anstieg in der Insulineffektivität, wie auch im Serum HDL vermerkt, sowie ein Abfall der Triglyzeride im Serum. Auch Wehr et al. (28) beschreiben in ihrer Studie ähnliche Ergebnisse. Darin zeigte sich ebenfalls ein Abfall der Triglyzerid Level, wobei es zu einem Anstieg des Gesamtcholesterins und des LDL Cholesterins kam. Zusätzlich wurde noch ein Abfall der Nüchtern-glucose und der stimulierten Glucosewerte sowie der C-Peptid Spiegel vermerkt.

Obwohl es bereits einige Daten aus kleineren und zumeist unkontrollierten Studien gibt, die auf eine Verbesserung der metabolischen und endokrinen Parameter bei Frauen mit PCOS durch eine Supplementierung von Vitamin D hinweisen, ist es dennoch notwendig, größere Placebo kontrollierte Studien mit längerer Studiendauer und einem größeren Patientinnenkollektiv durchzuführen, um den positiven Effekt der Therapie zu verdeutlichen (27).

## 2 Methoden

Zu Beginn der Arbeit wurde eine Literaturrecherche durchgeführt, um Daten und Informationen für den theoretischen Teil über PCOS, Vitamin D und deren Zusammenhänge, sowie bisherige Forschungsergebnisse, zu erhalten. Die Artikel wurden größtenteils in PubMed und über Google Scholar gesucht und waren über den Einstieg der Medizinischen Universität Graz im Volltext verfügbar. Verwendete Suchbegriffe waren „PCOS“, „Polyzystisches Ovar Syndrom“, „Polycystic Ovary Syndrome“, „polyzystische Ovarien“, „Vitamin D Mangel“, „Vitamin D Deficiency“, „PCOS und Vitamin D“. Des Weiteren wurden Artikel über den Link „related searches“ in Pub Med sowie über die Referenzliste anderer Studien gefunden. Artikel für die kein Zugriff gewährt wurde, wurden mir von meiner Betreuerin zur Verfügung gestellt. Zusätzlich wurden Informationen aus medizinischen Lehrbüchern unterschiedlicher Disziplinen herangezogen.

### **Studienteilnehmerinnen:**

Es wurden 67 Patientinnen im Zeitraum von Jänner 2012 bis August 2013 rekrutiert, wobei es sich in der vorliegenden Studie nur um die Auswertung der Erstuntersuchungen im Rahmen einer Studie zur Verbesserung der metabolischen und endokrinen Aspekte des PCOS mittels Vitamin D Supplementierung mit einer Gesamtzahl von 150 Patientinnen, handelt. Diese Studie wird voraussichtlich im Sommer 2016 abgeschlossen sein. Die Daten der Patientinnen wurden im Rahmen von geplanten Studienvisiten in der Ambulanz der Klinischen Abteilung für Endokrinologie in Graz erhoben. Eingeschlossen in die Studie wurden Patientinnen im Alter von 18 Jahren bis zum Beginn der Menopause, die einen 25(OH)D Spiegel von < 30 ng/ml aufwiesen und den Rotterdam-Kriterien für die Diagnose eines PCOS entsprachen. Mindestens zwei der folgenden Kriterien mussten hierzu erfüllt sein: Oligo- oder Anovulation, klinischer und/oder laborchemischer Hyperandrogenismus, polyzystische Ovarien im Ultraschall. Ausgeschlossen aus der Studie wurden jene Frauen, die folgende Eigenschaften aufwiesen: Hyperkalzämie (>2,65 mmol/l), hormonelle Kontrazeption innerhalb von 3 Monate vor Studienbeginn, Insulinsensitizer innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn, Lipidsenker oder Medikamente, die die Insulinsensitivität oder die Serum-Androgene beeinflussen können,

Vitamin D Supplementierung innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn, Hyperandrogenismus anderer Ursache als PCOS, fehlende oder zurückgezogene Einverständniserklärung.

Die Diagnose einer Oligo- oder Anovulation wurde gestellt über das Vorhandensein einer Oligo- oder Amenorrhoe. Zur Beurteilung des Hyperandrogenismus wurden klinische Parameter wie der Ferriman Gallwey-Score und das Auftreten einer Akne oder Alopezie herangezogen, sowie erhöhte Androgenlevel im Blut. Die polyzystischen Ovarien wurden mittels Ultraschall diagnostiziert, wobei das Vorhandensein von 12 oder mehr Follikeln in jedem Ovar mit einer Größe von 2-9 mm im Durchmesser und/oder ein erhöhtes Volumen des Ovars von >10 ml für die Diagnose PCO ausschlaggebend waren. Um Tumoren der Nebenniere, Hyperprolaktinämie, Cushing-Syndrom und Adrenogenitales Syndrom ausschließen zu können, wurden laborchemische Parameter wie Cortisol, Adrenocorticotropin (ACTH), 17 $\alpha$ OH-Progesteron und DHEAS durchgeführt.

Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission genehmigt und alle Studienteilnehmerinnen haben die Einverständniserklärung unterschrieben.

### **Studiendesign:**

Bei jener Studie, welche dieser Arbeit übergeordnet ist, handelt es sich um eine Placebo-kontrollierte, monozentrische, klinische Phase IV Studie, welche an der Endokrinologischen Ambulanz der Medizinischen Universität Graz durchgeführt wird, um den tatsächlichen Nutzen einer Vitamin D Supplementierung bei PCOS besser bestimmen zu können.

In RCT's werden die Ergebnisse von zwei oder mehreren Gruppen von PatientInnen, die unterschiedlichen Behandlungen unterzogen werden (zum Beispiel Verum/neue Therapie vs. Placebo/Standardtherapie), bezüglich des Outcomes der Therapie verglichen. Die Zuteilung zu der jeweiligen Gruppe erfolgt durch Zufall (Randomisierung). Somit erzielt man eine Strukturgleichheit zwischen den Gruppen, die sich sowohl auf bekannte als auch auf nicht bekannte Merkmale bezieht. Die RCT's sind der Königsweg unter den Studien, wenn es um die Beurteilung von Vor- und Nachteilen einer medizinischen Intervention geht. Aus diesem Grund wird der Nutzen von Behandlungen sehr kritisch hinterfragt, sollten keine Ergebnisse einer RCT vorliegen (32). Darüber hinaus kann auch noch eine Verblindung angewendet werden. Hierbei gibt es die Möglichkeit der single blind study,

bei der der Patient zwar weiß, dass er an einer Studie teilnimmt, aber nicht welches Medikament er bekommt, oder der double blind study in der weder Patient noch Arzt wissen, welches Medikament verabreicht wird. Dieses Verfahren der Verblindung verhindert eine Beeinflussung der Studienergebnisse (33). Unkontrollierte Studien haben im Vergleich zu den RCT's den Nachteil, dass keine Kontrollgruppe vorhanden ist und so nicht festgestellt werden kann, ob das untersuchte Medikament oder andere Einflussfaktoren für die beobachtete Wirkung verantwortlich waren (34).

Da jedoch die Rekrutierung sowie auch die Compliance der Patientinnen bei prospektiven Medikamentenstudien sehr mühsam und zeitaufwendig sind, wurde diese Arbeit als ein Teil der oben genannten Studie gestaltet, welcher die relevanten zu untersuchenden Parameter der ersten Studienvisite statistisch analysiert und ausarbeitet.

