

Diplomarbeit

Vitamin D in der Schwangerschaft

Auswirkungen auf die Mutter

eingereicht von

Kerstin Strommer

Mat.Nr.: 0010701

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. phil. Gernot Desoye

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am

Unterschrift

Danksagungen

Zu Beginn möchte ich mich bei meinem Betreuer Ao. Univ.-Prof. Dr. Phil. Gernot Desoye, für die Bereitstellung dieses interessanten Themas sowie seine Geduld und aufgebrauchten Bemühungen bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gebührt meinen Eltern, die mir dieses Studium erst ermöglichten und mich immer finanziell sowie auch in schwierigen Situationen, psychisch und physisch unterstützt haben.

Weiters möchte ich meinem besten Freund Andi danken, der mir stets mit Rat und Tat beiseite stand und auch in nahezu aussichtslosen Situationen immer für mich da war.

Zusammenfassung

Einleitung: In den letzten Jahren hat das Interesse an Vitamin D in medizinischen Fachkreisen wieder stark zugenommen. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf den Vitamin D Status in der Schwangerschaft und mögliche daraus entstehende Komplikationen für Mutter und Neugeborenes, gelegt. Die weltweit hohe Prävalenz des Vitamin D Mangels und dessen negative Auswirkungen, stellt ein ernstzunehmendes Problem dar, welches bis heute nicht wirklich gelöst werden konnte. Da der Großteil an Vitamin D durch körpereigene kutane Synthese gedeckt wird, stellen Umweltfaktoren sowie Lebensgewohnheiten wichtige Faktoren zur Vermeidung eines Vitamin D Mangels dar.

Methoden: Diese Diplomarbeit wurde anhand einer Literaturrecherche erstellt. Insgesamt flossen 121 Artikel aus medizinischer Basisliteratur und der internationalen Datenbank Pub Med, welche zwischen 1963 und 2010 veröffentlicht wurden, in diese Arbeit ein. Ein Artikel aus dem Jahr 1937 wurde aufgrund vorliegender Relevanz in diese Arbeit aufgenommen. Bis auf einen Artikel in französischer Sprache wurde ausschließlich englischsprachige Literatur verwendet. Als Limits wurden teilweise „human“ und „female“ verwendet, um themenrelevante Artikel herauszufiltern.

Ergebnisse: Wie aus vorliegenden Studien ersichtlich, gehen niedrige mütterliche Vitamin D Konzentrationen mit schwerwiegenden Schwangerschafts-Komplikationen, wie beispielsweise Gestationsdiabetes und Präeklampsie, einher. So zeigen Mütter mit 25(OH)D Konzentrationen $<25\text{nmol/L}$ ein signifikant höheres Risiko eines dieser beiden Krankheitsbilder zu entwickeln. Es konnte eine deutliche Assoziation zwischen niedrigen Vitamin D Spiegel und GDM sowie Präeklampsie aufgezeigt werden. Sowohl die Bakterielle Vaginose als auch die Notwendigkeit einer Kaiserschnittentbindung stellen mögliche Komplikationen eines Vitamin D Mangels dar. Inwieweit suffiziente Vitamin D Konzentrationen ausschlaggebend sind, konnte bis dato nicht belegt werden. In durchgeführten Studien konnte allerdings gezeigt werden, dass Mütter mit niedrigen Vitamin D Spiegel häufiger betroffen sind. Beide können zu schweren Komplikationen wie Frühgeburt und niedrigem Geburtsgewicht führen. Das Problem Vitamin D Mangel

ist weltweit verbreitet. So zeigen südeuropäische Länder eine höhere Vitamin D Mangel Prävalenz als skandinavische Länder. Allgemein zeigen Frauen mit schwarzer Hautfarbe ein höheres Risiko einen Vitamin D Mangel zu erleiden als weiße Frauen. Dies lässt sich auf die verstärkte Hautpigmentierung zurückführen und in Folge dessen auf die verminderte, körpereigene Vitamin D Produktion. Auch bestimmte Kleidungsgewohnheiten, speziell Verschleierungen, können vermehrt zu einem niedrigen Vitamin D Status führen. Bis dato gibt es keine suffizienten Supplementierungs-Maßnahmen, welche besonders für diese Frauen von enormer Bedeutung wären.

Schlussfolgerung: Vitamin D verfügt über eine große Anzahl an bedeutenden körpereigenen Effekten. Da inadäquate Vitamin D Spiegel zu vielen unerwünschten Effekten, speziell in der Schwangerschaft führen können, sollte zukünftig, eine einheitliche Vitamin D Supplementierung unter schwangeren Frauen in Betracht gezogen werden.

Abstract

Introduction: During the last years the interest of vitamin D in medical professional circles has strongly increased. Special attention was given to the vitamin D status in pregnancy and possible complications for mother and her newborn. A worldwide high prevalence of vitamin D deficiency and his negative effects represents a serious problem, which could not be solved until now. The major part of Vitamin D is synthesized by body's natural production in skin. Therefore, environmental factors as well as living habits are important to avoid vitamin D deficiency.

Methods: This diploma thesis was compiled on the basis of literature research. A total of 121 articles of primary medical literature as well as of international database Pub Med published between 1963 and 2010 were integrated at this work. One article of 1937 was also included because available relevance on this topic. One article was written in French, otherwise was used exclusively English literature. Partly, the search was limited by "human" and "female", to filter out relevant articles for that issue.

Results: Available studies could shown, that low maternal Vitamin D concentrations are associated with severe complications in pregnancy like gestational diabetes and preeclampsia. So, mothers with 25(OH) D concentrations <25nmol/L have a significant higher risk to develop one of these clinical picture. A clear association between lower vitamin D levels and GDM as well as preeclampsia could be demonstrated. The bacterial vaginosis and the need for a secarian section to delivery are possible complications of vitamin D deficiency. How far, sufficient vitamin D concentrations are crucial factors, is not clear till this day. However, it could be shown that mothers with low Vitamin D levels are more likely affected. Both diseases could lead to badly complications like premature delivery and lower birth weight. Vitamin D deficiency is a worldwide known problem and shows widespread global prevalence. So, countries of southern Europe show a higher prevalence of vitamin D deficiency as Scandinavian countries. Black colored women have generally a higher risk to sustain a vitamin D deficiency as white women. This could be ascribe to increased skin pigmentation

and consequently to a reduced body natural vitamin D production. Also special clothing habits, primarily veiling, could result in a lower Vitamin D status. Till this day, there are no sufficient supplementation schemes, which would be of enormous Importance, especially for those women.

Conclusion: Vitamin D shows a large number of important effects in the human body. By reason that an inadequate Vitamin D level leads to many undesirable effects, especially in pregnancy, it's necessary to consider a consistently Vitamin D supplementation among pregnant women, in future.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis.....	vii
Glossar und Abkürzungen.....	ix
Abbildungsverzeichnis.....	xiii
Tabellenverzeichnis.....	xiv
1 Einleitung	1
1.1 Vitamin D.....	1
1.1.1 Ergocalciferol (Vitamin D ₂).....	2
1.1.2 Cholecalciferol (Vitamin D ₃).....	3
1.2 Vitamin D Zyklus	4
1.2.1 DBP (Vitamin D-bindendes Protein)	8
1.2.2 Vitamin D-bindendes Protein in der Schwangerschaft.....	9
1.2.3 Vitamin D Rezeptor (VDR).....	10
1.3 Funktionen und Wirkungsweisen des Calcitriols	14
1.3.1 Kalziumhaushalt	14
1.3.2 Effekte des Vitamin D auf andere Organe	16
1.4 Supplementierungsformen des Vitamin D	23
1.4.2 Empfohlene Richtlinien zur Vitamin D Supplementierung.....	25
1.4.3 Vitamin D Supplementierung in der Schwangerschaft.....	30
1.4.4 Vitamin D Vorkommen in Nahrungsmitteln	32
1.4.5 Vitamin D Toxizität.....	33
1.5 Auswirkung einer Schwangerschaft auf Vitamin D.....	35
1.5.1 Vitamin D Funktionen während der Schwangerschaft	38
1.6 Vitamin D Mangel in der Schwangerschaft.....	39

1.6.1	Mögliche Ursachen eines Vitamin D Mangels	40
1.6.2	Marker des Vitamin D Status	40
1.6.3	25(OH)D Werte bei Vitamin D Mangel	42
1.6.4	Risikogruppen eines Vitamin D Mangels	44
1.7	Adipositas und Vitamin D	45
1.8	SGA/IUGR/FGR und maternaler Vitamin D Status	51
1.9	Vitamin D und Vitamin A	53
2	Material und Methoden.....	54
3	Ergebnisse	56
3.1	Gestationsdiabetes (Schwangerschaftsdiabetes)	56
3.1.1	Gestationsdiabetes und die Rolle des Vitamin D	57
3.1.2	Vitamin D und Diabetes	64
3.2	Präeklampsie	67
3.2.1	Immunologische Verbindung zwischen Vitamin D und Präeklampsie.....	69
3.2.2	Studienergebnisse zu Präeklampsie und Vitamin D	70
3.3	Bakterielle Vaginose.....	74
3.4	Primärer Kaiserschnitt	77
3.5	Vitamin D Status und Mangelzustände unter Frauen verschiedener Nationen	78
3.5.1	Vitamin D Status in Europa.....	78
3.5.2	Vitamin D Status in Ländern des Mittleren Ostens und Afrika	81
3.5.3	Vitamin D Status asiatischer Länder	85
3.5.4	Vitamin D Status in Amerika und Kanada.....	87
3.5.5	Vitamin D Status in Australien und Martinique.....	89
4	Diskussion.....	91
5	Literaturverzeichnis	96

Glossar und Abkürzungen

°N	nördlicher Breitengrad
°S	südlicher Breitengrad
µg	Mykrogramm
1,25(OH) ₂ D	1,25-Dihydroxyvitamin D
25(OH) D	25-Hydroxyvitamin D
ADA	American Diabetes Association
ANP	atriales natriuretisches Peptid
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body mass index
bzw.	beziehungsweise
C/EBPβ	Transkriptionsfaktor
Ca ⁺⁺	Kalzium
CaBP	Kalziumbindendes Protein
CF	Cystische Fibrose
CoR	Co Repressor
D-A-CH	Deutschland-Österreich-Schweiz
DBP	Vitamin D Bindungsprotein
Def.	Definition
DRI	dietary reference intake
EGFR	epidermal growth factor receptor
EOSPE	early onset severe preeclampsia
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
FGR	fetal growth restriction

g	Gramm
GDM	Gestationsdiabetes mellitus/gestational diabetes
gER	glattes endoplasmatisches Retikulum
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie stimulierender Faktor
hcG	humanes chorion Gonadotropin
HOMA	Homeostasis Mode Assessment
hPL	humanes plazentares Laktogen
HPLC	high performance liquid chromatography
HWZ	Halbwertszeit
I.E.	internationale Einheit
IFN- γ	Gamma-Interferon
IGF-I	Insulin like growth factor I
IGM	gestörter Glukosemetabolismus
IGT	impaired glucose toleranz
IL-	Interleukin-
IOM	Institute of Medicine
ISI	Insulin Sensitivitätsindex
IU	international unit
IUGR	intrauterine growth restriction
kg	Kilogramm
LSF	Lichtschutzfaktor
m ²	Quadratmeter
ml	Milliliter
mRNA	messenger RNA
Ncx1	Natrium/Kalzium Austauscher

NF	nukleärer Faktor
ng	nanogramm
NIDDM	non insulin dependent Diabetes mellitus
nmol/L	nano mol pro Liter
OGCT	oral glucose challenge test
OGTT	oraler Glukosetoleranztest
Parda	Form der islamischen Verschleierung
PMCA1	membranständige Kalzium ATP
PO ₄ ²⁻	Phosphat
Pol II	Polymerase II Transkriptionskomplex
PPAR δ	Peroxisomen proliferierungs-aktivierender Rezeptor
PTH	Parathormon
PTHrP	Parathormon verwandtes Peptid
RAR	Retinsäure-Rezeptor
Ref.	Referenzen
RIA	Radioimmunoassay
RXR	Retinoid X Rezeptor
RYGB	Roux-en-Y Magenbypass
SAG	small for gestational age
SAS	supraaortale Aortenstenose
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
TGF-α	transforming growth factor
Th ₁	T1 Helferzellen
TNF-α	Tumor- Nekrose Faktor Alpha

Trim	Trimester
usw.	und so weiter
UV	ultraviolettes Licht
VDR	Vitamin D Rezeptor
VDRE	Vitamin D responsives Element
Vitamin D ₂	Ergocalciferol
Vitamin D ₃	Cholecalciferol
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 und 2: Ergosterol(6) Ergocalciferol (7)	2
Abbildung 3 und 4: 7-Dehydrocholesterin (8) Cholecalciferol (9)	3
Abbildung 5: 25(OH)D ₃ (Calzidiol) (13)	5
Abbildung 6: 1,25(OH) ₂ D ₃ (Calzitriol) (14)	5
Abbildung 7: Vitamin D Metabolismus (18).....	7
Abbildung 8: Vitamin D Metabolismus anhand der Strukturformeln (19)	7
Abbildung 9: 1,25(OH) ₂ D ₃ Regulation der Gentranskription	11
Abbildung 10: Cytochrom P450 Molekül (135)	12
Abbildung 11: renale und extrarenale 1,25(OH) ₂ D Produktion (19).....	13
Abbildung 12: Wirkung von Vitamin D auf Makrophagen	20
Abbildung 13: Wirkung von 1,25(OH) ₂ D ₃ auf verschieden Körperfunktionen (27) ..	23
Abbildung 14: Magenbypass RYGB (63)	50
Abbildung 15: Gardnerella vaginalis (95).....	75
Abbildung 16: Vitamin D Konzentrationen verschiedener Nationen (134)	91

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Relevante Cytochrome des Vitamin D Metabolismus und ihre Funktionen (19)	12
Tabelle 2: Wichtige Hormone und ihre Funktionen (24)	16
Tabelle 3: Zusammenfassung negativer Einflüsse auf die Fähigkeit der Vitamin D Synthese in der Haut; Limitierende Faktoren.....	26
Tabelle 4: D-A-CH Referenzwerte für Vitamin D; 1µg=40IU (35)	27
Tabelle 5: Vitamin D Referenzwerte der FAO (36)	27
Tabelle 6: Empfohlene Referenzwerte für Vitamin D des IOM (aktuell) (38)	29
Tabelle 7: Vitamin D Referenzwerte unterschiedlicher Institutionen und Nationen...	30
Tabelle 8: Vitamin D Supplementierung in der SS in unterschiedlichen Ländern; Werte im Rahmen einer Studie an 927 Schwangeren evaluiert (39).....	31
Tabelle 9: Vitamin D Gehalt in einigen ausgewählten Nahrungsmitteln	33
Tabelle 10: Ursachen eines Vitamin D Mangels (10).....	40
Tabelle 11: Stadien des Vitamin D Mangels unterschiedlicher Autoren	43
Tabelle 12: ADA Kriterien bei oGTT (American Diabetes Association) (76)	59
Tabelle 13: Bewertung des HOMA-Index (78).....	61
Tabelle 14: Immunmodulatorische Effekte des 1,25(OH) ₂ D während einer Schwangerschaft (85)	70
Tabelle 15: Studien europäischer Länder und Städte.....	81
Tabelle 16: Studien des Mittleren Ostens und Afrika.....	85
Tabelle 17: Studien aus asiatischen Ländern.....	87
Tabelle 18: Studien der Länder Amerika und Kanada	89
Tabelle 19: Studien Australien und Martinique	90

1 Einleitung

Durch die steigende Anzahl von Rachitis Fällen in Amerika in den 90er Jahren (1) hat das Interesse an Vitamin D in medizinischen Fachkreisen wieder stark zugenommen. Besonderes Augenmerk gilt der Bedeutung des Vitamins in der Schwangerschaft, Bezug nehmend auf dessen Auswirkungen auf Mutter und Kind. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass leichte bis schwere Vitamin D Insuffizienzen (Mangelzustände) unter schwangeren Frauen, unterschiedlicher ethnischer Herkunft beeinflusst durch ihre länderspezifisch gegebenen Lebensumstände, weit verbreitet sind.