#### **Ablauf der Studie:**

Die aktive Phase der Patientinnen in der Studie betrug 24 Wochen. In diesen 24 Wochen erfolgten drei Studienvisiten jeweils im Abstand von 12 Wochen. Wobei für die vorliegende Arbeit lediglich die Ergebnisse der ersten Studienvisite herangezogen wurden.

#### **Studienvisite 1 (Zeitpunkt 0):**

Es erfolgte eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung mit der Bestimmung von Körpergröße, Gewicht, Blutdruck und waist to hip ratio (WHR). Weiters erfolgte eine Blutabnahme, ein oGTT, eine Lipometer-Messung sowie die Abgabe einer Urinprobe und die Randomisierung. Die Patientinnen erhielten ihre Studienmedikation (Oleovit D3 oder Placebo) mit der Aufforderung wöchentlich 50 gtt davon einzunehmen, ein Zyklustagebuch und zwei Schwangerschaftstests, mit der Anweisung 1 bzw. 2 Monate nach der erfolgten Studienvisite einen Test durchzuführen und bei positivem Ergebnis sofort den Prüfarzt/die Prüfarztin zu informieren.

#### **Statistische Analyse:**

Zu den laborchemisch analysierten Werten wurden zusätzlich noch weitere Parameter berechnet. Der BMI wurde berechnet aus Gewicht dividiert durch Größe in Metern zum

Quadrat. Der WHR ist ein Wert aus Bauchumfang dividiert durch Hüftumfang. Der FAI wird berechnet aus Testosteron [nmol/l] dividiert durch SHBG [nmol/l] mal 100.

Die Berechnung der AUCgluc erfolgt durch die Formel

$$\text{AUCgluc} = \frac{\text{oGTT0} + \text{oGTT30}}{2} * 0,5 + \frac{\text{oGTT30} + \text{oGTT60}}{2} * 0,5 + \frac{\text{oGTT60} + \text{oGTT120}}{2} * 1,$$
 jene der

Area under the insulin response curve (AUCins) durch die Formel

$$\text{AUCins} = \frac{\text{Ins0} + \text{Ins30}}{2} * 0,5 + \frac{\text{Ins30} + \text{Ins60}}{2} * 0,5 + \frac{\text{Ins60} + \text{Ins120}}{2} * 1.$$
 Um den HOMA-IR zu

berechnen benötigt man die Formel

$$\text{HOMA - IR} = \frac{\text{Nüchterninsulin } [\mu\text{U/ml}] * \text{Nüchternglucose } [\text{mg/dl}]}{405}$$
 und für den HOMA- $\beta$  die

$$\text{Formel HOMA - } \beta = \frac{20 * \text{Nüchterninsulin } [\mu\text{U/ml}]}{(\text{Nüchternglucose } [\text{mmol/l}] - 3,5)}.$$

Für alle laborchemisch analysierten und berechneten Werte wurde eine deskriptive Statistik durchgeführt.

Zusätzlich wurde der BMI nach der Klassifikation der WHO in Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas aufgeteilt und die jeweiligen Häufigkeiten berechnet. Der Vitamin D Spiegel wurde in Anlehnung an die Endocrine Society Guidelines (14) in die Kategorien Vitamin D Insuffizienz (20-29 ng/ml) und Vitamin D Defizit (<20 ng/ml) aufgeteilt und es wurden ebenfalls die jeweiligen Häufigkeiten analysiert. Weiters wurden noch die jeweiligen Häufigkeiten für Kinderwunsch und Zyklusregelmäßigkeit (regelmäßig, unregelmäßig, Amenorrhoe) berechnet.

Eine sekundäre Amenorrhoe bedeutet, dass es, nach vorherigem normalem Zyklus, über mehr als 3 Monate zu keiner spontanen Blutung kommt (35).

Zur Beurteilung einer Normalverteilung wurden sowohl der Kolmogorov-Smirnov-Test, als auch der Shapiro-Wilk-Test herangezogen, da das Patientinnenkollektiv mit einer Fallzahl von 67 an der Grenze zwischen den beiden Tests liegt.

Im Mittelwertvergleich, welcher je nach Ergebnis der Normalverteilung mit dem T-Test beziehungsweise mit dem U-Test von Mann und Whitney durchgeführt wurde, wurden die Gruppen Vitamin D Insuffizienz und Vitamin D Defizit verglichen. Zusätzlich wurden die Vitamin D Werte zwischen Normalgewichtigen/Übergewichtigen Frauen, sowie zwischen Frauen mit/ohne Kinderwunsch und mit/ohne Zyklusstörung verglichen. Ein Chi-Quadratstest mit den Variablen Vitamin D Status, Kinderwunsch, Zyklusstörung, Insulinresistenz (HOMA IR >2,5), Hyperandrogenämie (freies Testosteron >3,18 pg/ml) wurde ebenfalls berechnet.

Am Ende wurde noch eine Korrelationsanalyse zwischen Vitamin D und den anderen Parametern durchgeführt.

Für die Statistische Auswertung wurde das Programm SPSS 20 (SPSS Inc, Chicago, USA) verwendet. Ein p-Wert  $<0,05$  wurde als statistisch signifikant festgelegt.

### 3 Ergebnisse

In die vorliegende Studie wurden 67 PCOS Patientinnen mit Vitamin D Mangel eingeschlossen. Alle relevanten Daten der Patientinnen wurden mit Hilfe der deskriptiven Statistik analysiert und sind in Tabelle 4 dargestellt. Bei der Berechnung des HOMA- $\beta$  ist zu erwähnen, dass eine Patientin ausgeschlossen wurde, da sie einen Nüchternblutglucosewert von 58 mg/dl hatte, was in der Berechnung einen HOMA- $\beta$  von -719,78 ergibt und das Ergebnis verfälschen würde.

<b>Deskriptive Statistik</b>		
	<b>Mittelwert (MW)</b>	<b>Standardabweichung (SD)</b>
Alter*	25	5
Gewicht [kg]*	74,9	20,5
Größe [cm]	166,6	6,3
BMI*	26,9	7,4
Bauchumfang [cm]	90	18
Hüftumfang [cm]*	104	16
WHR*	0,86	0,09
Syst. Blutdruck [mmHg]*	123	11
Diast. Blutdruck [mmHg]	83	8
25-Vit D [ng/ml]*	20,0	6,5
PTH [pg/ml]	46,7	14,3
freies Testosteron [pg/ml]	2,50	0,99
SHBG [nmol/l]	51,2	28,0
Testosteron [ng/ml]*	0,57	0,26
FAI*	5,26	3,76
Östradiol [pg/ml]*	68,57	52,58
Ca [mmol/l]	2,37	0,08
OGTT 0 [mg/dl]	84	8
OGTT 30 [mg/dl]	129	21
OGTT 60 [mg/dl]	117	37

OGTT 120 [mg/dl]	97	25
AUCgluc*	220,99	45,49
Insulin 0 [mU/l]*	10,5	6,7
Insulin 30 [mU/l]*	76,5	59,9
Insulin 60 [mU/l]*	81,0	67,0
Insulin 120 [mU/l]*	59,3	57,0
AUCins*	131,55	96,75
HOMA-IR*	2,22	1,56
HOMA-β*	200,94	147,81
Cholesterin [mg/dl]	177	33
Triglyzeride [mg/dl]*	84	42
HDL [mg/dl]	64	20
LDL [mg/dl]	93	33

\* Daten sind nicht normalverteilt, aus formalen Gründen werden alle Parameter mit MW und SD angegeben