Besonders hervorzuheben sind hier Frauen mit dunkler Hautfarbe und geringer Sonnenbestrahlung aufgrund geographischer Gegebenheiten und religiöser bzw. kultureller Überzeugungen.

Vitamin D Mangel kann aufgrund inadäquater kutaner Synthese oder zu geringer Zufuhr und Aufnahme durch die Nahrung auftreten. Der Großteil des Vitamin D wird durch endogene Synthese in der menschlichen Kutis gebildet. Nur ein geringer Anteil wird mit der Nahrung zugeführt.

Mütterlicher Vitamin D Mangel wird in einigen Publikationen mit einem erhöhten Risiko für Gestationsdiabetes (GDM), Präeklampsie und anderen Erkrankungen in Verbindung gebracht.

In dieser Arbeit sollen bis dato veröffentlichte, internationale Ergebnisse und Erkenntnisse, in Bezug auf Vitamin D Supplementierung und Mangelzustände in der Schwangerschaft sowie deren Auswirkungen auf die Mutter, aufbereitet/veranschaulicht und zusammengefasst werden.

1.1 Vitamin D

Wie oft fälschlich angenommen, handelt es sich bei Vitamin D nicht wirklich um ein Vitamin, da sich D-Vitamine (Calciferole) von den Steroiden ableiten. (2)

Daher handelt es sich unter genauer biochemischer Betrachtung, bei der bioaktiven Form des Vitamin D's \rightarrow 1,25 Dihydroxycholekalziferol [1,25(OH)₂ D₃ = Calzitriol] um ein Steroidhormon (3), (4).

Man unterscheidet zwei Hormonvorläufer (Prohormone):

- Ergocalciferol (Vitamin D₂)
- Cholecalciferol (Vitamin D₃)

1.1.1 Ergocalciferol (Vitamin D₂)

Vitamin D₂ entsteht aus dem Provitamin Ergosterol, welches bevorzugt in Pflanzen vorkommt. Es konnte bereits vor über 750 Millionen Jahren im Phytoplankton des Meeres gefunden werden (5).

Durch UV-Strahlung (v.a. Sonnenlicht), wird Ergosterol (siehe Abb.1) photochemisch in Ergocalciferol umgewandelt.

Chemisch betrachtet weist Vitamin D₂ eine extra Doppelbindung und eine Methylgruppe in der Seitenkette auf (5). (siehe Abb.2)

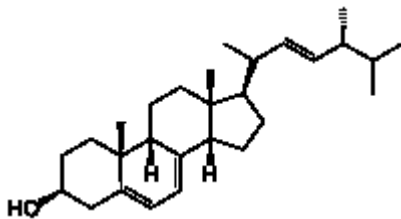


Abbildung 1: Ergosterol (6)

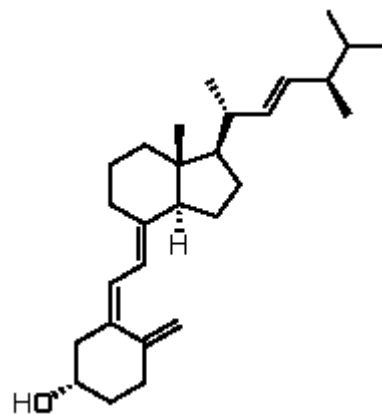


Abbildung 2: Ergocalciferol (7)

Im Gegensatz zu Cholecalciferol, kann Ergocalciferol nicht im menschlichen Organismus synthetisiert werden (2). Die Aufnahme erfolgt rein durch die Nahrung. Letztendlich wird es wie Cholecalciferol zu dem Steroidhormon Calcitriol synthetisiert.

1.1.2 Cholecalciferol (Vitamin D₃)

Vitamin D₃ wird aus dem Provitamin 7-Dehydrocholesterin synthetisiert, welches durch die Cholesterin-Dehydrogenase in der Leber aus dem Ausgangsstoff Cholesterin hergestellt wird (3).

7-Dehydrocholesterin kommt in nahezu allen Geweben des menschlichen Organismus vor, und kann selbstständig synthetisiert werden, im Gegensatz zu Ergosterol (2). (siehe Kap. 1.1.1)

Das in epidermalen und dermalen Zellmembranen der Haut enthaltene 7-Dehydrocholesterin, wird durch ultraviolette Strahlung, in erster Linie B-Strahlung, über eine Vorstufe des Vitamin D₃ (Prävitamin D₃), spontan zum Cholecalciferol umgewandelt (3).

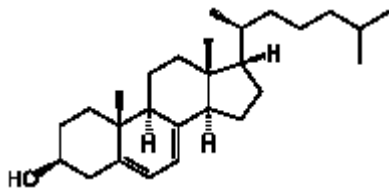


Abbildung 3: 7-Dehydrocholesterin (8)

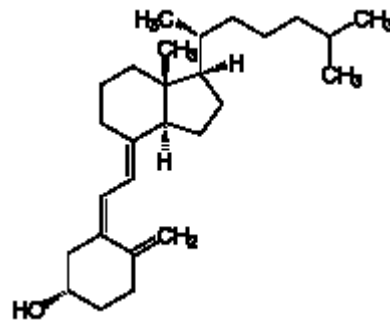


Abbildung 4: Cholecalciferol (9)

Voraussetzung der Synthese des Cholecalciferols, ist eine ausreichend lange UVB Bestrahlung der Epidermis und Dermis (2).

UVB Strahlen sind in Ländern mit höheren Breitengraden nur zur Mittagszeit präsent, können Wolken nicht durchdringen, und weisen eine Wellenlänge von 290-315nm auf (10).

Weitere wichtige Faktoren sind die Qualität und Quantität der UVB Strahlung, die Aufenthaltsdauer in der Sonne und der Pigmentierungsgrad der Haut.

Der Besuch eines Solariums spielt hingegen eine untergeordnete Rolle in der Vitamin D Produktion, da durch die unterschiedlichen UVA und UVB

Bestrahlungsintensitäten keine adäquate Vitamin D Produktion hervorgerufen werden kann (10).

Cholecalciferol kommt bevorzugt in Fischen mit hohem Fettanteil vor, wie z.B. Lachs, Sardinen und Makrelen, sowie zu einem gewissen Maß in Eidotter (11).

1.2 Vitamin D Zyklus

Man unterscheidet zwei verschiedene Wege der Entstehung des Vitamin D.

- Aufnahme durch die Nahrung (geringer Anteil)
- Endogene Synthese in der Kutis (größter Anteil)

Der erste Weg ist die Aufnahme durch Vitamin D haltige Nahrungsmittel, wie z.B. Lebertran, Fische mit hohem Fettanteil und Vitamin D angereicherte Milch, oder Nahrungsergänzungspräparaten.

Auf diesem Weg wird Vitamin D in Form von Vitamin D₂ (Ergocalciferol), oder Vitamin D₃ (Cholecalciferol) aufgenommen und ist biologisch inaktiv.

Der zweite mögliche Weg ist die endogene Synthese von Cholecalciferol aus 7-Dehydrocholesterol in der Plasmamembran der epidermalen und dermalen Zellen. Den entscheidenden Faktor stellt hier die UVB- Strahlung dar, durch welche es zu einer molekularen Instabilität und daraus resultierend zu einer chemischen Änderung des 7-Dehydrocholesterin kommt. Ein Teil des entstandenen, photolabilen Prävitamin D₃ wird zum physiologisch inaktiven Lumisterol und Tachysterol abgebaut. (12) Der andere Teil wird durch eine darauf folgende temperaturabhängige, (thermale) Isomerisation, zu Vitamin D₃ (11). Im Falle leerer Prävitamin D₃ Speicher, können Lumisterol und Tachysterol zu Prächolecalciferol zurückverwandelt werden. Das auf diesem Weg synthetisierte Vitamin D ist ebenso biologisch inaktiv.

Unabhängig von den zwei beschriebenen Synthesewegen, kommt es in weiterer Folge zur Absorption von Vitamin D₂ und D₃ in den Blutkreislauf, wo es mit Hilfe des Vitamin D Bindungsproteins (DBP) (siehe Kapitel 1.2.1) zur Leber transportiert wird, oder im Fettgewebe gespeichert wird.

Durch mitochondriale und mikrosomale P450 Enzyme (siehe Kapitel 1.2.3.3), wie die 25-Hydroxylase (primär CYP 27A1), (11) kommt es in der Leber zur Hydroxylierung des Vitamin D (D₂, D₃) zu 25-Hydroxycholecalciferol [25(OH)D₃ = Calcidiol].

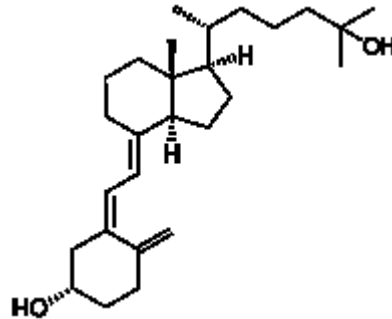


Abbildung 5: 25(OH)D₃ (Calcidiol) (13)

Bei 25-Hydroxycholecalciferol handelt es sich um die Speicherform und die meist zirkulierende Form des Vitamin D, welches ebenso wie die Prohormone, nahezu biologisch inaktiv ist.

25(OH)D₃ korreliert sehr gut mit der Bioverfügbarkeit des Vitamin D und stellt somit den besten Indikator für den Vitamin D Status dar.

Die Halbwertszeit (HWZ) des Vitamin D in der Leber beträgt etwa drei Wochen. Dies erklärt die Notwendigkeit einer konstanten Vitamin D Zufuhr.

Abhängig von niedrigen Kalzium (Ca²⁺) und Phosphat (PO₄²⁻) Serumspiegel, sowie von Parathormon (PTH), kommt es zur Stimulation des letzten Syntheseschrittes in der Niere.

Durch die 1 α-Hydroxylase (CYP27B1), welche bevorzugt im proximalen, renalen Tubulus lokalisiert ist (12) wird 25(OH)D₃ zur biologisch aktiven Form 1,25-Dihydroxycholecalciferol [1,25(OH)₂D₃ = Calcitriol] hydroxyliert.

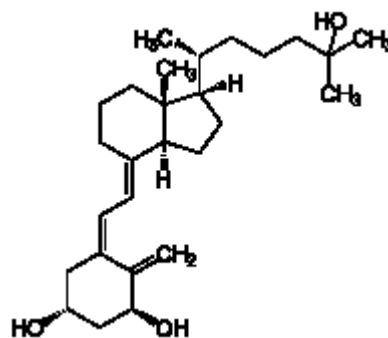


Abbildung 6: 1,25(OH)₂D₃ (Calcitriol) (14)

Die 1 α -Hydroxylase sowie auch die 25-Hydroxylase gehört zur Familie der Cytochrom P450-abhängigen Steroid-Hydroxylasen (12).

Die katabolische Kaskade von 1,25-Dihydroxycholecalciferol sowie auch von 25-Hydroxycholecalciferol, wird durch ein weiteres mitochondriales, cytochromales P450 Enzym, die 24-Hydroxylase (CYP24A1) initialisiert (15). Die 24-Hydroxylase ist somit der Gegenspieler der 1 α -Hydroxylase, da es durch eine Serie von oxidativen Schritten zur Spaltung von Seitenketten führt und damit zu einer Inaktivierung von Calcidiol und Calcitriol. Reguliert wird die 24-Hydroxylase durch PTH, welches die Aktivität und Expression senkt, und Phosphat, das zu einer gesteigerten 24-Hydroxylase Expression und Aktivität führt.

Wie man heute weiß, weisen neben der Niere, viele andere Gewebe des Körpers (z.B. Plazenta, Brust, Lunge, Kolon, Knochen, Pankreas, Gehirn, Herz) (16), (17) sowie bestimmte Zellen (Keratinocyten, Dendritische Zellen, Makrophagen, Osteoblasten, aktivierte T und B Lymphozyten, β -Inselzellen) (12), (16) hohe Level an 1 α -Hydroxylase mRNA auf, und sind somit wie die Niere im Stande/befähigt, die aktive Form, 1,25-Dihydroxycholecalciferol des Vitamin D lokal, für zum größten Teil autokrine und parakrine Aufgaben, zu produzieren. Die extrarenale 1,25(OH)₂D₃ Produktion unterliegt einem völlig anderem Regulationsmuster als die Niere. So wird z.B. die Synthese in Makrophagen durch direkte Immunstimulatoren, wie IFN- γ und Lipopolysaccharide, stimuliert (12).

Das so entstandene lipophile Hormon, 1,25(OH)₂D₃ kann nun als aktiver Metabolit an verschiedenen Zielgeweben, über intrazelluläre Rezeptoren, seine Wirkung entfalten.

Das aktive Hormon, 1,25-Dihydroxycholecalciferol, diffundiert passiv in die Zielzellen und bindet dort an den Vitamin D Rezeptor (VDR). (siehe Kapitel 1.2.3) Zu den klassischen Zielorganen des Calcitriols zählen Dünndarm, Nieren, Nebenschilddrüse und Knochen. Die Wirkungen auf die soeben erwähnten Organe, werden in einem späteren Kapitel behandelt. (siehe Kapitel 1.3)

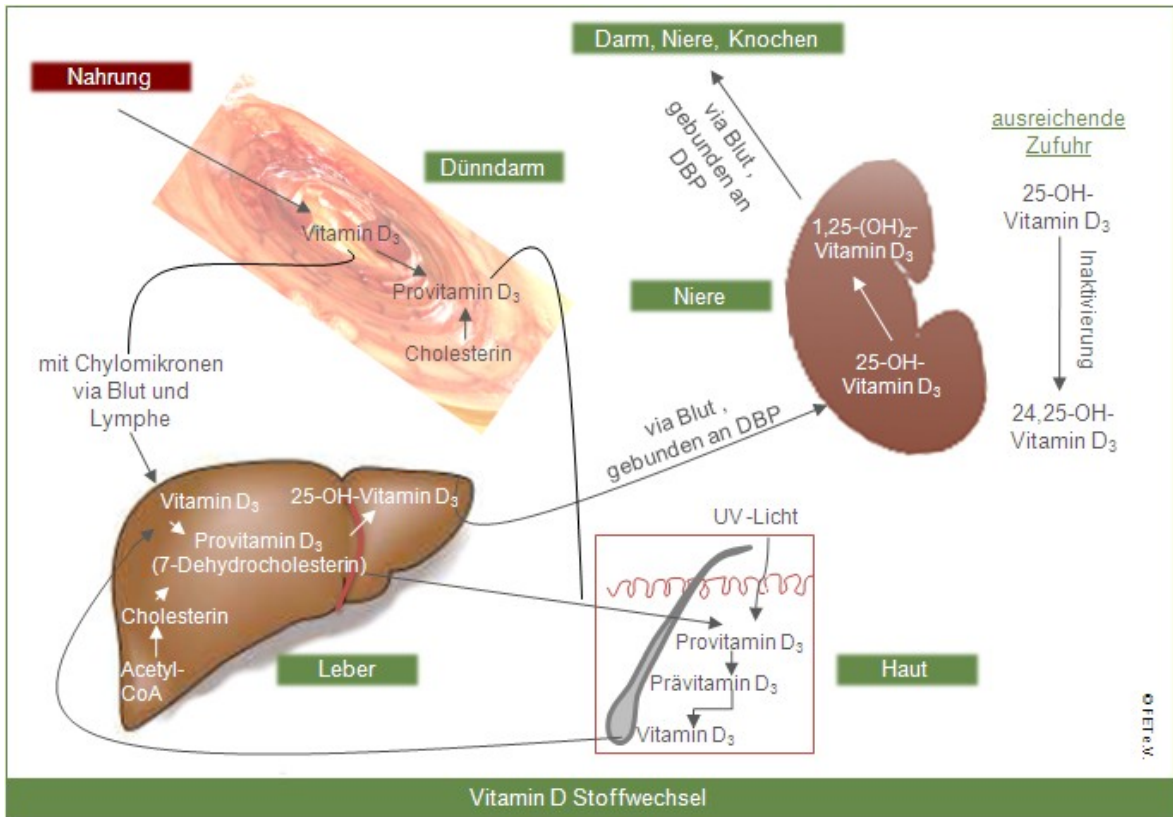


Abbildung 7: Vitamin D Metabolismus (18)