Tabelle 4: Deskriptive Statistik der Studiendaten

Von diesen 67 Patientinnen weisen 33 (49,3%) ein Vitamin D Defizit (Vitamin D <20 ng/ml) und 34 (50,7%) eine Vitamin D Insuffizienz (Vitamin D 20-29 ng/ml) auf (siehe Tabelle 5). Zusätzlich wurden die Häufigkeiten für die einzelnen BMI Kategorien (siehe Tabelle 6), eingeteilt nach den Richtlinien der WHO (36), erstellt. Hierbei zeigen etwas mehr als die Hälfte der Frauen (52,4%) einen normalen BMI, und je 15 Frauen (23,8%) sind übergewichtig bzw. leiden an einer Adipositas. 40 Frauen (59,7%) geben einen Kinderwunsch an und 27 Frauen (40,3%) wünschen sich im Moment kein Kind (siehe Tabelle 7). Ein regelmäßiger Zyklus wird von 13 Frauen (20%) angegeben. 38 Frauen (58,5%) leiden an einem unregelmäßigen Zyklus (siehe Tabelle 8) und 14 Frauen (21,5%) berichten sogar von einer sekundären Amenorrhoe.

<b>Vitamin D Mangel</b>		
	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
Vitamin D Defizit <20 ng/ml	33	49,3
Vitamin D Insuffizienz 20-29 ng/ml	34	50,7
Gesamt	67	100

Tabelle 5: Häufigkeiten von Vitamin D Mangel

<b>BMI Klassifikation</b>		
	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
Normalgewicht BMI 18,5-24,9 kg/m <sup>2</sup>	33	52,4
Übergewicht BMI 25,0-29,9 kg/m <sup>2</sup>	15	23,8
Adipositas BMI >30 kg/m <sup>2</sup>	15	23,8
Gesamt	63	100

Tabelle 6: Häufigkeiten nach BMI Klassifikationen

<b>Kinderwunsch</b>		
	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
Kein Kinderwunsch	40	59,7
Kinderwunsch	27	40,3
Gesamt	67	100

Tabelle 7: Häufigkeiten Kinderwunsch

<b>Zyklusregelmäßigkeit</b>		
	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
Regelmäßiger Zyklus	13	20,0
Unregelmäßiger Zyklus	38	58,5
Amenorrhoe	14	21,5
Gesamt	65	100

Tabelle 8: Häufigkeiten Zyklusstörungen

Im statistischen Vergleich des Patientinnenkollektivs, aufgeteilt nach dem Vitamin D Mangel (Vitamin D Defizit <20 ng/ml, Vitamin D Insuffizienz 20-29 ng/ml), ergaben sich folgende Ergebnisse. Der Mittelwertvergleich der Parameter Gewicht und Hüftumfang zeigt eine statistische Signifikanz wobei der p-Wert für das Gewicht bei  $p=0,036$ , jener für den Hüftumfang bei  $p=0,006$  liegt. Weiters zeigen auch die Parameter systolischer Blutdruck ( $p=0,038$ ), 25-Vitamin D ( $p<0,001$ ), freies Testosteron ( $p=0,044$ ), SHBG ( $p=0,016$ ) sowie oGTT 30 ( $p=0,045$ ) und oGTT60 ( $p=0,058$ ) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, wobei der p-Wert des oGTT60 mit  $p=0,058$  als grenzwertig signifikant beziehungsweise als statistischer Trend einzustufen ist. Eine genaue Auflistung des Mittelwertvergleichs mit den entsprechenden p-Werten ist in Tabelle 9 dargestellt.

<b>Mittelwertvergleich</b>				
	<b>VitDMangel</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>p-Wert</b>
Alter*	Defizit <20ng/ml	25	5	0,642
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	25	5	
Gewicht [kg]*	Defizit <20ng/ml	79,9	22,3	0,036
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	70,5	17,9	
Größe [cm]	Defizit <20ng/ml	167,1	7,1	0,608
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	166,3	5,5	
BMI*	Defizit <20ng/ml	28,4	8,3	0,060
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	25,5	6,4	
Bauchumfang [cm]	Defizit <20ng/ml	94	20	0,071
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	85	16	
Hüftumfang [cm]*	Defizit <20ng/ml	110	17	0,006
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	99	14	
WHR*	Defizit <20ng/ml	0,86	0,09	0,523
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	0,86	0,09	
Syst. Blutdruck [mmHg]*	Defizit <20ng/ml	126	12	0,038
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	120	11	
Diast. Blutdruck [mmHg]	Defizit <20ng/ml	84	7	0,312
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	82	10	
25-Vit D [ng/ml]*	Defizit <20ng/ml	14,2	3,6	<0,001
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	25,7	2,4	
PTH [pg/ml]	Defizit <20ng/ml	47,0	15,5	0,870
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	46,4	13,3	
freies Testosteron [pg/ml]	Defizit <20ng/ml	2,75	1,17	0,044
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	2,26	0,73	
SHBG [nmol/l]	Defizit <20ng/ml	42,8	22,0	0,016
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	59,2	30,9	

Testosteron [ng/ml]*	Defizit <20ng/ml	0,57	0,27	0,747
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	0,57	0,26	
FAI*	Defizit <20ng/ml	6,01	4,13	0,113
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	4,51	3,25	
Östradiol [pg/ml]*	Defizit <20ng/ml	173,73	104,41	0,934
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	229,01	179,58	
Ca [mmol/l]	Defizit <20ng/ml	2,37	0,09	0,990
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	2,37	0,07	
OGTT 0 [mg/dl]	Defizit <20ng/ml	86	7	0,077
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	82	9	
OGTT 30 [mg/dl]	Defizit <20ng/ml	134	19	0,045
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	124	21	
OGTT 60 [mg/dl]	Defizit <20ng/ml	125	39	0,058
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	108	33	
OGTT 120 [mg/dl]	Defizit <20ng/ml	100	25	0,272
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	93	26	
AUCgluc*	Defizit <20ng/ml	231,13	45,56	0,116
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	210,85	43,80	
Insulin 0 [mU/l]*	Defizit <20ng/ml	10,8	8,1	0,716
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	10,2	5,1	
Insulin 30 [mU/l]*	Defizit <20ng/ml	80,3	63,6	0,725
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	72,8	56,9	
Insulin 60 [mU/l]*	Defizit <20ng/ml	88,2	70,7	0,457
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	73,8	63,4	
Insulin 120 [mU/l]*	Defizit <20ng/ml	64,7	67,9	0,930
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	54,1	44,3	
AUCins*	Defizit <20ng/ml	141,34	108,84	0,696
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	121,76	83,47	
HOMA-IR*	Defizit <20ng/ml	2,34	1,91	0,763
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	2,11	1,13	

HOMA-β*	Defizit <20ng/ml	173,73	104,41	0,232
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	229,01	179,58	
Chol [mg/dl]	Defizit <20ng/ml	177	33	0,880
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	178	33	
Tri [mg/dl]*	Defizit <20ng/ml	86	42	0,744
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	83	42	
HDL [mg/dl]	Defizit <20ng/ml	60	19	0,159
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	69	20	
LDL [mg/dl]	Defizit <20ng/ml	92	32	0,828
	Insuffizienz 20-29 ng/ml	94	35	

\* Daten sind nicht normalverteilt, aus formalen Gründen werden alle Parameter mit MW und SD angegeben

Tabelle 9: Mittelwertvergleich der Gruppen Vitamin D Defizit und Vitamin D Mangel