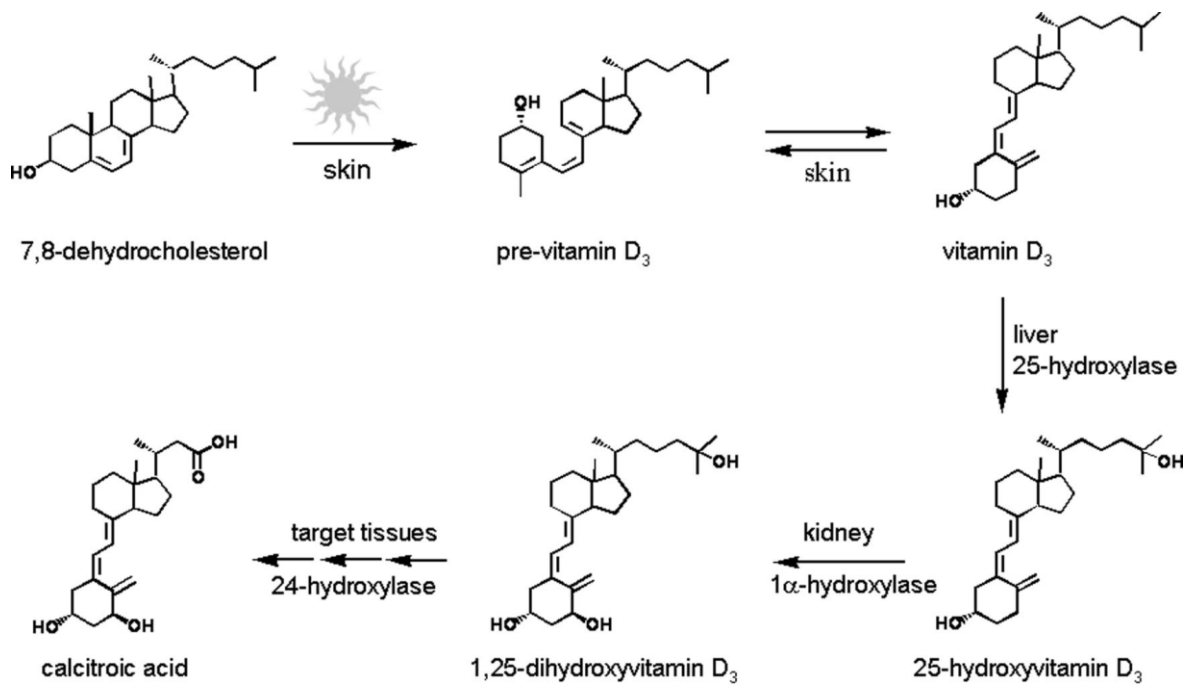
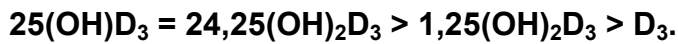


Abbildung 8: Vitamin D Metabolismus anhand der Strukturformeln (19)

1.2.1 DBP (Vitamin D-bindendes Protein)

Vitamin D Metaboliten sind lipophile Moleküle mit geringer Wasserlöslichkeit, und müssen daher im Blutfluss an Plasmaproteine gebunden, transportiert werden.

Das wichtigste Trägerprotein ist das DBP. Es bindet die verschiedenen Vitamin D Metaboliten in angeführter Reihenfolge: (19)



Die Plasma-Levels des Vitamin D-bindenden Proteins sind ca. 20mal höher als die gesamte Menge der Vitamin D Metaboliten. Im Blut sind von diesen wiederum ungefähr 99% proteingebunden. Neben Albumin und anderen Lipoproteinen ist der größte Anteil an DBP gebunden.

Die durch die Bindung an DBP resultierende pharmakokinetische Auswirkung ist folgende: Die an DBP gebundenen Vitamin D Metaboliten können nicht im Lebermetabolismus verstoffwechselt werden, da wie frühere Erkenntnisse zeigen, nur der kleine Anteil von freien, ungebundenen Vitamin D Metaboliten passiv in die Zielzelle eindringen kann und in weiterer Folge metabolisiert werden kann (19). Somit wird dem Vitamin D-bindenden Protein eine gewisse Pufferwirkung zu Teil, die besonders im Hinblick auf Vitamin D Intoxikationen von großer Bedeutung scheint (19).

DBP Levels werden durch Lebererkrankungen, Malnutrition und das nephrotische Syndrom reduziert, während einer Schwangerschaft und bei gegebener Östrogen Therapie hingegen erhöht (19).

Trotz Änderungen des DBP-Spiegels bleibt die Konzentration an freiem $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ gleich. Diese Tatsache zeigt ein Beispiel für die strenge Selbstregulation des Vitamin D Metabolismus.

Im Bürstensaum der proximalen Tubuli der Nierenglomerula, sitzt der DBP-bindende Rezeptor *Megalin*. Somit erfolgt die zelluläre Aufnahme des $25(\text{OH})\text{D}_3$ nicht durch Diffusion sondern Rezeptor-mediert.

Bei *Megalin* handelt es sich um ein Protein in der Zellmembran verschiedener Gewebe, das zur Endozytose befähigt ist. Durch diese Eigenschaft, wird die Rückresorption von DBP und seinen gebundenen Vitamin D Metaboliten aus dem Primärharn, ermöglicht.

In den Zellen der Nierentubuli wird DBP wie angenommen, durch Legumain (19), eine Asparaginyln-Endopeptidase zur Gruppe der Cystein-Peptidasen gehörend

(20), abgebaut, während $25(\text{OH})\text{D}_3$ für die weitere Verstoffwechslung durch 1 α -Hydroxylase oder 24-Hydroxylase freigegeben wird.

1.2.2 Vitamin D-bindendes Protein in der Schwangerschaft

Die Serumkonzentration von DBP steigt im Laufe einer Schwangerschaft oder bei Einnahme einer Östrogen-Progestagen Kombination deutlich an.

Das Maximum des DBP Spiegels wird zwischen der 32. und 35. SSW erreicht, gefolgt von einem kleinen Abfall am Ende des Trimesters.

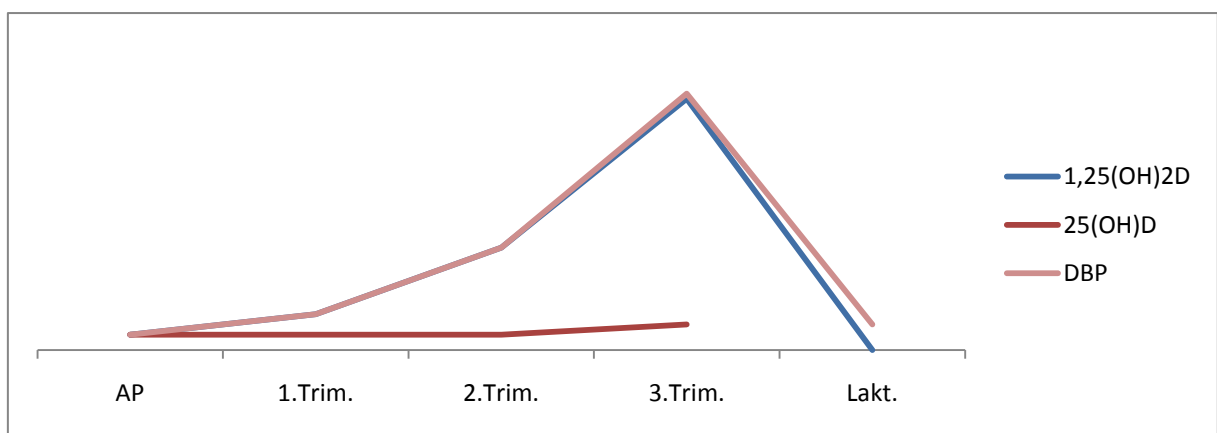


Diagramm 1: Verlauf von Vitamin D und DBP während der SS

R. Bouillon et al. (21) zeigten, dass bei Frauen, welche Östrogen-Progestagen Kombinationen einnahmen, die DBP Konzentration auf Werte, die sich im Bereich zwischen normalen und schwangeren Frauen befinden, anstiegen.

Desweiteren zeigte sich, dass die $25(\text{OH})\text{D}_3$ Konzentrationen im Serum von Erwachsenen nicht durch Schwankungen des Serum-DBP, welche während einer Schwangerschaft und bei Einnahme von Östrogen-Progestagen Präparaten auftreten, beeinflussbar sind.

Eine bedeutsame, positive Korrelation zwischen den Serumkonzentrationen von 1,25-Dihydroxycholecalciferol und DBP bei normalen, nicht schwangeren Probanden, mit oder ohne Einnahme von Kontrazeptiva, konnte in dieser Studie aufgezeigt werden (21).

Die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Konzentration war in jeder Phase der Schwangerschaft signifikant höher, als in normalen Seren, wohingegen bei Kontrazeptiva Einnahme dazwischenliegende Werte nachgewiesen werden konnten.

In den letzten Monaten der Schwangerschaft kommt es zu einem beträchtlichen Anstieg von freiem $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, welcher sich zeitlich mit dem großen Kalzium Transfer von der Mutter zum Fetus überschneidet (21).

1.2.3 Vitamin D Rezeptor (VDR)

Bei diesem Rezeptor handelt es sich um einen nukleären Rezeptor aus der Gruppe der Steroidrezeptoren. Er fungiert als Liganden-aktivierter Transkriptionsfaktor, der die Transkription verschiedener Zielgene, je nach Bedarf, aktiviert oder hemmt (19). Der Vitamin D Rezeptor weist eine extrem hohe Affinität zu Calcitriol [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] auf. Dies ist für die Entfaltung der hormonalen Wirkung an den Zielzellen von enormer Wichtigkeit.

1.2.3.1 Schritte der VDR kontrollierten Gentranskription: (12)

Zirkulierendes $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ diffundiert passiv durch die Plasmamembran der Zielzelle und aktiviert den VDR. Durch die Bindung des Liganden an den Rezeptor kommt es zu einer konformativen Änderung des Rezeptors und in Folge dessen zur Heterodimerisation mit dem Retinoid X Rezeptor (RXR). Dieser gebildete Komplex bindet an einen DNA-Abschnitt, ein Vitamin D responsives Element (VDRE), welches an einer bestimmten Region der Zielzellen lokalisiert ist. Von der Oberfläche des VDR wird ein Co-Repressor (CoR) freigesetzt, der die Interaktion mit Co-aktivierten Proteinen erlaubt. Diese Moleküle modulieren Chromatinstrukturen und erlauben so die Interaktion des Rezeptors mit dem RNA Polymerase II Transkriptionskomplex (POLII), demzufolge die Transkription der Zielzellen aktiviert wird.

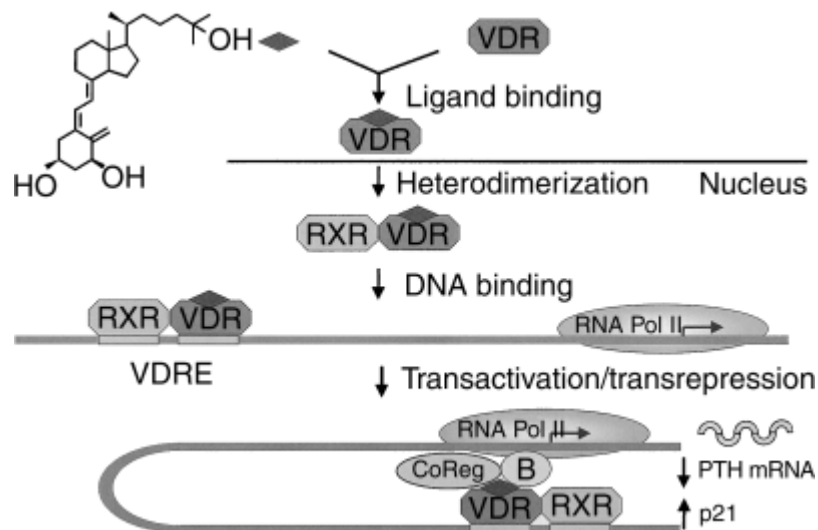


Abbildung 9: 1,25(OH)₂D₃ Regulation der Gentranskription: 1,25(OH)₂D₃ Bindung aktiviert den VDR zur Heterodimerisation mit dem RXR. Bindung an VDRE, Interaktion des Rezeptorkomplexes mit RNA Pol II mit Hilfe von Co-Regulator Molekülen (CoReg) und basalen Transkriptionsfaktoren (B) gefolgt von der Transkription. (22)

1.2.3.2 VDR Polymorphismen

Beim Menschen ist das VDR Gen auf Chromosom 12 lokalisiert. Es zeigen sich etliche physiologisch vorkommende Polymorphismen des VDR-Gens in der menschlichen Bevölkerung, mit nennenswerten Unterschieden zwischen verschiedenen Rassen und ethnischen Gruppen. Ihre Expression wird mit verminderter Knochendichte, Neigung zu Hyperparathyroidismus, Vitamin D Therapie Resistenzen und Anfälligkeit für Infektionen, Autoimmunerkrankungen und Krebs in Verbindung gebracht (19).

Der am häufigsten auftretende Polymorphismus ist im Intron, welches zwischen dem Exon VIII und IX gelegen ist, zu finden (19).

Die genaueren Schritte zur Entstehung diverser Polymorphismen sind sehr kompliziert und sollen hier nicht weiter ausgeführt werden.

In Anbetracht der möglichen gesundheitlichen Auswirkungen dieser Polymorphismen, wäre es von großer Notwendigkeit die genauen genetischen Vorgänge zu verstehen und zu beurteilen. Dies wäre in Hinblick auf Krankheitsprävention und mögliche Therapieerfolge mit Vitamin D von großer Bedeutung (19).

1.2.3.3 Mitglieder der Cytochrom P450 Superfamilie im Vitamin D Zyklus

Cytochrom P450 ist das bekannteste, existierende Enzym. Es sind mehr als hundert verschiedene Typen bekannt, die man in verschiedene Familien unterteilt.



Die Enzyme haben ihren Sitz vor allem im glatten endoplasmatischen Retikulum (gER) der Leberzellen (3).

Abbildung 10: Cytochrom P450 Molekül (140)

Cytochrome	Hydroxylase	Funktion	Ort
CYP24A1	24-Hydroxylase	Katabol; Inaktivierung von Calcidiol und Calcitriol	Ziel Gewebe/Organe
CYP27B1	1 α -Hydroxylase	Hydroxylierung von 25(OH)D zu 1,25(OH) ₂ D	Niere und extrarenale Gewebe
CYP27A1	25-Hydroxylase	Hydroxylierung von Vitamin D ₂ u. D ₃ zu 25(OH)D	Leber
CYP2R1	25-Hydroxylase	Hydroxylierung von Vitamin D ₂ u. D ₃ zu 25(OH)D	Leber

Tabelle 1: Relevante Cytochrome des Vitamin D Metabolismus und ihre Funktionen (19)

1.2.3.3.1 CYP2R1

Bereits seit 30 Jahren sind die zur Vitamin D Biosynthese, notwendigen chemischen und enzymatischen Schritte bekannt. Das für die 25-Hydroxylase entscheidende Katalysator-Enzym in der Leber, konnte jedoch bis vor einigen Jahren nicht genau identifiziert werden. Es waren zahlreiche Enzyme bekannt, die diese Leberreaktion vollführen konnten (23).

Einige dieser Enzyme konnten in Folge von Forschungen als mögliche Katalysator- Enzyme ausgeschlossen werden. Zu diesen zählten CYP2C11, welches nur in männlichen Ratten exprimiert werden kann, sowie CYP3A4, welches nicht im Stande ist Vitamin D₃ zu hydroxylieren (19). Letztendlich blieben

CYP27A1 und CYP2R1 als wahrscheinlichste Enzyme der Vitamin D 25-Hydroxylase übrig.

Unter genauerer wissenschaftlicher Betrachtung konnte aber herausgefunden werden, dass Polymorphismen betreffend CYP27A1 zwar Einfluss auf die Gallensäure-Synthese aufweisen, aber keine Auswirkungen auf den Vitamin D Metabolismus zeigten (23).

Im Vergleich dazu, konnte von Cheng et al. (23) gezeigt werden, dass Mutationen des 2R1 Gens bei einem Patienten, zu niedrigen 25-Hydroxycholecalciferol Spiegel und Rachitis führten.

Schlussendlich hat sich das in Leber und Hoden vorkommende mikrosomale Enzym CYP2R, der Cytochrom P450 Familie, unter normalen physiologischen Umständen, als Hauptmechanismus in der 25(OH)D₃ Produktion erwiesen, da es eine wesentlich höhere Affinität zu Vitamin D als CYP27A1 aufweist (5).

Vitamin D₂ und auch VitaminD₃ werden in der Leber, durch CYP2R1 zu 25(OH)D₃ hydroxyliert. Die 25-Hydroxylase des Vitamin D Metabolismus ist schlecht reguliert. Die Calcidiol Spiegel erhöhen sich proportional zur Vitamin D Einnahme und werden daher als Indikatoren des Vitamin D Status betrachtet (19).

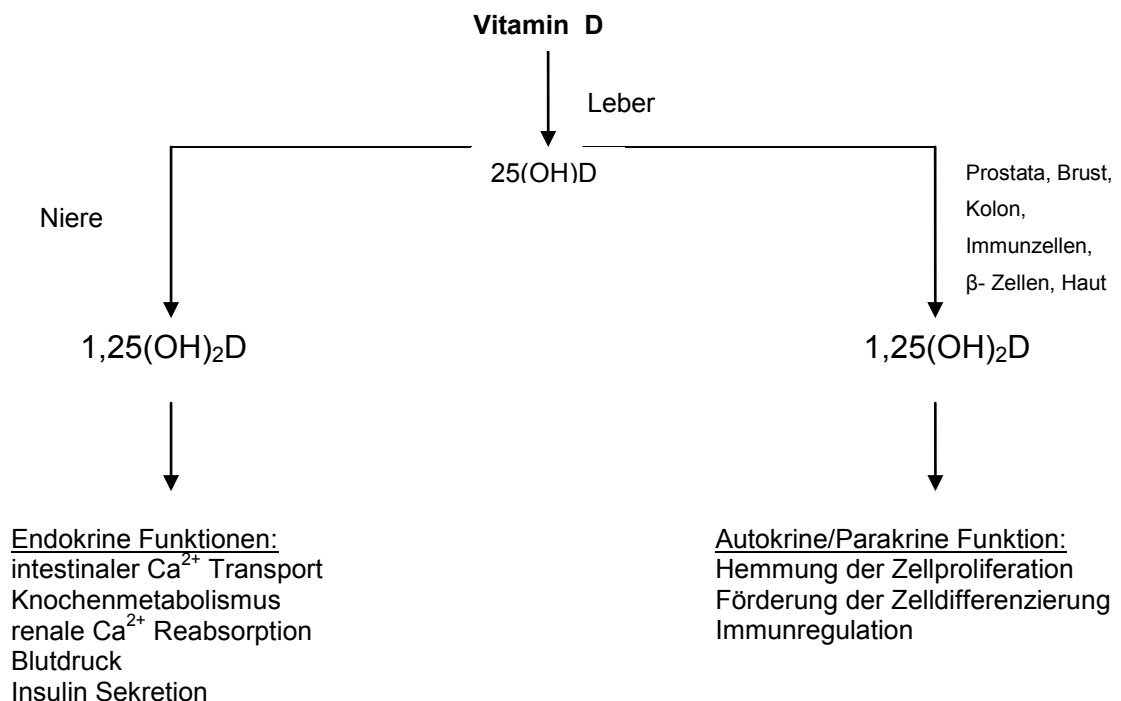


Abbildung 11: renale und extrarenale 1,25(OH)₂D Produktion begünstigt endokrine, autokrine und parakrine Funktionen (19)

1.3 Funktionen und Wirkungsweisen des Calcitriols

1.3.1 Kalziumhaushalt

Die Zielorgane des Vitamin D, in Bezug auf die Regulation des Kalziumhaushalts sind Dünndarm, Knochen, Niere und Nebenschilddrüse. In diesem Kapitel sollen relevante Wirkungen des Calcitriols auf betreffende Organe, behandelt werden.

1.3.1.1 Intestinum (Dünndarm)

Vitamin D ist für eine Leistungssteigerung des Dünndarms und der damit verbundenen Kalzium und Phosphat Absorption aus der Nahrung, von großer Notwendigkeit.

Durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ kommt es zur Einleitung der aktiven, zellulären Kalziumaufnahme und verschiedener Transportmechanismen. Für die Kalziumaufnahme sind zwei epitheliale Kalziumkanäle erforderlich, TRPV6 (auch CaT1; ECaC2) und zu einem geringeren Ausmaß auch TRPV5 (auch ECaC1) (19).

Danach wird mit Unterstützung des Ca^{2+} bindenden Proteins (CaBP) Calbindin, Kalzium durch die Zelle transportiert um dann im Anschluss durch einen $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ Austauscher (NCX1) mit Hilfe der membranständigen Ca^{2+}ATP (PMCA1) ins Blut abgegeben zu werden (19).

Die Ablaufgeschwindigkeit dieser beschriebenen Schritte hängt in erster Linie von der initialen Kalziumaufnahme ab. Diese selbst ist wiederum sehr stark von Vitamin D abhängig.

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ist auch für den gesteigerten Phosphattransport verantwortlich.

Durch Stimulierung der Expression des Cotransporters Na-P_i sowie Veränderungen in der Beschaffenheit der Plasmamembran von Enterocyten, kommt es zu einer gesteigerten Fluidität und Phosphataufnahme (19).

Derzeit sind noch keine genaueren Mechanismen des Phosphattransportes durch die Darmzellen bekannt (19).

1.3.1.2 Knochen

Vitamin D ist für die Aufrechterhaltung und Entwicklung eines gesunden Knochens essenziell.

Das Knochengewebe unterliegt ständigen Auf- und Abbauprozessen durch Osteoblasten und Osteoklasten. Calcitriol, PTH und Kalziumspiegel wirken hier eng zusammen.

Die vorliegende freie Kalziumkonzentration im Blut wird von den Nebenschilddrüsen erfasst. Liegt die Konzentration unter dem Soll-Wert, kommt es zur Stimulation der PTH Sekretion, welche eine vermehrte Synthese des $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zur Folge hat. Es handelt sich um einen negativen Feedbackmechanismus durch den Serumspiegel des Kalziums. Weiters mobilisiert PTH Kalziumphosphat und Kalziumkarbonat aus dem Knochen und hemmt in der Niere die Phosphat- und Bikarbonatresorption während die Ca^{2+} Resorption aus dem distalen Tubulus stimuliert wird. Das hat eine Erhöhung des Kalziumspiegels und eine Verminderung des Phosphatspiegels zur Folge.

Da Parathormon, wie oben bereits erwähnt die Bildung von Calcitriol stimuliert, welches durch Zunahme der Kalzium- und Phosphatkonzentration im Blut die Mineralisierung des Knochens fördert, kann so der Demineralisierung des Knochens entgegen gewirkt werden.

Kommt es zu einem Vitamin D Mangel, wird die intestinale Kalzium- und Phosphataufnahme reduziert. Die Kalziumspiegel fallen ab gefolgt von einer vermehrten Ausschüttung des PTH (siehe oben).

1.3.1.3 Nebenschilddrüsen

Die Funktion der Nebenschilddrüsen wird durch die endokrinen Eigenschaften des Vitamin D moduliert. Aufgrund dieser Tatsache führt Vitamin D Mangel zu einer Parathyroidalen Hyperplasie und einer vermehrten Synthese und Sekretion von Parathormon.

Im Gegensatz dazu, hemmt eine erhöhte Calcitriol Konzentration die PTH Synthese in den Nebenschilddrüsen.

Ein zweiter Gegenspieler des Parathormons ist das Calcitonin, welches in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet wird. Liegt ein zu hoher Kalziumspiegel vor, wird dadurch die Ausschüttung von Calcitonin stimuliert. Calcitonin wirkt hemmend auf die Osteoklasten und damit auf den Knochenabbau. Als natürlicher PTH-Antagonist führt es somit zu einer Abnahme des Ca^{2+} Spiegels im Blut.

Hormon	Hauptfunktion	Skelett	Nieren	Darm
Calcitriol	Förderung der Knochenmineralisierung	Gesteigerte Mineralisierung	↑ Ca ²⁺ -Reabsorption	↑ Resorption von Ca ²⁺ und Phosphat
PTH	Verhinderung eines zu niedrigen Ca ²⁺ -Spiegels	↑ Mobilisierung von Ca ²⁺ und Phosphat Aktiviert Osteoblasten und Osteoklasten (überwiegend)	↑ Ca ²⁺ Reabsorption ↑ Phosphatausscheidung ↑ Synthese von 1,25(OH) ₂ D ₃	Keine direkte Wirkung
Calzitinin	Verhinderung eines zu hohen Ca ²⁺ -Spiegels	↓ Mobilisierung von Ca ²⁺ und Phosphat	↓ Reabsorption von Ca ²⁺ und Phosphat	Keine direkte Wirkung
Phosphat	↓ Spiegel fördert die Calcitriolbildung ↑ Spiegel hemmt die Calcitriolbildung			

Tabelle 2: Wichtige Hormone und ihre Funktionen (24)

1.3.1.4 Niere

Der wichtigste Effekt des 1,25(OH)₂D₃ ist die strenge Kontrolle seiner eigenen Homöostase, durch gleichzeitige Suppression der 1 α-Hydroxylase und Stimulation der 24-Hydroxylase. Sowie die Fähigkeit die Megalin-Expression in den proximalen Nierentubuli zu induzieren (19).

1,25(OH)₂D₃ führt zur Steigerung der renalen Kalziumabsorption und Calbinin Expression und beschleunigt den PTH-abhängigen Kalziumtransport in den distalen Tubulus der Niere. Der distale Tubulus ist der Hauptbestimmungsfaktor für die letztlich erfolgende Exkretion von Kalzium mit dem Urin, sowie der Ort mit dem höchsten VDR-Gehalt.

In Anwesenheit von Parathormon wird die renale Ausscheidung von Ca²⁺ und Phosphat gehemmt

1.3.2 Effekte des Vitamin D auf andere Organe

Abnormalitäten des endokrinen Vitamin D-Systems können unabhängig von der Kalziumhomöostase zu einer Unzahl von Krankheiten führen. Diese reichen von Hypertonie über gestörte Muskelfunktion, Anfälligkeit für Infektionen und Autoimmunerkrankungen bis zu Krebs (19).

In diesem Abschnitt sollen die Wirkungen von Vitamin D auf 1α-Hydroxylase und VDR besitzende Organe und Gewebe erläutert werden.

1.3.2.1 *Suppression von Zellwachstum*

Die protektive Rolle des $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ für Krebserkrankungen, wurde durch eine hohe epidemiologische Verbindung von Prostata- Brust- und Kolonkarzinomen mit starkem Vitamin D Mangel angezeigt.

Bereits in den 80er Jahren konnte durch Beobachtungen von Abe et al. (25) gezeigt werden, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ die klonale Proliferation eine Vielzahl leukämischer Zelllinien hemmt und die Differenzierung normaler und leukämischer myeloid Präkursoren, Richtung reifere Formen und weniger aggressive Phänotypen, fördert.

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -VDR Komplex haltet den karzinogenen Zellzyklus bei der Transition G1-G0, durch folgende Mechanismen auf:

- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ induziert die genetische Transkription des Cyclin abhängigen Kinase-Inhibitors p21, welcher in der Lage scheint Wachstum und die Förderung der Differenzierung von Zellen der Makrophagen-Monozyten Linie, aufzuhalten (19).
- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ induziert die Synthese und Stabilisation des Cyclin abhängigen Kinase-Inhibitors p27, der auch bei hepatozellulären Karzinomen in der Leber durch eine $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ induzierte Phosphatase, stabilisiert wird (19).
- Bei Tumoren, deren Wachstum durch eine Überexpression von TGF- α /EGFR getriggert wird, induziert $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ eine Abkapselung des Liganden-aktivierten EGFR in frühen Endosomen. In Folge dessen, werden die Wachstumssignale des EGFR an der Zellmembran reduziert. Dieser Mechanismus könnte bei Psoriasis Erkrankungen von großer therapeutischer Bedeutung sein, da psoriatische Keratinocyten TGF- α überexprimieren (19).
- In der monozytischen Zelllinie und in Osteoblasten, induziert $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ die Expression eines Proteins, welches als potenter Suppressor des onkogenen Cyclin D1 in epithelialen Tumoren vorkommt. Bei diesem Protein handelt es sich um C/EBP β (19).

Einige der antiproliferativen Aktivitäten des $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sind nicht endokrine sondern autokrine Effekte. Dass diese Berücksichtigung bei der Prävention von Krebserkrankungen legitim ist, zeigte die Beobachtung, dass in Prostatakrebs-

Zellen die 1α -Hydroxylase Expression bei steigender Malignität abnimmt. Dabei wird die Kraft für die autokrine $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Produktion vermindert, und so das Wachstum aufgehalten (19).

1.3.2.2 Regulation der Apoptose

Die Tatsache, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Apoptose induziert, ist in Hinblick auf dessen wachstumshemmende Eigenschaften in der hyperproliferativen Fehlsteuerung, als sehr wichtig zu erachten.

Vitamin D weist sowohl antiapoptotische (z.B. Keratinocyten) als auch proapoptotische Effekte (bei Gliomen, Melanomen und Brustkrebs) (19) auf, welche beide gleichermaßen wichtig für eine normale Gewebsentwicklung und-Funktion sind.

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ schützt Keratinozyten, um ein Beispiel zu nennen, bei UV-Bestrahlung oder Chemotherapie vor der Apoptose. Hingegen kann bei bestimmten Krebserkrankungen und nichtmalignen, proliferativen Erkrankungen ein gegenteiliger Effekt beobachtet werden (19).

1.3.2.3 Modulation der Immunantwort

Die Möglichkeit der effektiven Kontrolle von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ bezogen auf Infektionen, Autoimmunerkrankungen und Transplantatoleranz, kann auf seine differenzierungsfördernden Effekte auf antigenpräsentierende Zellen, Monocyten, Makrophagen, dendritische Zellen und Lymphozyten, zurückgeführt werden (19).

Es besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen der angeborenen und erworbenen Immunität gegen Infektionen und dem $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -VDR-Komplex. Zum Beispiel sind rezidivierende Infektionen stark mit Rachitis (bei Vitamin D Mangel) assoziiert (19).

Vitamin D Rezeptoren (VDRs) konnten auf beinahe allen Zellen des Immunsystems, besonders auf antigenpräsentierenden Zellen und aktivierten T Lymphozyten, gefunden werden (12).

Insbesondere, aktivierte Makrophagen und dendritische Zellen beinhalten das Enzym 1α -Hydroxylase, welches, wie bereits mehrfach erwähnt, für die Synthese von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ notwendig ist.

In vitro konnte gezeigt werden, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ die Phagozytose und das Töten von Bakterien durch Makrophagen stimuliert, aber die Antigen-präsentierende Kapazität dieser Zellen und dendritischer Zellen supprimiert (12).

Die von antigenpräsentierenden Zellen sezernierten Cytokine, für die Verstärkung und Aktivierung von T-Zellen, werden ebenfalls durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ direkt beeinflusst. Auch eine Inhibition des Schlüsselenzyms des Immunsystems (IL-12) durch Vitamin D, wurde beschrieben (12).

IL-12 wird von Makrophagen und dendritischen Zellen produziert, und ist der Hauptverantwortliche für die Richtung in welche das Immunsystem aktiviert wird, da es die Entwicklung von CD4 Typ 1 T-Helferzellen (Th-1) stimuliert und die Entwicklung von CD4 Th-2 Lymphozyten hemmt (in vitro).

IL-12 Suppression und ein Dominanz-Shift von Th-1 zu Th-2 kann auch nach Verabreichung von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und seiner Vorläufer in vivo, beobachtet werden.

Die Inhibition von IL-12 wird durch eine direkte Interaktion zwischen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, gebunden an VDR und dem nukleären Faktor κB (NF- κB), erreicht (12).

Die Sekretion anderer Zytokine durch Makrophagen bzw. dendritische Zellen, wird auch durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ beeinflusst.

Prostaglandin E ist ein suppressives Zytokin und wird stimuliert, während der Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor (GM-CSF) supprimiert wird (12).