In der oben gezeigten Tabelle ist zu sehen, dass Frauen mit einem Vitamin D Defizit im Mittel ein höheres Gewicht (79,9 kg) aufweisen, als Frauen mit Vitamin D Insuffizienz (70,5 kg). Auch beim Hüftumfang zeigt sich, dass Patientinnen mit Vitamin D Defizit einen größeren Hüftumfang (110 cm) haben, als jene mit Vitamin D Insuffizienz (99 cm). Der systolische Blutdruck und das freie Testosteron sind bei Frauen mit Vitamin D Defizit im Mittel höher (syst. BD: 126 mmHg, freies Testosteron: 2,75 pg/ml) als bei Frauen mit Vitamin D Insuffizienz (syst. BD: 120 mmHg, freies Testosteron: 2,26 pg/ml). Gegenteilig dazu verhalten sich die Werte des SHBG. In diesem Fall ist das SHBG bei Frauen mit Vitamin D Defizit mit 42,8 nmol/l niedriger als bei Patientinnen mit Vitamin D Insuffizienz, welche im Mittel einen Wert von 59,2 nmol/l zeigen. Die Parameter oGTT30 und oGTT60 sind jeweils in der Gruppe der Patientinnen mit Vitamin D Defizit höher (oGTT30: 134 mg/dl, oGTT60: 125 mg/dl) als in der Gruppe mit Vitamin D Insuffizienz (oGTT30: 124 mg/dl, oGTT60: 108 mg/dl). Eine graphische Darstellung der Mittelwertvergleiche, welche eine statistische Signifikanz aufweisen, sind in Abbildung 2 bis Abbildung 8 zu sehen.

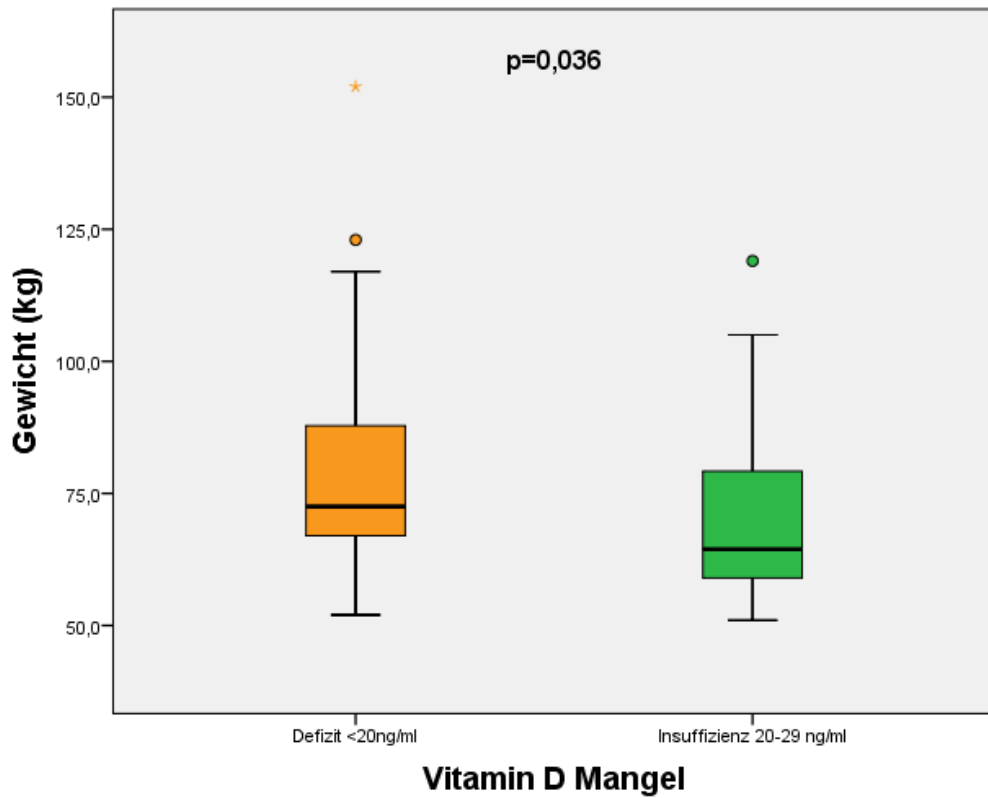


Abbildung 2: Vergleich des Gewichtes bei Patientinnen mit Vitamin D Defizit und Vitamin D Insuffizienz

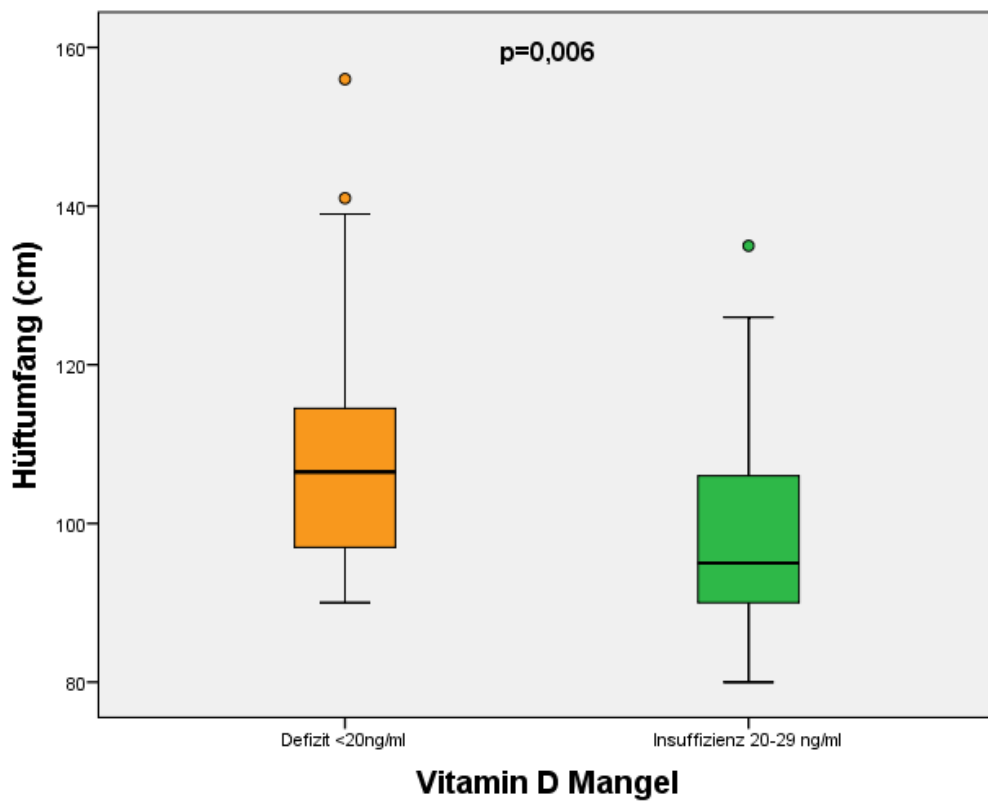


Abbildung 3: Vergleich des Hüftumfangs bei Patientinnen mit Vitamin D Defizit und Vitamin D Insuffizienz

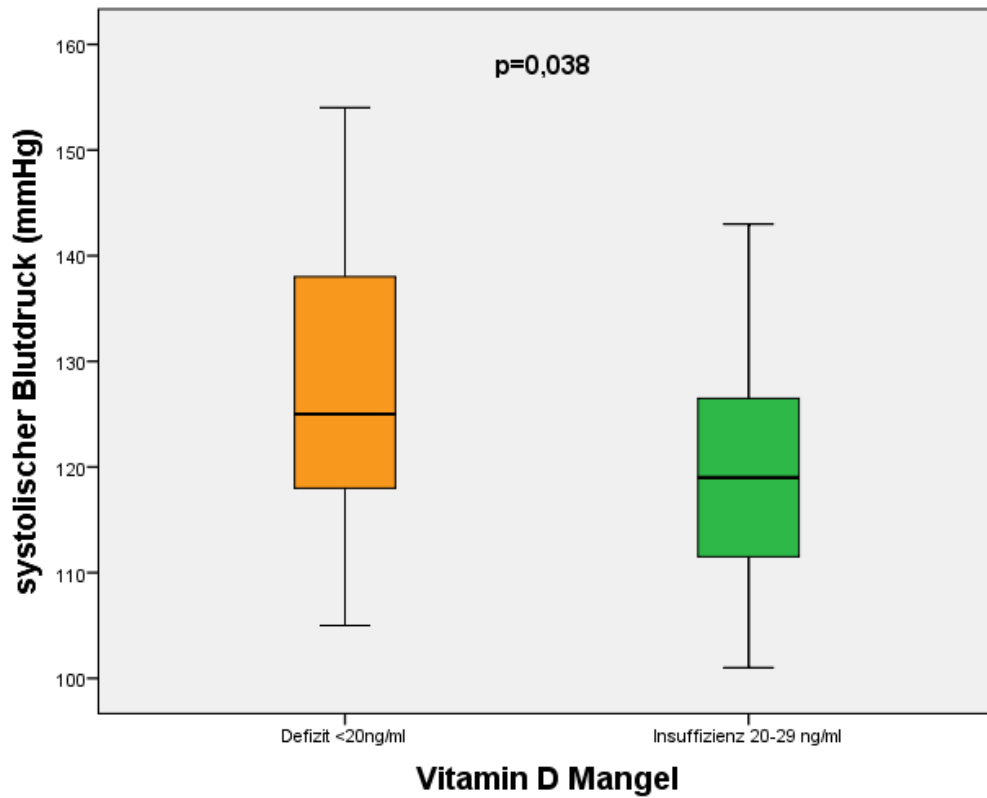


Abbildung 4: Vergleich des systolischen Blutdrucks bei Patientinnen mit Vitamin D Defizit und Vitamin D Insuffizienz

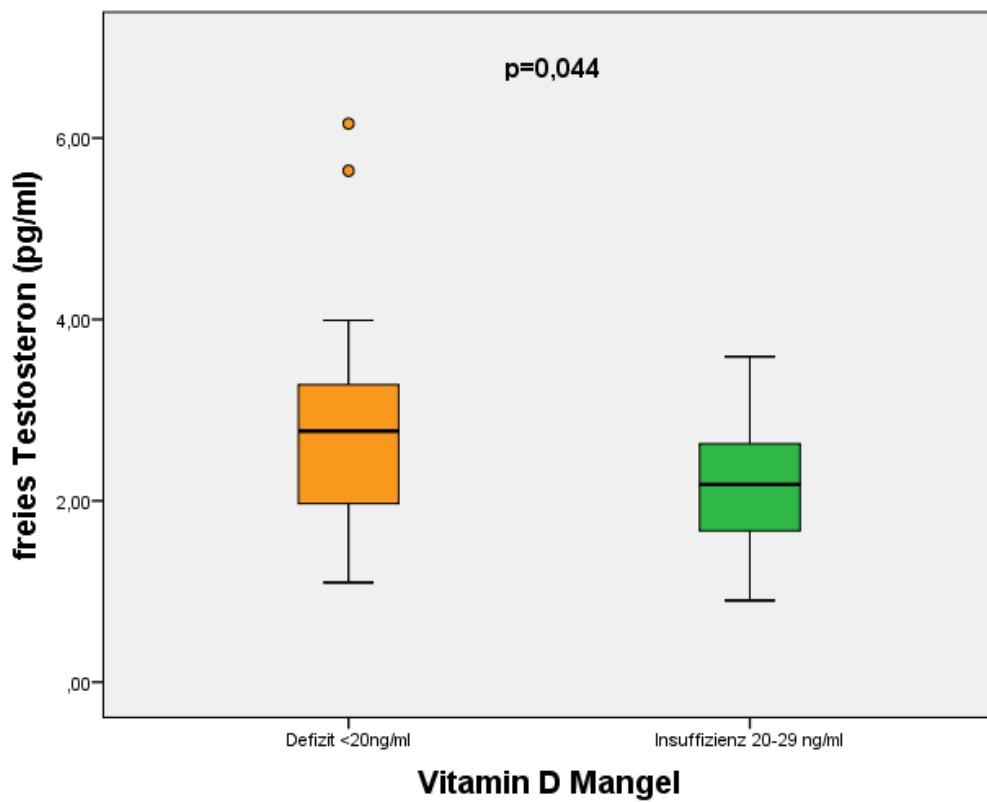


Abbildung 5: Vergleich des freien Testosteronspiegels bei Patientinnen mit Vitamin D Defizit und Vitamin D Insuffizienz

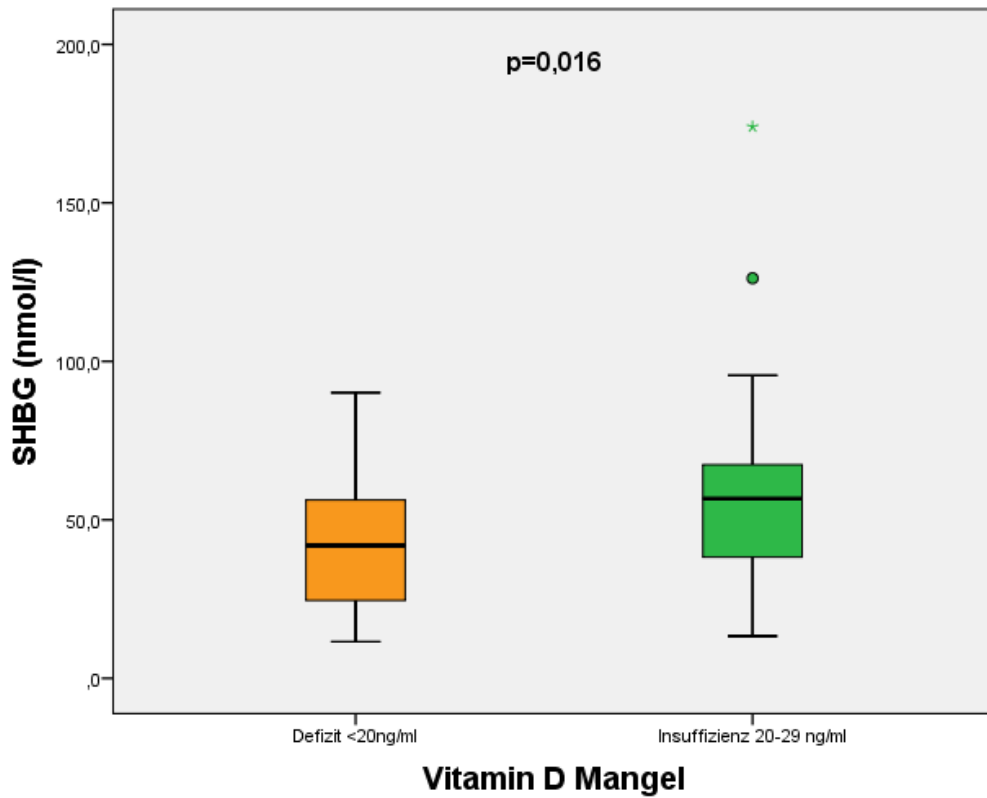


Abbildung 6: Vergleich des SHBG Spiegels bei Patientinnen mit Vitamin D Defizit und Vitamin D Insuffizienz