Einige T-Zell-Zytokine sind direkte Ziele von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und seiner Vorstufen. So wird die Sekretion von IL-2 supprimiert und auch IFN- γ wird dadurch down reguliert (12).

Die lokale $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Produktion der durch Krankheitserreger aktivierten Makrophagen kann den Zusammenhang von Vitamin D Mangel und erhöhter Anfälligkeit für Infektionen mit Mykobakterien erklären. γ -Interferon führt zu einer erhöhten Expression des 1α -Hydroxylase Gens in Makrophagen und in Folge dessen zu einer vermehrten $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Produktion (19).

Der Vitamin D Rezeptor der Makrophagen triggert in weiterer Folge die Induktion eines Peptids, Cathelicidin, welches für seine Wirkung gegen das intrazelluläre Mycobacterium tuberculosis bekannt ist (5).

γ -Interferon steigt proportional zur Schwere der Tuberkulose an.

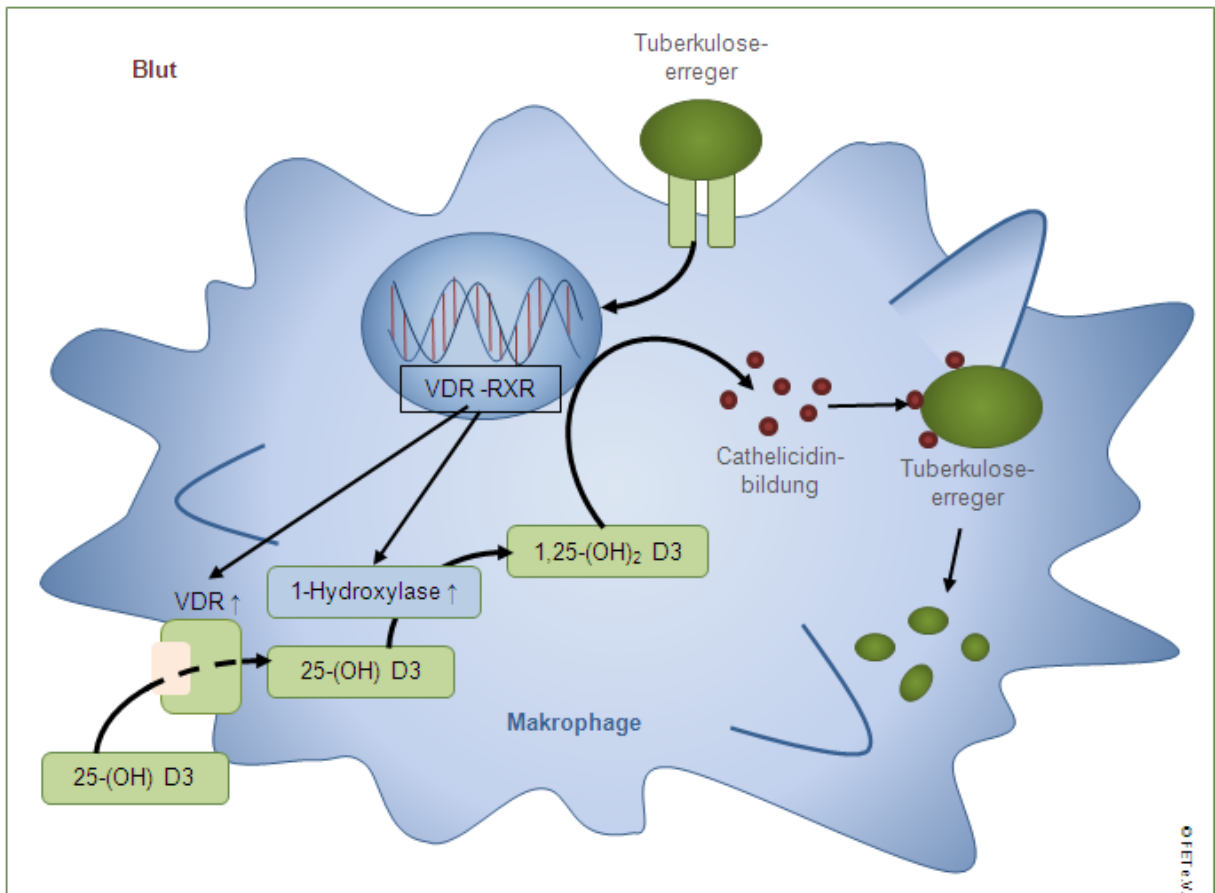


Abbildung 12: Wirkung von Vitamin D auf Makrophagen dargestellt anhand des Tuberkuloseerregers: Makrophage wird durch den Tuberkuloseerreger aktiviert und in Folge kommt es zur vermehrten Exprimierung von VDR und zur Synthese von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ aus $25(\text{OH})_3$. Im Zellkern führt $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zur Bildung von Cathelicidinen und Defensinen. Diese antimikrobiellen Substanzen können in weiterer Folge Infektionserreger zerstören (26).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ wird auch als Adjuvans in Impfungen verwendet (19). Studien dazu zeigten, dass lokal hohe Vitamin D Spiegel, von Makrophagen produziert, die T-Zell-Antwort inklusive CD4-Th-2 Zell-vermittelte Antwort und Mukosa-Antikörper Antwort auf kutane Antigene in vivo, induzieren. Es handelt sich um eine eingebaute Komponente im Schutzmechanismus vor Fremderregern, zur Verhinderung der Kolonialisierung mit infektiösen Erregern (19).

Weiters ist zu erwähnen, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ die Abstoßung von transplantiertem Gewebe hemmt. Bei experimentell, herztransplantierten Ratten konnte gezeigt werden, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ effektiver als Cyclosporin in Bezug auf die Überlebensverlängerung des Transplantats ist, ohne jedoch die Anfälligkeit für Virus- bzw. Pilzinfektionen zu erhöhen (27).

In Anbetracht der genannten Mechanismen kann man $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ eine physiologische Rolle im Immunsystem zuschreiben. Auf der einen Seite steht die streng regulierte Sekretion von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ durch Makrophagen und dendritische Zellen mit immunstimulierenden Auswirkungen, auf der anderen Seite ein direkt inhibitorischer Effekt auf die Antigenpräsentation, T-Zellen Proliferation und Cytokin Sekretion. All diese Effekte weisen, wie oben beschrieben einen engen Zusammenhang mit dem Vitamin D Rezeptor auf (12).

Erst kürzlich konnte gezeigt werden, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ die Entwicklung und Funktion von proinflammatorischen Th17-Zellen hemmt (11).

Man kann sehen, dass Vitamin D noch eine Vielzahl unbekannter, unerforschter Wirkungen auf das Immunsystem aufweist.

1.3.2.4 Kontrolle der dermalen Differenzierung und Funktion

Bereits in den 30er Jahren wurde Vitamin D zur Behandlung verschiedenster dermatologischer Erkrankungen inklusive Psoriasis verwendet. (19) Mitte der 80er Jahre kam es zu einer Wiederentdeckung des therapeutischen Effekts von Vitamin D bei bestimmten Hauterkrankungen. Wie bereits in Kapitel 1.3.2.1 erwähnt, weist $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in psoriatischen Keratinozyten, die TGF- α überexprimieren, antiproliferative Eigenschaften auf. Dies kann aus der Effektivität von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ resultieren, die mitogenen Signale der TGF- α /EGFR Wachstumsschleife zu inhibieren (19).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ wirkt immunsuppressiv auf die Langerhans Zellen, die antigenpräsentierenden Zellen der Epidermis. Dies kann den Schluss herbeiführen, dass Vitamin D in der Behandlung von Psoriasis, Melanomen und Sklerodermie eine effiziente Rolle spielt (19).

Der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -VDR-Komplex ist auch für eine normale Haut- und Haarentwicklung von Bedeutung (19).

1.3.2.5 Kontrolle des Renin-Angiotensin Systems

Das Renin-Angiotensin System spielt eine zentrale Rolle in der Blutdruckregulation, der Elektrolyt- und Volumenhomöostase. Zahlreiche epidemiologische und klinische Studien beobachteten einen Zusammenhang

zwischen inadäquater Sonnenbestrahlung bzw. niedriger $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Spiegel mit Hypertonie und hoher Plasma-Renin Aktivität (19).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ agiert als negativer endokriner Regulator des Renin-Angiotensin Systems. Das heißt, dass bei normalen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Spiegel die Renin Produktion supprimiert und bei verminderter $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Synthese erhöht wird (19).

1.3.2.6 Kontrolle der Muskel- und Nervenfunktion

Muskelschwäche und Atrophie mit elektrophysiologischen Abweichungen, betreffend Muskelkontraktion und Relaxation sind bei Vitamin D Mangelzuständen, durch chronische Nierenerkrankungen und längerer Einnahme von Antikonvulsiva (vermindern $25(\text{OH})_3$ Spiegel), zu beobachten (19).

Im Herzen kontrolliert $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ die Hypertrophie der Myocyten sowie die Synthese und Freisetzung des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) (19).

Im Nervensystem erhöht $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ die Nervenleitgeschwindigkeit von Motoneuronen und die Synthese des „nerv growth factor“. Weiters erhöht $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ die Expression des von Gliazellen stammenden neurotropischen Faktors, der möglicherweise eine nennenswerte Bedeutung in der Parkinsonbehandlung aufweist (19).

Wichtig ist auch, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ eine entscheidende Rolle bei der Beeinflussung kritischer Komponenten der normalen Gehirnentwicklung spielt (19).

1.3.2.7 Kontrolle der Insulinsekretion

Dies wird in einem späteren Kapitel behandelt. (siehe Kapitel 3.1)

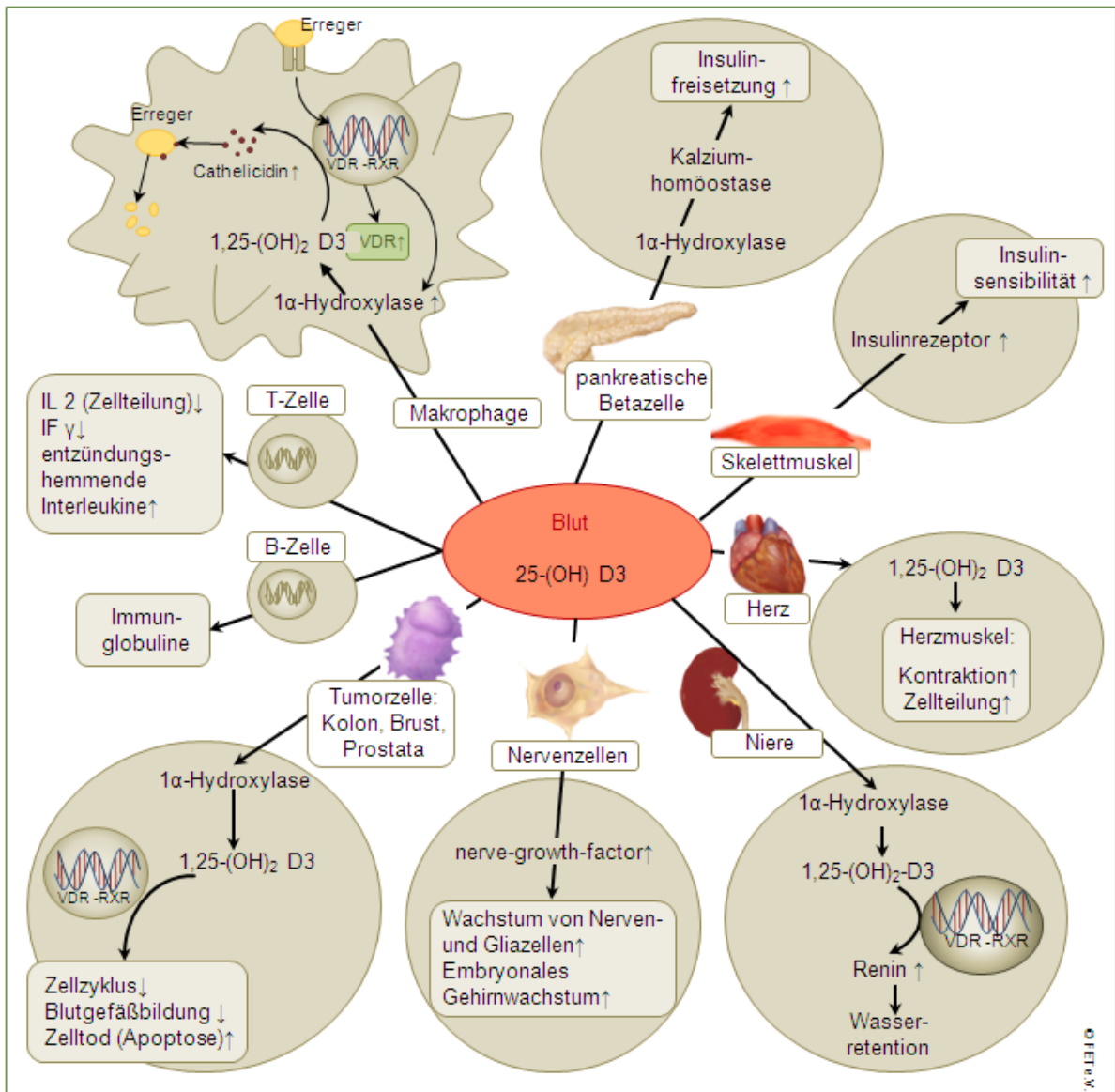


Abbildung 13: Zusammenfassung der genannten Wirkung von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ auf verschiedenen Körperfunktionen (28)

1.4 Supplementierungsformen des Vitamin D

Vitamin D steht in zwei verschiedenen Formen für eine Supplementierung zur Verfügung, als Ergocalciferol (Vitamin D_2) und Cholecalciferol (Vitamin D_3). Seit den 1930er Jahren wurden beide Formen als gleichwertig angesehen. Diese Annahme basierte auf Ergebnissen von Studien zum Thema Rachitisprävention (29).

Wie bereits in vorherigen Kapiteln beschrieben entsteht Ergocalciferol aus Ergosterol, durch UV-Bestrahlung von Pflanzen.

In den frühen 20er Jahren wurde das erste medizinische Vitamin D₂ Präparat namens Viosterol entwickelt (29). Erst 1950 wurde Vitamin D₃ handelsüblich entwickelt. Im Gegensatz zu Vitamin D₂ wurde es in den USA nicht als pharmazeutische Substanz anerkannt, dennoch aber in Nahrungsergänzungsmitteln und Vitaminpräparaten verwendet (30).

Bereits kurz nach Entdeckung des Vitamin D₂ konnte in einer Studie gezeigt werden, dass Unterschiede zwischen Lebertran (Vitamin D₃) und Viosterol (Vitamin D₂) in der biologischen Wertigkeit, vorliegen. Man fand heraus, dass 1 Unit von Lebertran gleich effektiv in der Prävention der Rachitis ist, wie 4 Units Viosterol (29).

In den darauffolgenden Jahren bis heute wurden viele Studien zu diesem Thema durchgeführt, mit unterschiedlichen Resultaten.

Armas et al. (31) zeigten anhand des zeitlichen Kurvenverlaufs von 25(OH)D nach Gabe einer Einzeldosis Vitamin D₂ oder D₃, dass Vitamin D₃ zu einem wesentlich höherem Maß als Vitamin D₂, 25(OH)D Spiegel erhöht bzw. aufrecht erhält.

Die plausibelste Erklärung für die größere Bioeffektivität des Vitamin D₃ ist die höhere Bindungsaffinität der hepatischen 25-Hydroxylase, des DBP und VDR für Cholecalciferol. Vitamin D₂ weist eine geringere Bindungsaffinität zu DBP auf als Vitamin D₃, hat daher eine kürzere Halbwertszeit und wird somit schneller aus dem Blutkreislauf eliminiert (29).

Die synthetische Herstellung des Vitamin D₃ erfolgt auf gleichem Wege wie in der menschlichen und tierischen Kutis. Umgekehrt wird Vitamin D₂ durch Bestrahlung von Ergosterol, welches von Hefe stammt, synthetisch produziert. Vitamin D₂ Puder ist weniger stabil als Vitamin D₃ Puder, enthält darüber hinaus größer Mengen an Fremdstoffen und birgt somit ein höheres Toxizitätsrisiko (29).

Bis heute gehen die Meinungen bezüglich der Effektivität von Vitamin D₂ und D₃ in Supplementierungen weit auseinander. Anhand der vorliegenden Literatur ist es nicht möglich eine eindeutige Entscheidung für eine der beiden Formen zu treffen. Um die Fragestellung der höheren Effizienz beantworten zu können, sind noch etliche wissenschaftliche und klinische Studien notwendig.

1.4.1.1 Umrechnungen der verwendeten Einheiten

Die Einheit μg kann in IU/IE umgerechnet werden und umgekehrt. Daher gilt: $1\mu\text{g}=40\text{IU/IE}$ bzw. $1\text{IU/IE}=0,025\mu\text{g}$. In etlichen Studien wurde ng/ml oder nmol/L als Einheit der 25(OH)D Konzentration verwendet. In dieser Arbeit werden alle verwendeten Werte in nmol/L angegeben. Die Umrechnung erfolgte mit $1\text{ng/ml}=2,5\text{nmol/L}$.

1.4.2 Empfohlene Richtlinien zur Vitamin D Supplementierung

Der überwiegende Anteil des menschlichen Vitamin D Bedarfs, wird durch die Eigenproduktion des Prohormons Cholecalciferol aus 7-Dehydrocholesterol unter UV-Bestrahlung der Haut gedeckt. In unseren Breitengraden ist von Frühjahr bis Herbst eine 15-minütige Sonnenbestrahlung ausreichend, um 95% des essenziellen Vitamin D Bedarfs zu decken (32). Voraussetzung ist jedoch eine ungeschützte Sonnenexposition des gesamten Körpers. Es sei hier erwähnt, dass eine kurze Sonnenbestrahlung des gesamten Körpers in den Sommermonaten bis zu 20.000 IU von Vitamin D produzieren kann (4). Im Gegensatz dazu bringt eine 10-minütige Bestrahlung mit künstlichem UV-Licht, wie es in Solarien zur Anwendung kommt, eine Produktion von 2.000 bis 4.000IU Vitamin D (33).

Menschen mit stärkerer Hautpigmentierung wie z.B. Schwarzafrikaner müssen sich für den gleichen Effekt wesentlich länger der Sonnenbestrahlung aussetzen. Bei Verwendung einer Sonnencreme höher als Lichtschutzfaktor 8 wird diese Eigenproduktion jedoch um 95% reduziert (32). Neben starker Hautpigmentierung und Verwendung eines LSF, ist die Länge der Sonnenbestrahlung sowie die Qualität und Quantität der UV-Strahlen, abhängig von Jahreszeit, Breitengrad, Ozonschicht und Tageszeit, für die Effektivität der kutanen Absorption von entscheidender Bedeutung.

Faktoren	Auswirkungen
Breitengrade/Jahreszeit	Beeinflussen die Menge des UV-Lichts welche die Haut erreicht
Pigmentierung der Haut	Die für eine Vitamin D Synthese erforderliche Hautschichte kann von UV-Strahlen, durch dunklere Hautpigmente nicht sehr gut erreicht werden
Hautalterung	Das „Dünnerwerden“ der Haut reduziert die Effektivität des Syntheseprozesses
Bekleidung	Durch komplette Verschleierung des Körpers aus medizinischen, religiösen, kulturellen oder sozialen Gründen erreicht zu wenig Sonnenlicht die Haut
Sonnenschutz	Reduziert Hautschäden durch die Sonne, wirkt sich jedoch negativ auf die Vitamin D Synthese aus

Tabelle 3: Zusammenfassung negativer Einflüsse auf die Fähigkeit der Vitamin D Synthese in der Haut; Limitierende Faktoren

In Anbetracht verschiedener Forschungsergebnisse, findet in bestimmten Breitengraden, in den Wintermonaten keine ganztägige Vitamin D₃ Produktion in der Haut mehr statt. Hier liegen die Angaben zwischen nördlich des 50. und 42. Breitengrades (33), (34). Während unterhalb des 35. Breitengrades eine ganzjährige Vitamin D₃ Synthese ohne Probleme möglich sei.

Österreich liegt im Bereich von 46 bis 49 Grad nördlicher Breite. Den oben genannten Angaben zu Folge ist die Eigensynthese von Vitamin D₃ in der Haut, in den Wintermonaten auch in unseren Breiten eingeschränkt.

Daher sollte man die Möglichkeit der Vitamin D Zufuhr durch bestimmte Nahrungsmittel oder Nahrungsergänzungspräparate, besonders in der kalten Jahreszeit in Betracht ziehen um einem möglichen Mangel frühzeitig entgegen zu wirken.

Die Referenzwerte für die Vitamin D Zufuhr, verschiedener Nationen, sollen in den folgenden Tabellen zusammengefasst werden.

Altersgruppe	Vitamin D µg/Tag
<i>Säuglinge</i>	
0-unter 4 Monate	10
4-unter 12 Monate	10
<i>Kinder</i>	
1-unter 4 Jahre	5
4-unter 7 Jahre	5
7-unter 10 Jahre	5
10-unter 13 Jahre	5
13-unter 15 Jahre	5
<i>Jugendliche</i>	
15-unter 19 Jahre	5
<i>Erwachsene</i>	
19-unter 25 Jahre	5
25-unter 51 Jahre	5
51-unter 65 Jahre	5
≥ 65 Jahre	10
<i>Schwangere</i>	5
<i>Stillende</i>	5

Tabelle 4: D-A-CH Referenzwerte für Vitamin D; 1µg=40IU (35)

Altersgruppe	Vitamin D µg/Tag
<i>Säuglinge</i>	
0-6 Monate	5
7-12 Monate	5
<i>Kinder</i>	
1-3 Jahre	5
4-6 Jahre	5
7-9 Jahre	5
<i>Jugendliche</i>	
10-18 Jahre	5
<i>Erwachsene</i>	
19-50 Jahre	5
51-65 Jahre	10
>65 Jahre	15
<i>Schwangere</i>	5
<i>Stillende</i>	5

Tabelle 5: Vitamin D Referenzwerte der FAO (36)

Es ist ersichtlich, dass die Referenzwerte für Vitamin D länderspezifische Unterschiede aufweisen. So werden in den D-A-CH bildenden Ländern Deutschland, Österreich und Schweiz im Vergleich zur FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations), vor allem im Säuglingsalter und bei Personen die älter als 65 Jahre sind, unterschiedliche Mengen an Vitamin D empfohlen. Auch in der bestehenden Literatur gehen die Meinungen bezüglich Effektivität und Sicherheit einer Vitamin D Supplementierung weit auseinander. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass der für die Gesundheit optimale 25(OH)D Spiegel noch nicht wirklich bekannt ist.

Man sieht, dass die Referenzwerte in den verschiedenen Altersklassen, von Kindern bis zu Erwachsenen reichend, keine Unterschiede aufweisen. Man muss bedenken, dass hier auch nennenswerte Unterschiede im Körpergewicht vorliegen. Es konnte bereits in Studien nachgewiesen werden, dass die verabreichte Dosis von 10µg bei Kindern mit einem Gewicht zwischen 1,3kg und 3,4kg±0,4kg zu einer gesunden Steigerung der 25(OH)D Konzentration führt. Im Vergleich dazu konnte bei Erwachsenen keine Änderung der 25(OH)D Konzentration, bei gleicher Supplementierungs-Menge nachgewiesen werden (37).

In Anbetracht dieser Fakten scheinen 10µg Vitamin D zu wenig, um normale Mengen an zirkulierenden Vitamin D Konzentrationen bei Erwachsenen mit geringer Sonnenexposition aufrecht zu erhalten (37).

Die aktuellsten Empfehlungen des IOM (Institute of Medicine) von November 2010, sollen in der nachfolgenden Tabelle dargestellt werden.

Altersgruppe	Vitamin D µg/Tag
<i>Säuglinge</i>	
0- 6 Monate	10
6- 12 Monate	10
<i>Kinder</i>	
1-3 Jahre	15
4-8 Jahre	15
9-13 Jahre	15
14-18 Jahre	15
<i>Jugendliche</i>	
19-30 Jahre	15
<i>Erwachsene</i>	
31-50 Jahre	15
51-70 Jahre	15
>70 Jahre	20
<i>Schwangere und Stillende</i>	
14-18 Jahre	15
19-50 Jahre	15

Tabelle 6: Empfohlene Referenzwerte für Vitamin D des IOM (aktuell) (38)

Man kann im Vergleich zu oben genannten Referenzwerten erkennen, dass es laut IOM, aktuell bereits zu einer Erhöhung der empfohlenen Vitamin D Mengen gekommen ist. Dies konnte in beinahe allen Altersklassen beobachtet werden.

Einen erhöhten Vitamin D Bedarf haben Raucher, Personen die sich wenig im Freien aufhalten, ältere Personen (> 65), da ihre Haut nicht mehr im Stande ist adäquate Mengen an Vitamin D zu produzieren, sowie Frauen welche die Pille einnehmen.

In den genannten Fällen wäre als Zusatz zur endogenen Synthese eine Vitamin D Supplementierung über die Nahrung sehr hilfreich.

Derzeit ist Oleovit® das einzige in Österreich erhältliche Vitamin D₃ Monopräparat. 1 Tropfen entspricht 400 I.E. Cholecalciferol. Es kommt in der Rachitisprophylaxe, Rachitistherapie, Nebenschilddrüseninsuffizienz und bei Tetanie aufgrund eines Hypoparathyreoidismus zum Einsatz.

1.4.3 Vitamin D Supplementierung in der Schwangerschaft

Die angegebenen Referenzwerte für Vitamin D in der Schwangerschaft weisen, wie in der folgenden Tabelle ersichtlich einige Variationen auf. So wird beispielsweise in Österreich und den USA eine Vitamin D Supplementierung von 200IU/Tag (5µg) angegeben während in Ländern wie Großbritannien 400IU/Tag (10µg) empfohlen werden.

In den USA basiert diese Empfehlung auf einer 1978 publizierten Studie, welche zeigte, dass schwangere Frauen mit einer Einnahme von ca. 150IU/Tag während der letzten 3 Monate der Schwangerschaft, einen durchschnittlichen 25(OH)D Blutspiegel von $22,75 \pm 3,75$ nmol/L aufwiesen. Diese Konzentration wurde zu dieser Zeit als suffizient angesehen (15).

Land	µg/Tag
D-A-CH	5µg
United Kingdom	10µg
FAO	5µg
National Academy of Sciences	5µg
Finnland (März-Oktober)	10µg
IOM	15µg
Frankreich	10µg am Beginn der SS; 25µg bei Beginn im 3. Trimester; 100.000IU Einzeldosis bei einmaliger Gabe im 6. od. 7. SS Monat

Tabelle 7: Vitamin D Referenzwerte unterschiedlicher Institutionen und Nationen

Die ersten Studien zum Thema Vitamin D Supplementierung in der Schwangerschaft wurden bereits in den frühen 80er Jahren durchgeführt (37). Bis heute wurde eine beträchtliche Anzahl an Studien zu diesem Thema publiziert. In einigen davon geht klar hervor, dass eine tägliche oder eine Hochdosis-Supplementierung von Vitamin D während des 3. Trimenons einer Schwangerschaft zu einer deutlichen Erhöhung der zirkulierenden 25(OH)D Konzentrationen führt (15).

Aus einer Studie von Yu et al. (39) geht hervor, dass eine tägliche Einnahme von Vitamin D die 25(OH)D Konzentrationen signifikant verbessert, aber trotzdem nur eine geringe Anzahl an Frauen Vitamin D suffizient sind. In dieser Studie bekamen

schwängere Frauen entweder eine Einzeldosis von 200.000IU oder eine tägliche Dosis von 800IU ab der 27. SSW bis zur Entbindung. Trotz dieser verabreichten Menge, konnte nur bei 30% der Frauen ein suffizienter Anstieg des Vitamin D Spiegels, >50nmol/L, erreicht werden. Alle Werte <50nmol/L wurden in dieser Studie als leichter bzw. schwerer Mangel bezeichnet.

Weitere Studien weisen darauf hin, dass die derzeit empfohlenen Supplementierungs-Mengen nicht ausreichend sind, um eine suffiziente Erhöhung des Vitamin D Spiegels zu erreichen.

Trotz Supplementierung bleiben die mittleren 25(OH)D Konzentrationen meist unter 50nmol/L. Derzeit bewegen sich die mit guter Gesundheit einhergehenden Vitamin D Werte zwischen 40-170nmol/L.

Es herrschen signifikante Unterschiede bei der Supplementierung von Vitamin D in der Schwangerschaft in unterschiedlichen Ländern. (siehe Tabelle 5)

Land	Anzahl (n) der Frauen mit Vitamin D Supplem.	%	Gesamt n der Befragten
Finnland	53	28,2	189
Frankreich	26	16,2	174
Deutschland	11	5,9	189
Schweiz	2	1,0	200
Österreich	1	0,6	175

Tabelle 8: Vitamin D Supplementierung in der SS in unterschiedlichen Ländern; Werte im Rahmen einer Studie an 927 Schwangeren evaluiert (40)

In Bezug auf die Frequenz der Supplementierung kann man sagen, dass in der finnischen Bevölkerung in den Wintermonaten (37,4%) öfters Vitamin D supplementiert wird als in den Sommermonaten (17,9%), während in Frankreich keine saisonale Verteilung bemessen werden kann (40).

In Finnland wird eine Vitamin D Supplementierung während der SS offiziell empfohlen. Die Menge beträgt 10µg/Tag zwischen November und Ende März (40). Jede Schwangere sollte daher während 2 bis 5 Monaten der Schwangerschaft Vitamin D supplementieren. Im Fragebogen der Studie von Rochat et al. (40) wurde nach der momentanen Vitamin D Supplementierung gefragt. Daher liegen die Werte nur bei 28% in Finnland (40).

In Frankreich wird eine intramuskuläre Einzeldosis von 2500µg (100.000IU) an Vitamin D, im siebten Schwangerschaftsmonat empfohlen. Aus diesem Grund wird in Frankreich die Frage nach oraler Supplementierung nicht sehr ausgedehnt diskutiert (40).

Es liegen hinweisende Ergebnisse vor, dass eine Einzeldosis gleich effektiv wie eine tägliche Dosis ist, ohne unerwünschte Nebeneffekte hervorzurufen.

Yu et al. führte in einer seiner Studien Vergleiche von 25-Hydroxyvitamin D Spiegel bei schwangeren Frauen durch, welche eine Einzeldosis oder eine tägliche Dosis an Vitamin D erhielten. Im Vergleich der zwei Methoden konnte kein signifikanter Unterschied in den erreichten 25(OH)D Levels nachgewiesen werden.

Bis dato liegen keine Vergleichsstudien an schwangeren Frauen, verschiedener täglicher Supplementierungs-Mengen an Vitamin D und den darauffolgenden vorherrschenden 25(OH)D Spiegel im Blut, vor.

Die optimale Konzentration des zirkulierenden 25(OH)D welches in der Spätschwangerschaft erreicht werden soll ist bis heute noch nicht genau bekannt. Es bedarf noch einiger zukünftiger Forschungsarbeit, auf diesem Gebiet, welches auch die Frage nach der erforderlichen Supplementierungs-Menge zum Erreichen der gewünschten Vitamin D Level beinhaltet. Die Entwicklung einer Expertenempfehlung bezüglich Vitamin D Supplementierung ist eine komplexe Sache, aufgrund des individuellen Bedarfs an Vitamin D.

Hier sollte auch berücksichtigt werden, dass es Variationen der 25(OH)D Spiegel abhängig von Jahreszeit, Breitengrad, Hautpigmentierung, Sonnenexposition und noch einer Vielzahl weiterer Faktoren gibt.

1.4.4 Vitamin D Vorkommen in Nahrungsmitteln

Leider gibt es nur sehr wenige Nahrungsmittel, die Vitamin D in nennenswerter Menge enthalten. Dazu gehören fettreiche Fische wie Hering, Makrelen und Lachs aus dem Pazifik (41) sowie Lebertran, Fischleberöl und Eidotter.

Aus diesem Grund wurden in manchen Ländern gewisse Lebensmittel künstlich mit Vitamin D angereichert. In den USA gibt es beispielsweise verschiedene

Milchprodukte, Margarine sowie Orangensaft welche mit Vitamin D angereichert werden. Auch in Ländern wie Australien, Finnland und Großbritannien sind solche Produkte erhältlich.