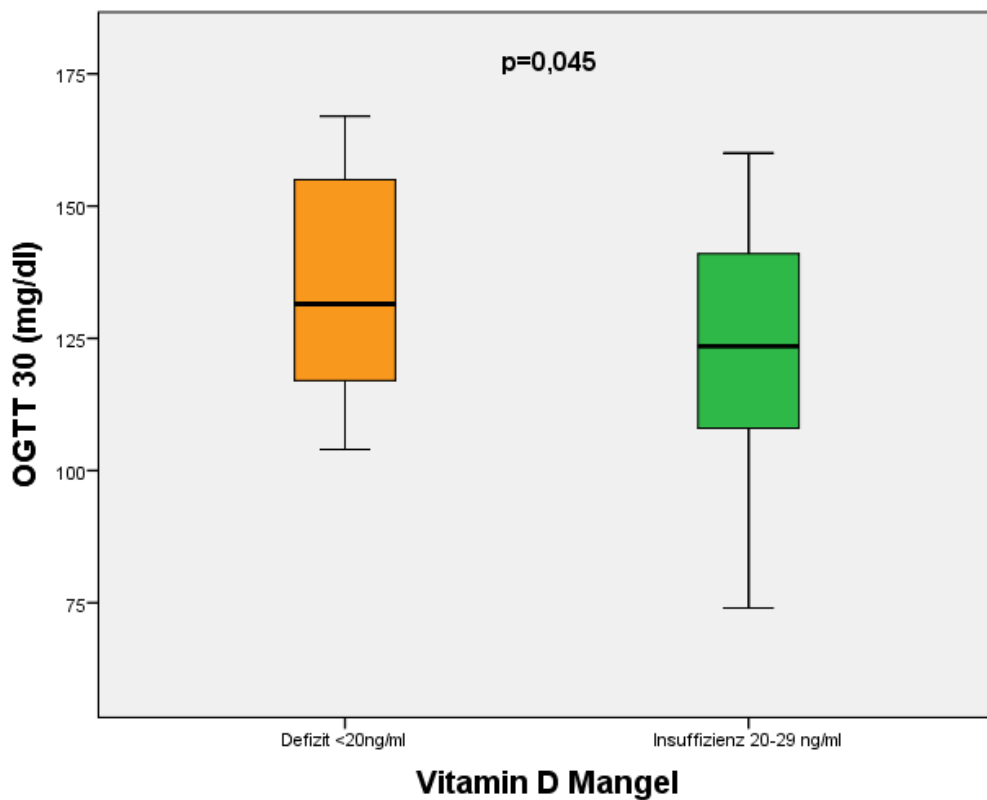


Abbildung 7: Vergleich der oGTT30 Werte bei Patientinnen mit Vitamin D Defizit und Vitamin D Insuffizienz

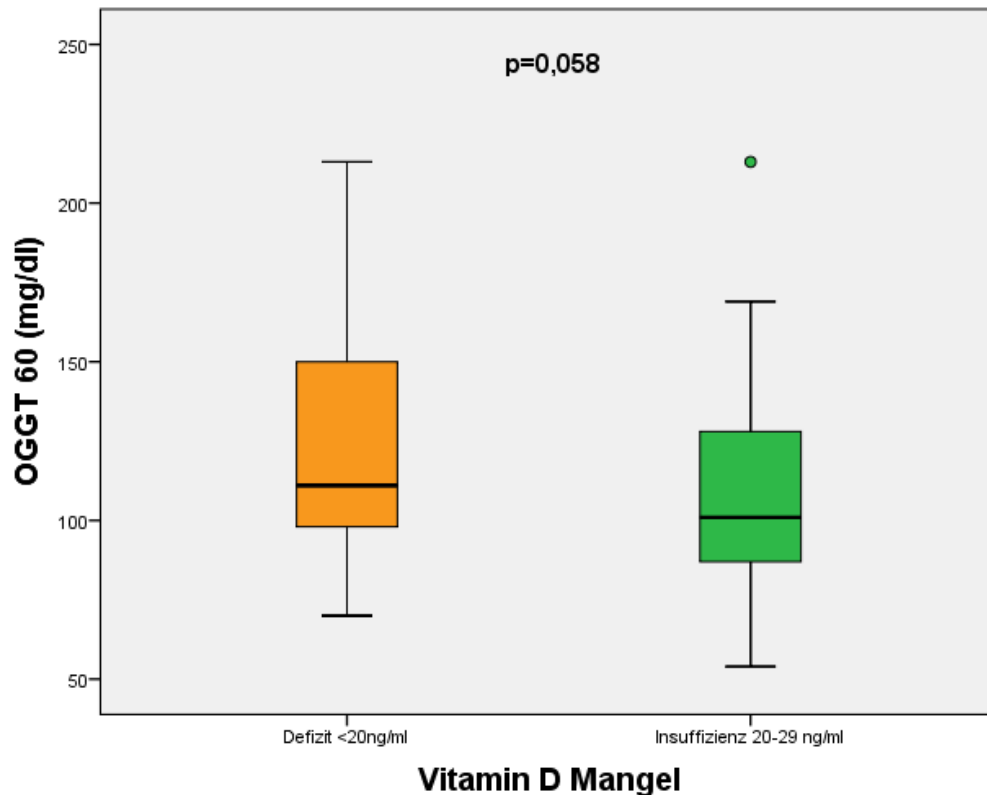


Abbildung 8: Vergleich der oGTT60 Werte bei Patientinnen mit Vitamin D Defizit und Vitamin D Insuffizienz

Bei der Durchführung des Chi-Quadrattests mit den Variablen Vitamin D Status versus Kinderwunsch, versus Zyklusstörung, versus Insulinresistenz (HOMA-IR >2,5), versus Hyperandrogenämie (freies Testosteron >3,18) sowie beim Vergleich der Vitamin D Werte zwischen Normalgewichtigen/Übergewichtigen Frauen, zwischen Frauen mit/ohne Kinderwunsch und mit/ohne Zyklusstörung ergaben sich keinerlei signifikante Ergebnisse.

Die Korrelationsanalyse von Vitamin D mit jedem der anderen Parameter ergab zwei statistisch signifikante Ergebnisse. Der Vitamin D Spiegel zeigt einen leicht positiven Zusammenhang mit den SHBG Werten, wobei sich ein Korrelationskoeffizient von 0,293 ergab, welcher allerdings eine statistische Signifikanz mit einem p-Wert von  $p=0,017$  zeigt. Eine Korrelation konnte ebenfalls zwischen Vitamin D und dem Hüftumfang gezeigt werden, mit einem p-Wert von 0,028 und einem Korrelationskoeffizienten von -0,291.