Da Vitamin D auch in Österreich zu den Risikonährstoffen gehört, das heißt zu jenen Nährstoffen, deren Versorgung grenzwertig ist, könnte einer Vitamin D-Defizienz durch eine Vitamin D-Anreicherung von Nahrungsmitteln entgegengewirkt werden.

In der folgenden Tabelle soll die Vitamin D₃ Menge einiger ausgewählter Nahrungsmittel dargestellt werden:

Nahrungsmittel	µg/100g	Referenz
Lachs	16,3	(42)
Lebertran	330,0	(42)
Steinpilze (Vit.D ₂)	3,1	(42)
Champignons (Vit.D ₂)	1,9	(42)
Makrele	4,0	(42)
Hering	26,4	(42)
Thunfisch	4,5	(42)
Garnelen/Krabben	0,5	(42)
Margarine	2,5	(42)
Butter	1,2	(42)
Vollmilch	1,2	(42)
Ei	2,9	(42)
Schmelzkäse	3,1	(42)
Hühnerleber	1,3	(42)
Forelle	22,0	(42)
Rama (Österreich)	7,5	(42)

Tabelle 9: Vitamin D Gehalt in einigen ausgewählten Nahrungsmitteln

1.4.5 Vitamin D Toxizität

Eine Hypervitaminose kommt bei den oben genannten Referenzwerten nicht vor. Die oberste Sicherheitsgrenze der Vitamin D Einnahme wurde von „The National Academy of Sciences-Institute of Medicine“ auf 2000IU pro Tag (50µg) festgelegt. (43) In diesem Bereich sind keine Gesundheitsrisiken aufgrund der erfolgten Vitamin D Dosierung bekannt. Potentielle toxische Effekte einer Vitamin D

Überdosierung wie Knochendemineralisation, Hyperkalzämie, Hyperkalzurie oder Nephrokalzinose mit Nierenversagen sind sehr selten und im allgemeinen erst bei täglich verabreichten Dosen, höher als 10.000IU, über einen längeren Zeitraum von Relevanz (43).

Laut Vieth (44) liegt das physiologische Limit der täglichen Vitamin D Einnahme bei 10.000-20.000IU (250-500µg). Diese Angabe macht durchaus Sinn, da diese Vitamin D Menge einfach durch eine qualitativ hochwertige UV-Bestrahlung der Haut synthetisiert werden kann. Es konnte noch über keinen Fall einer Hypervitaminose aufgrund von Sonnenexposition berichtet werden.

Die genaue Menge an Vitamin D welche zu einer Toxizität führt, ist dennoch nicht ausreichend bekannt.

Der toxische Effekt von Vitamin D ist zum größten Teil auf seine freien $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ Metaboliten und deren Rolle in der Regulation des Plasma-Kalziumspiegels zurückzuführen. Die Folge einer vermehrten $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ Produktion ist eine Erhöhung des Plasma-Kalziumspiegels der wiederum zu einer vermehrten Kalziummobilisation aus dem Knochen führt. Die Folge ist eine Hyperkalzämie, die im weiteren Verlauf zu einer Hyperkalzurie führen kann. Daneben haben erhöhte Vitamin D Spiegel, wie bereits mehrfach erwähnt, auch direkte Auswirkungen auf Organe wie Niere, Knochen, ZNS und das kardiovaskuläre System.

1.4.5.1 Vitamin D Toxizität in der Schwangerschaft

Aufgrund einiger Studien in den frühen 60er Jahren wurde eine Vitamin D Supplementierung in der Schwangerschaft als Risikofaktor für die Entwicklung einer supravulvulären Aortenstenose (SAS) angesehen. Garcia et al. (37) dokumentierten das Auftreten einer idiopathischen Hyperkalzämie bei Kindern mit SAS, die gleichzeitig auch noch andere Fehlbildungen aufwiesen, in Zusammenhang mit einer erhöhten Vitamin D Konzentration im Blut. Es ist zu erwähnen, dass im Jahre 1964, als dieser Artikel publiziert wurde noch keine quantitativen Methoden zur Erfassung der $25(\text{OH})\text{D}$ Spiegel im Blut zur Verfügung standen.

Auch in den darauffolgenden Jahren wurde Vitamin D, in der medizinischen Gesellschaft, für die Entwicklung einer SAS verantwortlich gemacht. Daher wurde eine Vitamin D Supplementierung in der Schwangerschaft als Ursache für eine supravulvuläre Aortenstenose beim Kind, verantwortlich gemacht.

Heute weiß man, dass es sich bei der genannten Erkrankung um eine genetische Fehlfunktion, das „Williams Syndrom“ handelt. Somit konnte gezeigt werden, dass SAS nicht im Zusammenhang mit einer Vitamin D Einnahme steht.

Die höchste verabreichte Dosis an Vitamin D während einer Schwangerschaft betrug 100.000IU pro Tag. Damit versuchte man den Kalziumspiegel von hypoparathyroidalen Frauen aufrecht zu erhalten. Auch bei diesen extrem hohen Vitamin D Mengen konnte kein nachteiliger Effekt auf die Mutter oder das Kind nachgewiesen werden (15).

1.5 Auswirkung einer Schwangerschaft auf Vitamin D

In der Schwangerschaft kommt es zu einem völligen Umbruch des Kalzium/Vitamin D Systems. Dies ist notwendig, um die benötigte Kalziummenge für die fetale Knochenmineralisation und das fetale Knochenwachstum zur Verfügung zu stellen. Aus diesem Grund kann während einer Schwangerschaft der mütterliche $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ Bedarf um das Vier- bis Fünffache erhöht sein (11). In Studien zu diesem Thema geht hervor, dass es bereits im frühen Stadium einer Schwangerschaft zu einer zweifachen Erhöhung der $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ Spiegel im Blut, verglichen mit nicht schwangeren Frauen, kommt (17). Im 2. Trimester kommt es zu einer weiteren Steigerung der $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ Spiegel, die dann im 3. Trimenon ihren Höhepunkt, mit Steigerungswerten über 100%, im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen erreicht.

Die $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ Werten erreichen während der Stillzeit wieder ihre normalen Spiegel oder liegen sogar etwas darunter (11).

Cross et al. (45) zeigten in ihrer Studie, dass die $25(\text{OH})\text{D}$ Konzentration im 3. Trimester signifikant höher war als bei nicht Schwangeren. Dies ist dem Anschein nach auf eine Erhöhung des Vitamin D Bindungsprotein zurückzuführen. Im Gegensatz dazu konnte im 1. und 2. Trimester kein nennenswerter Unterschied nachgewiesen werden.

In einer anderen Studie von Bikle et al. (46) wurden die Spiegel des freien $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ bei Schwangeren im Vergleich zu nicht Schwangeren untersucht. Es stellte sich heraus, dass die durchschnittlichen Gesamtspiegel des $1,25(\text{OH})_2\text{D}$

und auch DBP Spiegel signifikant höher waren als in der nicht schwangeren Vergleichsgruppe. Auch der durchschnittliche Blutspiegel des freien $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ war bei den schwangeren Frauen um 69% höher. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass es trotz der Erhöhung des DBP zu einer Steigerung des freien $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ Spiegels kommt.

Die oben genannten Erhöhungen des 1,25-Dihydroxyvitamin D Spiegels während der Schwangerschaft lassen sich auf eine vermehrte, beschleunigte Synthese durch 1α -Hydroxylase in der mütterlichen Niere zurückführen. Während des ersten und frühen zweiten Trimenons kommt es zu einer vermehrten Expression von VDR's und 1α -Hydroxylase in Plazenta- und Deziduazellen. Die Plazenta ist somit selbst in der Lage $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ zu produzieren. Ob auch diese vermehrte Expression der 1α -Hydroxylase und des VDR in der frühen Schwangerschaft eine Rolle in Bezug auf Erhöhung des $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ Spiegels spielt, ist noch umstritten (11).

Neben der vermehrten Vitamin D Rezeptor- und 1α -Hydroxylase Expression kommt es durch eine Plazenta spezifische Methylierung in der Promotor Region des CYP24A1 Gens zu einer verminderten Expression des katabolischen Enzyms 24-Hydroxylase (15). Dieser Vorgang trägt ebenso zur Erhöhung der $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ Spiegel bei. Obwohl unzureichende Beweise für einen transplazentaren Transfer von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ unter physiologischen Spiegel vorliegen, trägt dies nicht zu den mütterlichen $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ Level bei. Stattdessen ist 1,25-Dihydroxyvitamin D lokal für die Induktion der Immuntoleranz bei der Implantation sowie zur erfolgreichen Aufrechterhaltung der Schwangerschaft notwendig.

Es ist bekannt, dass $25(\text{OH})\text{D}$ die Fähigkeit besitzt die Plazentabarriere zu durchqueren und dass somit der Vitamin D Vorrat des Fetus völlig abhängig ist von dessen der Mutter. (15) Bei der Entbindung reichen die Konzentrationen des $25(\text{OH})\text{D}$ im Nabelschnurblut von 68% bis 108% der mütterlichen Konzentration (15).

Wie bereits oben erwähnt ist der verantwortliche Stimulus für die Erhöhung des $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ Spiegels nicht ganz klar, nachdem es auch zu keiner Veränderung der PTH Blutspiegel während einer Schwangerschaft kommt (17). Ein mögliches Signal für den plazentaren Kalziumtransfer und die plazentare Synthese des

aktiven Vitamin D Metaboliten ist das PTH-verwandte Peptid (PTHrP) welches in den fetalen Nebenschilddrüsen und dem Plazentagewebe produziert wird. Es erhöht die plazentare Produktion des aktiven Vitamin D und scheint den mütterlichen Kreislauf zu erreichen (17). Da PTHrP über den PTH/PTHrP Rezeptor in der Niere und im Knochen wirkt, kann es, wie schon erwähnt, zur Erhöhung des $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ beitragen sowie zur Regulierung des Kalzium- und Parathormon Spiegels während der Schwangerschaft (17). Neben den genannten, gibt es auch noch andere Signale, welche die aktive Kalziumhomöostase sowie die Vitamin D Synthese während einer Schwangerschaft regulieren. Der Prolactinspiegel steigt in der Schwangerschaft durchgehend an und bleibt auch nach der Geburt über der Norm. Das plazentare Lactogen steigt ebenfalls die ganze Schwangerschaft hindurch an, aber erreicht nach der Geburt wieder die vor der Schwangerschaft vorliegenden Ausgangswerte. Es wird vermutet, dass Prolactin und das plazentare Lactogen die intestinale Kalziumabsorption abhängig vom $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ Spiegel stimulieren, die Exkretion von Kalzium mit dem Urin vermindern und die Produktion von PTHrP und $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ steigern (15), (17). Weitere relevante Regulatoren sind Calcitonin, Osteoprotegerin und Östrogen. Calcitonin steigt im 2. Trimester im Vergleich zum 1. Trimester um das 2-fache an, fällt dann aber gegen Ende des Trimesters langsam wieder ab. Man nimmt an, dass der Anstieg des Serum Calcitonins die maternalen Knochen vor einer exzessiven Kalziumresorption schützt (17). Osteoprotegerin-Spiegel sind ebenfalls im 3. Trimester höher als im 1. Trimester der Schwangerschaft. Da es die Osteoklasten Aktivität hemmt, kann man in Folge dessen sagen, dass Osteoprotegerin gleich wie Calcitonin, einen Schutzfaktor für das mütterliche Skelett vor einer zu großen Kalziumresorption darstellt (17). In der Frühschwangerschaft sind die Östrogen Spiegel in einem niedrigen Bereich (47). Während der Schwangerschaft kommt es zu einem Anstieg der Östrogenkonzentrationen im Blut. Da Östrogen bekanntlich zu einer Hemmung der Osteoklastenaktivität und somit der Kalziumresorption aus dem Knochen führt, kann es auch als protektiver Faktor des knöchernen Skeletts der Mutter gesehen werden (47).

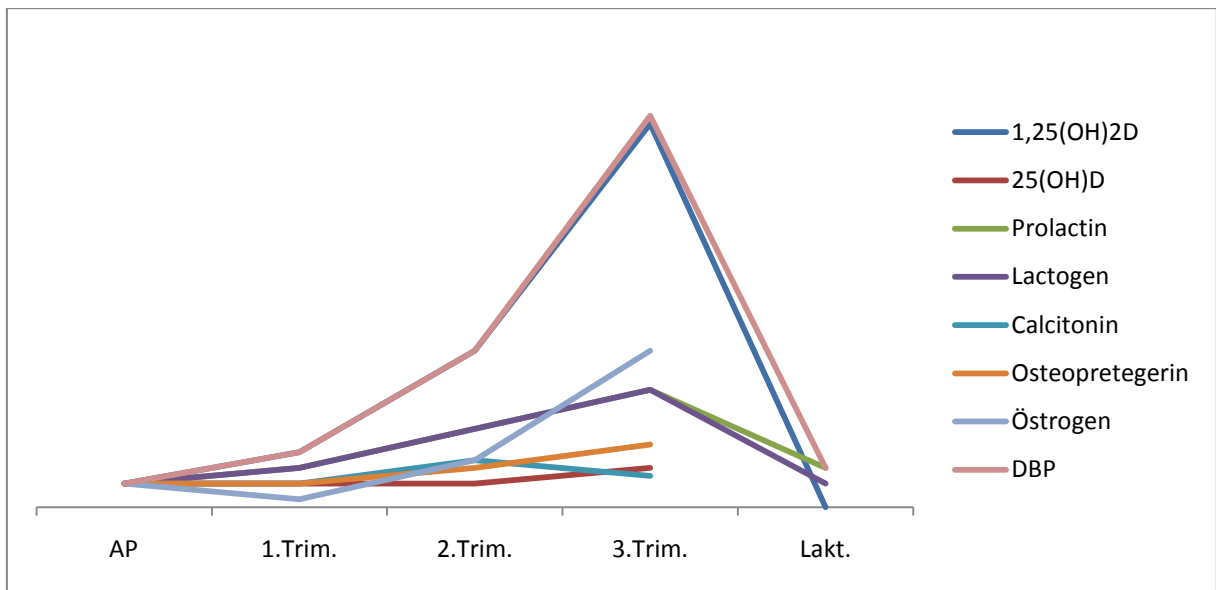


Diagramm 2: Verlauf der einzelnen Vitamin D Metaboliten und Hormone in der SS

1.5.1 Vitamin D Funktionen während der Schwangerschaft

1,25(OH)₂D und CYP27B1 spielen in den, während der Schwangerschaft bedeutenden autokrinen und parakrinen immunmodulierenden Netzwerken eine wichtige Rolle (48). 1,25(OH)₂D beeinflusst dendritische Zellen und Makrophagen, welche wiederum auf den materno-fetalen Übergang Einfluss nehmen und T-Regulator Zellen stimulieren. Weiters inhibiert 1,25-Hydroxyvitamin D die Freisetzung von Th1-Zytokinen und erhöht im Gegensatz dazu die Th2-Zytokin-Freisetzung (48). Daher kommt es zu einer Dominanz von Th2-Zytokinen während der Implantation. Diese Modulation des Immunsystems führt demzufolge zum Schutz des implantierten Embryos vor einer möglichen Abstoßung.

1,25(OH)₂D unterstützt auch die Transformation von Endometriumzellen in Deciduazellen und führt gleichzeitig zu einer Erhöhung des HOXA10 Gens, welches einen sehr wichtigen Faktor für die Implantation des Embryos und die Myeloiddifferenzierung in der frühen Schwangerschaft darstellt (48).

Eine weitere Funktion des 1,25(OH)₂D scheint die intrakrine Regulation des antimikrobiellen Proteins Cathelicidin in Trophoblasten zu sein (11). Dadurch kommt es zu einer Boosterung der angeborenen Immunität in der Plazenta (11).

Aus genannten Erkenntnissen folgernd, ist Vitamin D bei der Implantation und der Aufrechterhaltung der Schwangerschaft von großer Bedeutung. Auch der positive Einfluss auf das fetale Knochenwachstum ist zu berücksichtigen. Wichtig ist auch, dass Vitamin D die Sekretion einer Reihe von Plazentahormonen kontrolliert. Zu diesen Hormonen gehören das humane Chorion Gonadotropin (hcG), das humane plazentare Lactogen (hPL), Östradiol und Progesteron.