## 4 Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass von den 67 untersuchten Patientinnen mit Vitamin D Mangel 33 ein Vitamin D Defizit und 34 eine Vitamin D Insuffizienz aufweisen. Analysiert man nun die einzelnen Parameter aufgeteilt nach diesen 2 Gruppen, kommt man zu dem Ergebnis, dass Frauen mit Vitamin D Defizit ein signifikant höheres Gewicht und höhere systolische Blutdruckwerte, sowie einen größeren Hüftumfang zeigen, als jene in der Gruppe der Vitamin D Insuffizienz. In der Studie von Wehr et al. (22), in der es um die Unterschiede zwischen Patientinnen mit Hypovitaminose D und Vitamin D Suffizienz geht, zeigen sich ähnliche Ergebnisse. Auch hier sieht man, dass ein höheres Gewicht und höhere systolische Blutdruckwerte in der Gruppe mit Vitamin D Mangel auftreten, verglichen mit der Gruppe der Vitamin D suffizienten Patientinnen. Wehr et al. kamen auch zu dem Ergebnis, dass Patientinnen mit Vitamin D Mangel einen signifikant größeren Hüftumfang haben als jene mit ausreichendem Vitamin D Spiegel und auch die Korrelation zwischen Vitamin D Spiegel und Hüftumfang zeigt ein signifikant negatives Ergebnis. In der vorliegenden Arbeit verhält es sich genau so. Frauen mit Vitamin D Defizit zeigen einen signifikant größeren Hüftumfang als Frauen mit Vitamin D Insuffizienz. Auch das Ergebnis der Korrelationsanalyse ist statistisch signifikant und ergibt einen leicht negativen Korrelationskoeffizienten zwischen den Parametern Vitamin D Spiegel und Hüftumfang.

Das erhöhte Gewicht wie auch der größere Hüftumfang der PCOS Patientinnen könnten aber auch mit ein Grund für den verminderten Vitamin D Spiegel sein, da Vitamin D ein fettlösliches Vitamin ist und sich im Fettgewebe ansammelt, wodurch die Bioverfügbarkeit vermindert ist (20). Hinzu kommt auch, dass das Übergewicht den Hyperandrogenismus verstärkt (5) und sich jene Frauen, die an Hirsutismus leiden, weniger gerne in der Öffentlichkeit zeigen und somit das Sonnenlicht, welches für die Vitamin D Synthese essentiell ist, eher meiden (15). Auch Li et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass bei Frauen mit PCOS der BMI umgekehrt proportional zum Vitamin D Spiegel ist (21).

In den Ergebnissen dieser Arbeit ist weiters zu sehen, dass der Vitamin D Spiegel den Glucosemetabolismus beeinträchtigt. So haben jene Studienteilnehmerinnen mit Vitamin D Defizit signifikant erhöhte Werte im oGTT 30 wie auch im oGTT 60. Allerdings

konnte kein signifikanter Unterschied in der AUCgluc, im Nüchternblutzucker, beim HOMA-IR, HOMA- $\beta$  und bei den Insulinwerten festgestellt werden. Wehr et al. (22) hingegen konnten sowohl eine signifikante Assoziation zwischen niedrigen Vitamin D Spiegeln und den stimulierten Glucosewerten wie auch mit der AUCgluc, dem Nüchternblutzucker, dem HOMA-IR und HOMA- $\beta$ , sowie mit den Insulinwerten nachweisen.

Um diesen Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und Vitamin D Mangel zu erklären, gibt es neben dem Übergewicht mehrere Mechanismen, die eine Rolle spielen. Zum einen kann Vitamin D möglicherweise die Insulinempfindlichkeit der Glucosetransporter verbessern, indem es die Expression der Insulinrezeptoren stimuliert. Weiters reguliert es das Kalzium, welches für die insulinabhängigen intrazellulären Prozesse der Gewebe wichtig ist, und es moduliert das Immunsystem (15).

Signifikante Ergebnisse bei den endokrinen Parametern ergaben sich beim freien Testosteron sowie beim SHBG. So konnte bei Frauen mit Vitamin D Defizit ein höherer Wert an freiem Testosteron nachgewiesen werden als bei jenen mit Vitamin D Insuffizienz. Im Zusammenhang damit stehen die Werte des SHBG, die bei Patientinnen mit Vitamin D Defizit erniedrigt sind. Nicht nur im Mittelwertvergleich sondern auch in der Korrelationsanalyse konnte ein Zusammenhang zwischen dem Vitamin D Spiegel und dem SHBG Wert festgestellt werden. So ist in der Korrelationsanalyse zu sehen, dass es eine signifikante Korrelation mit einem leicht positiven Korrelationskoeffizienten zwischen den beiden Parametern gibt.

Dieser Zusammenhang zwischen Vitamin D Mangel und den Parametern des Hyperandrogenismus ist durch den BMI bedingt, da das Übergewicht zu einer Reduktion des SHBG führt (20).

Das heißt, je höher das Gewicht umso niedriger der SHBG Wert, woraus folgt, dass das freie Testosteron erhöht ist.

In der Studie von Hahn et al. (23) wurde ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen Vitamin D und dem SHBG sowie auch mit dem FAI festgestellt. Die Studie von Wehr et al. (22) zeigt, wie auch die vorliegende Arbeit, eine signifikante positive Korrelation von Vitamin D und SHBG. Wehr et al. führten allerdings zusätzlich eine Adjustierung für den BMI durch, was zur Folge hatte, dass die Korrelation danach nicht mehr signifikant war. Auch konnten sie keinen Zusammenhang zwischen Vitamin D und freiem Testosteron,

gesamt Testosteron und FAI beobachten. Li et al. stellten in ihrer Arbeit eine positive Assoziation zwischen Vitamin D und SHBG, sowie eine negative mit dem FAI fest. Zusätzlich wurde hier eine Korrelation zwischen Vitamin D und gesamt Testosteron beobachtet (21).

Das weitgehende Fehlen von signifikanten Ergebnissen in dieser Arbeit kann man auf die geringe Anzahl an Studienteilnehmerinnen zurückführen. Zudem wurden nur Patientinnen mit Vitamin D Mangel und PCOS in die Studie eingeschlossen, jedoch keine PCOS Patientinnen mit suffizientem Vitamin D Spiegel, was das Erkennen von signifikanten Unterschieden erschwert.

Obwohl alle untersuchten Patientinnen einen Vitamin D Mangel aufweisen, zeigen die Daten der vorliegenden Arbeit, dass ein höherer Vitamin D Spiegel ( $>20\text{ng/ml}$ ) einen positiven Einfluss auf die endokrinen und metabolischen Parameter beim PCOS hat. Dies ist ein Hinweis darauf, dass Vitamin D Spiegel  $>30\text{ ng/ml}$  wahrscheinlich von Vorteil sind und die Werte nicht wie vom IOM (37) gefordert bei  $>20\text{ ng/ml}$  liegen sollten. Für die klinische Versorgung der PCOS Patientinnen bedeutet dies, dass durch regelmäßige Kontrollen ein ausreichender Vitamin D Spiegel angestrebt werden sollte und eine Supplementierung bei unzureichendem Blutspiegel durchgeführt werden sollte.

Als Limitationen dieser Arbeit sind zu erwähnen, dass eine größere Fallzahl notwendig wäre um die Power zu erhöhen und eventuell weitere signifikante Ergebnisse zu erzielen. Zudem fehlt eine Kontrollgruppe, da in diese Studie nur Patientinnen mit PCOS und Vitamin D Mangel aufgenommen wurden, jedoch keine Frauen mit PCOS und suffizientem Vitamin D Spiegel beziehungsweise gesunde Frauen mit Vitamin D Mangel. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind nur für prämenopausale mitteleuropäische Frauen anwendbar, da Frauen zum Beispiel aus den USA im Allgemeinen einen höheren BMI haben und dies mit einer stärkeren Ausprägung der Erkrankung einhergeht (5). So zeigen statistische Analysen, dass 36% der Frauen im Alter von über 20 Jahren in den USA im Zeitraum von 2009-2010 einen BMI von  $>30\text{ kg/m}^2$  aufwiesen. Im Vergleich dazu lag im Zeitraum 2006-2007 der Prozentsatz der Frauen mit BMI von  $>30\text{ kg/m}^2$  in Österreich bei 12,7% (38,39). Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Querschnittstudie, die im Rahmen einer RCT durchgeführt wurde. Es wurden lediglich die Daten der Patientinnen

gesammelt und statistisch analysiert, jedoch wurde die Möglichkeit der Therapie mit Vitamin D und deren Effekte nicht in die Studie mit eingeschlossen.

Da das Polycystische Ovar-Syndrom eine Prävalenz von 5-10% im Alter von 15-45 Jahren aufweist und somit die häufigste endokrinologische Erkrankung der Frau im reproduktiven Alter ist (4), hat es eine große klinische Relevanz und sollte näher erforscht werden. Der Zusammenhang zwischen dem PCOS und Vitamin D wurde zwar bereits in mehreren Studien gezeigt (20), jedoch ist der Grund dafür noch nicht gänzlich geklärt (15). Darum ist es wichtig weitere Forschung auf diesem Gebiet zu betreiben und in großen RCT's zu evaluieren, ob eine Supplementierung von Vitamin D tatsächlich als Therapie einsetzbar ist. Da die meisten der bisherigen Medikamente, wie orale Kontrazeptiva, Antiandrogene und Glitazone, nicht mit einem Kinderwunsch vereinbar sind (1,5,11), jedoch viele der Patientinnen den Wunsch nach einem Kind haben, wäre die einfache und nebenwirkungsfreie Therapie mit Vitamin D ein Fortschritt in der Therapie des PCOS.

## 5 Literaturverzeichnis

- (1) Allolio B, Schulte HM. Praktische Endokrinologie. 2. Auflage München: Urban & Fischer in Elsevier; 2010.
- (2) The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Human Reproduction 2004 January 01;19(1):41-47.
- (3) Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2006 November 01;91(11):4237-4245.
- (4) Schröder AK, Tauchert S, Ortmann O, Diedrich K, Weiss JM. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. Wien Klin Wochenschr 2003;115(23):812-821.
- (5) Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. BMC Medicine 2010;8(1):41.
- (6) Rosenfield RL. What every physician should know about polycystic ovary syndrome. Dermatologic Therapy 2008;21:354-361.
- (7) Stauber M, Weyerstahl T. Gynäkologie und Geburtshilfe. 3. aktual. Auflage Stuttgart: Thieme; 2007.
- (8) Schöfl C, Schill T, Geisthövel F, Brabant G. Polyzystisches Ovarialsyndrom und Insulinresistenz. Dtsch Arztebl International 2004 February 6:A-346.
- (9) Herold G. Innere Medizin 2012. Köln: Eigenverlag; 2012.
- (10) Hauner H, Berg A. Körperliche Bewegung zur Prävention und Behandlung der Adipositas. Dt Arztebl 2000;97(12):A-768-774.
- (11) Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2008 April 01;93(4):1105-1120.
- (12) Horn F. Biochemie des Menschen - Das Lehrbuch für das Medizinstudium. 4. Auflage Stuttgart: Thieme; 2009.
- (13) Holick MF. Vitamin D Deficiency. N Engl J Med 2007 07/19; 2012/11;357(3):266-281.
- (14) Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society

Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011 July 01;96(7):1911-1930.

(15) Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and fertility: a systematic review. *European Journal of Endocrinology* 2012 May 01;166(5):765-778.

(16) William B, Holick MF. Benefits and Requirements of Vitamin D for Optimal Health: A Review. *Altern Med Rev* 2005;10(2):94-111.

(17) Weisse K, Winkler S, Hirche F, Herberth G, Hinz D, Bauer M, et al. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy* 2013;68(2):220-228.

(18) Wabitsch M, Koletzko B, Moß A. Erratum zu: Vitamin-D-Versorgung im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2011 11/01;159(11):1084-1084.

(19) IOM (Institute of Medicine). *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington DC: The National Academies Press; 2011.

(20) Thomson RL, Spedding S, Buckley JD. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77(3):343-350.

(21) Li HWR, Brereton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CKM. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metab Clin Exp* 2011 10;60(10):1475-1481.

(22) Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2009 October 01;161(4):575-582.

(23) Hahn S, Haselhorst U, Tan S, Quadbeck B, Schmidt M, Roesler S, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:577-583.

(24) Wehr E, Pilz S, Boehm BO, März W, Obermayer-Pietsch B. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73(2):243-248.

(25) Pilz S, Frisch S, Koertke H, Kuhn J, Dreier J, Obermayer-Pietsch B, et al. Effect of Vitamin D supplementation on testosterone levels in men. *Hormone and Metabolic Research* 2011;43:223-225.

(26) Thys-Jacobs S, Donovan D, Papadopoulos A, Sarrel P, Bilezikian JP. Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome. *Steroids* 1999 6;64(6):430-435.

(27) Anagnostis P, Karras S, Goulis DG. Vitamin D in human reproduction: a narrative review. *Int J Clin Pract* 2013;67(3):225-235.

- (28) Wehr E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in polycystic ovary syndrome women: A pilot study. *J Endocrinol Invest* 2011;34:757-763.
- (29) Rashidi B, Haghollahi F, Shariat M, Zayerii F. The Effects of Calcium-Vitamin D and Metformin on Polycystic Ovary Syndrome: A Pilot Study. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2009 06/01;48(2):142-147.
- (30) Michaëlsson K, Melhus H, Warensjö Lemming E, Wolk A, Byberg L. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ* 2013 *BMJ Publishing Group Ltd*;346.
- (31) Kotsa K, Yavropoulou MP, Anastasiou O, Yovos JG. Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009 9;92(3):1053-1058.
- (32) Windeler J, Antes G, Behrens J, Donner-Banzhoff N, Lelgemann M. Randomisierte kontrollierte Studien: Kritische Evaluation ist ein Wesensmerkmal ärztlichen Handelns. *Dtsch Arztebl International* 2008 March 14:A-565.
- (33) Stronegger WJ, Ràsky È, Freidl W. *Sozialmedizin und Epidemiologie*. 1. Auflage. Auflage Graz: Servicebetrieb ÖH-Uni Graz GmbH; 2011.
- (34) <http://www.medizin-transparent.at/glossar>. . Accessed 24.6. 12 Uhr 20, 2013.
- (35) Petru E, u.a. *Gynäkologie Pathologie und Humangenetik*. 8. Auflage Graz: Servicebetrieb ÖH-Uni Graz GmbH; 2010.
- (36) [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html). . Accessed 24.9. 13 Uhr 15, 2013.
- (37) Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011 01/01; 2014/02;96(1):53-58.
- (38) <http://win.niddk.nih.gov/publications/PDFs/stat904z.pdf>. . Accessed 27.2. 12 Uhr 22, 2014.
- (39) [https://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/bmi\\_body\\_mass\\_index/index.html](https://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/bmi_body_mass_index/index.html). . Accessed 27.2. 12 Uhr 25, 2014.