Hervorzuheben ist die verminderte Produktion proinflammatorischer Zytokine durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

1.6 Vitamin D Mangel in der Schwangerschaft

Vitamin D Mangel unter Schwangeren ist ein weltweit verbreitetes Problem. Eine beträchtliche Anzahl an Studien hat dies unabhängig von Faktoren, wie ethnischer Herkunft und geografischer Breitengrade, aufgezeigt. Niedrige Vitamin D Spiegel sind nicht nur armen Ländern vorbehalten, sondern auch in hoch industrialisierten Ländern zu finden.

Die Hauptursache eines Vitamin D Mangels ist ein Fehlen an Sonnenbestrahlung (39). Eine 10-15-minütige Ganzkörper-Sonnenbestrahlung während der Sommermonate erzeugt zwischen 10.000IU und 20.000IU Vitamin D_3 innerhalb 24 Stunden, bei einem Menschen mit heller Hautfarbe. Menschen mit dunkler Hautfarbe benötigen hingegen 10-mal so viel Sonnenexposition um dieselben Vitamin D_3 Level zu erreichen. Im Vergleich zur Sonnenbestrahlung deckt die Nahrung unter besten Umständen, im Durchschnitt weniger als 10% des körperlichen Vitamin D Bedarfs (49).

Aufgrund uneinheitlicher Definitionen von Vitamin D Defizienz und Insuffizienz (siehe Kapitel 1.6.3) ist es sehr schwierig, einen direkten Vergleich zwischen den vorliegenden, berichteten Studien zu erstellen.

1.6.1 Mögliche Ursachen eines Vitamin D Mangels

Es existieren viele verschiedene Ursachen, die in Folge zu einem Vitamin D Mangel führen können. Einige davon sollen in der untenstehenden Tabelle zusammengefasst werden.

Ursache	Beispiel
Reduzierte Synthese in der Haut	Sonnenschutz, Hautpigmentation, Jahreszeit, Breitengrad, Tageszeit, Alter, Hauttransplantat
Verminderte Absorption (Malabsorption) Verminderte Bioverfügbarkeit	CF, Zöliakie, Mb. Whipple, Mb. Crohn, Magenbypass, Cholesterin Aufnahmehemmer
Erhöhte Einlagerung im Fettgewebe	Adipositas
Erhöhter Katabolismus	Antikonvulsiva, Glukokortikoide, Immunsuppressiva, hochdosierte aktive antiretrovirale Behandlung
Stillen	
Verminderte Synthese von 25(OH)D	Leberstörungen/Erkrankungen
Erhöhter Verlust von 25(OH)D über den Urin	Nephrotisches Syndrom , Proteinurie (nephrotische)
Verminderte Synthese von 1,25(OH) ₂ D	Chronische Nierenerkrankungen
Genetische Defekte	Rachitis und Vitamin D Resistenz aufgrund Genetischer Mutationen
Erworbene Beschwerden	Tumor induzierte Osteomalazie, primärer Hypoparathyroidismus, Sarkoidose, Tuberkulose, einige Lymphome

Tabelle 10: Ursachen eines Vitamin D Mangels (10)

1.6.2 Marker des Vitamin D Status

Im Jahr 1997 wurde vom DRI („Dietary Reference Intake“) Komitee die zirkulierende Konzentration von 25(OH)D als der beste Indikator für eine adäquate Vitamin D Einnahme festgelegt. Dem folgte eine wissenschaftliche Einigkeit, dass die 25(OH)D Konzentration gegenwärtig der beste vorliegende Indikator der totalen Vitamin D Aufnahme ist (50).

Die Plasmakonzentration von 25(OH)D ist der am meist gebrauchte Biomarker des Vitamin D Status. 25(OH)D hat eine lange Halbwertszeit und unterliegt keiner engen homöostatischen Regulation, daher spiegelt dieser Vitamin D Metabolit die Vitamin D Zufuhr und den Verbrauch über eine längere Zeitperiode wieder (51).

Im Gegenteil dazu, ist die aktive Form des Vitamin D, 1,25(OH)₂D in Bezug auf den Vitamin D Status nicht aussagekräftig, da es sehr rasch und streng von der Niere reguliert wird.

Ein vorliegender Vitamin D Mangel lässt sich daher nur durch Messung der 25(OH)D Spiegel im Blut nachweisen.

1.6.2.1 Messung

In den letzten 15 Jahren hielt die Messung der 25(OH)D₃ Konzentration in den klinischen Labors Einzug. Viele fundamental unterschiedliche Methoden zur Bestimmung der Vitamin D Konzentration wurden eingesetzt. Im Jahre 1978 wurde die erste, gültige, direkte UV-quantitative HPLC (*high performance liquid chromatography/ Hochleistungsflüssigkeitschromatographie*) Untersuchung eingeführt (52). Der Vorteil der HPLC Entdeckung war, dass sie in der Lage war, zwischen 25(OH)D₂ und 25(OH)D₃ zu unterscheiden. Da der menschliche Vitamin D Status von endogenen (Sonne, Vitamin D₃) und exogenen Faktoren (Nahrung, Vitamin D₂ und D₃) abhängt, ist es sehr wichtig beide Formen in gleichem Maße messen zu können.

Die Nachteile der HPLC inkludieren sehr teures Equipment, großes Probenvolumen und technische Fachkenntnisse um diese Art der Analyse durchführen zu können (52).

Als es zu einer erhöhten klinischen Nachfrage an 25(OH)D Spiegel Analysen kam, wurde 1985 der erste gültige RIA (Radioimmunoassay) zur Bemessung der 25(OH)D Konzentration eingesetzt (52). Einige Jahre später wurde ein ¹²⁵I markierter Tracer entwickelt der in weiterer Folge in den RIA des 25(OH)D aufgenommen wurde. Diese Untersuchungsmethode entwickelte sich zur ersten Wahl um den 25(OH)D Spiegel zu bestimmen.

Auch heute noch kommen in verschiedenen Labors unterschiedliche Untersuchungsmethoden zum Einsatz. Daher müssen radikale Unterschiede in

den Ergebnissen gleicher Proben berücksichtigt werden, wie in einer Studie von Bikle et al. gezeigt wurde. Hier wurde eine Gruppe von Proben an 6 verschiedene Labors geschickt, welche alle unterschiedliche Methoden zur 25(OH)D Bestimmung einsetzten. Die Ergebnisse für dieselben Proben variierten teilweise um das 2-fache (53).

Von einigen Autoren wird hervorgehoben, dass einige der besser-etablierten Methoden der Vitamin D Messung, bei der effektiven Erkennung von 25(OH)D₂ im Vergleich zu 25(OH)D₃ Probleme aufweisen (53). Aufgrund dessen sind die bestehenden 25(OH)D₃ Untersuchungen außerstande, Klinikern beim Monitoring des Ansprechens auf eine therapeutische Vitamin D₂ Intervention zu helfen (53).

1.6.3 25(OH)D Werte bei Vitamin D Mangel

In der Literatur liegen sehr viele unterschiedliche Angaben einen Vitamin D Mangel betreffend vor. Es ist bis dato nicht genau geklärt, welcher 25(OH)D Spiegel einem normalen, suffizienten Vitamin D Status entspricht. Eine Tatsache, welche die Diskussion um den optimalen Vitamin D Spiegel bis vor einiger Zeit erschwerte, ist das Fehlen methodischer Standardisierung der 25(OH)D Messung (51). Seit Juli 2009 ist jedoch ein Standard Referenzmaterial erhältlich, welches nun eine Standardisierung der Messwerte in unterschiedlichen Labors erlaubt (54).

Eine einheitliche Definition eines leichten bis schweren Vitamin D Mangels ist bis heute nicht vorliegend. Verschiedene Autoren verwenden unterschiedliche 25(OH)D Werte, welche mit einem Mangelzustand vereinbar sind.

Es wird zwischen leichtem und moderatem/schwerem Vitamin D Mangel unterschieden. Ersterer wird als insuffizient und letzterer als defizient bezeichnet.

Grant et al. (33) definierten 25(OH)D Level unter 50nmol/l als defizient und 50nmol/L bis 80nmol/L als insuffizient.

In einer australischen Studie von Nowson et al. (55) lagen die Angaben eines leichten Mangels bei 25-50nmol/L und die eines schweren bei unter 25nmol/L bis unter 12,5nmol/L.

Mulligan et al. (17) definierten den Wert der Insuffizienz bei 27,5nmol/L bis 80nmol/L und den Wert eines schweren Mangels unter 25nmol/L.

Man kann erkennen, dass es einige Abweichungen der Definitionen von Insuffizienz und Defizienz gibt. Diese Tatsache lässt sich auch in einigen hier nicht genannten Studien weiterverfolgen. Dennoch liegt die Mehrzahl der verwendeten Werte in einem nahezu ähnlichen Bereich.

Referenz	Def. Insuffizienz nmol/L	Def. Defizienz nmol/L	Adäquat nmol/L	Toxisch nmol/L
Grant et al. (33)	50-80	>50	80-250	>325
Nowson et al. (55)	25-50	<25-<12,5	~60	
Mulligan et al. (17)	27,5-80	<25	80-250	>250
Johnson et al. (1)	>25 aber <80	<50	>80	
Dawodu et al. (49)	<50-80	<25	>80	
Yu et al. (39)	25-50	<25	>50	
Heaney (53)	>25-50	<25	>80-150	
Holick (56)	52-72	<50	≥75	>374

Tabelle 11: Stadien des Vitamin D Mangels unterschiedlicher Autoren

Der optimale Bereich von 25(OH)D ist ebenso wie der Bereich des Mangelzustandes Thema einer großen Anzahl an Diskussionen. Es wird angenommen, dass er sich circa bei 75nmol/L bis 125nmol/L oder höher bewegt (33). Diese Werte können anhand einiger Studien belegt werden.

Laut Mulligan et al. (17) liegt der optimale Vitamin D Spiegel zwischen 110nmol/L bis 175nmol/L. Diese Konzentrationen wurden in gesunden Außenarbeitern, wie Landwirten gefunden.

Ginde et al. (57) vertreten die Meinung, dass ein Spiegel von 75nmol/L bis 100nmol/L für eine optimale Gesundheit erforderlich ist. Im Vergleich dazu liegt der beste Vitamin D Spiegel, laut Grant et al. (33), bei 80nmol/L bis 250nmol/L.

Die meisten Laboratorien legen normale 25(OH)D Werte bei 50nmol/L bis 250nmol/L fest, während aber die bevorzugte Spanne bei 75nmol/L bis 150nmol/L liegt (56).

Der optimale 25(OH)D Spiegel für Schwangere und stillende Mütter konnte bis dato noch nicht definiert werden. Man geht jedoch davon aus, dass sich die Werte nicht schwangerer Personen mit denen Schwangerer decken.

Der Vitamin D Status variiert stark zwischen unterschiedlichen Ländern. Viele bereits oben genannte Faktoren wie Kleidung, Sonnenexposition usw. nehmen Einfluss auf den gegebenen Vitamin D Status. Studien haben gezeigt, dass die Prävalenz eines Vitamin D Mangels von 18% bis 84% (17) reicht, abhängig von der Nation und den dort herrschenden Kleidungsgewohnheiten.

Die genauen Vergleichswerte des Vitamin D Status unterschiedlicher Nationen sollen in einem späteren Kapitel zusammengefasst werden. (siehe Kapitel 3.5)

1.6.4 Risikogruppen eines Vitamin D Mangels

Für viele Menschen ist die Aufnahme von Vitamin D angereicherten Nahrungsmitteln und genügender Sonnenbestrahlung ausreichend für einen gesunden Vitamin D Status. Jedoch gibt es auch Gruppen, bei denen eine tägliche Vitamin D Supplementierung notwendig ist, um adäquate Level zu erreichen.

- *Schwangere Frauen*

Aufgrund des erhöhten Vitamin D Bedarfs in der Schwangerschaft um den Kalziumstoffwechsel der Mutter und des Kindes zu erhalten

- *Gestillte Kinder*

Die empfohlenen Vitamin D Mengen können nicht allein durch die Muttermilch gedeckt werden, welche in etwa 12 bis 60IU/L (58) enthält. Milchkonzentrationen korrelierten mit den mütterlichen Serumkonzentrationen und der mütterlichen Vitamin D Aufnahme.

- *Menschen mit dunkler Hautfarbe*
In dunkler Haut sind größere Mengen an Melanin enthalten. Dies führt zu einer verminderten möglichen Synthese von Vitamin D in der Haut.
- *Menschen mit geringer Sonnenexposition*
Zu dieser Gruppe zählen häuslich gebundene, in nördlichen Breitengraden lebende Menschen. Weiters Frauen, die aufgrund religiöser bzw. kultureller Ansichten ihren Körper teilweise oder total verschleiern sowie Menschen, welche einen Beruf ausüben, der keine Sonnenexposition zulässt.
- *Ältere Menschen*
Die Haut kann im Alter nicht mehr adäquate Vitamin D Mengen synthetisieren. Auch die Niere ist nicht mehr in der vollen Lage Vitamin D zu seiner aktiven Form zu hydroxylieren.
- *Menschen mit Fett-Malabsorption*
Als fettlösliches Vitamin, braucht der Körper mit der Nahrung aufgenommenes Fett im Darm für die Absorption von Vitamin D. Patienten mit bestimmten Erkrankung wie Mb.Crohn oder CF weisen eine verminderte Vitamin D Absorption im Darm auf.
- *Adipöse, oder Menschen mit einem Magen Bypass*
Menschen mit einem BMI ≥ 30 haben niedrige Blut-25(OH)D Spiegel. Diese Spiegel sinken, während das Körperfett zunimmt. Größere Mengen an subkutanem Fettgewebe nehmen mehr Vitamin D auf und modifizieren seine Abgabe in die Blutzirkulation.
Adipöse Menschen mit einem Magenbypass bekommen einen Vitamin D Mangel, da der obere Teil des Dünndarms, der zum größten Teil für die Absorption von Vitamin D zuständig ist, mit einem Bypass umgangen wird.
- *Vegetarier*

1.7 Adipositas und Vitamin D

Adipositas ist heute als Risikofaktor für einen Vitamin D Mangel bekannt. Die ersten Hinweise auf eine Beziehung zwischen Vitamin D und Körperfett wurden im Jahre 1971 von Lumb et al. (59) beschrieben. Es wurde angenommen, dass Vitamin D nach seiner Absorption, in Geweben wie Fett und Muskulatur,

abgekapselt und gespeichert wird und in weiterer Folge langsam in den Blutkreislauf abgegeben wird. Ein Jahr später konnte dieselbe Forschungsgruppe in einer Studie nachweisen, dass bei Studienteilnehmern, welche zuvor radioaktiv markiertes Vitamin D₃ injiziert bekamen, die höchste Konzentration an biologischer Aktivität und Radioaktivität im Fettgewebe beobachtet werden konnte (60).

Bis dato ist die genaue Ätiologie dieser Verbindung unklar. Etliche Hypothesen und Erklärungen für das erhöhte Risiko eines Vitamin D Mangels bei adipösen Individuen wurden bereits erstellt. Beispielsweise ist die vermehrte Speicherung von 25(OH)D im Fettgewebe eine mögliche plausible Erklärung dafür, da 25(OH)D Spiegel umgekehrt mit dem totalen Körperfett assoziiert sind (61). Eine weitere Erklärung liefert die Tatsache, dass übergewichtige Menschen durch Ganzkörper- bedeckende Kleidung sowie durch eingeschränkte Mobilität, im Durchschnitt geringerer Sonnenbestrahlung ausgesetzt sind, welche eine unerlässliche Quelle für die kutane Synthese des Vitamin D₃ darstellt (61), (62). Alternativ dazu wird angenommen, dass die Produktion des aktiven Vitamin D Metaboliten 1,25(OH)₂D bei Adipösen gesteigert wird und demzufolge diese höheren Konzentrationen zum Einsetzen des negativen Feedbackmechanismus, welcher kontrollierend auf die hepatische 25(OH)D Synthese wirkt, führen (62). Angedeutet wurde auch eine erhöhte metabolische Clearance von Vitamin D bei Adipositas, möglicherweise aufgrund einer erhöhten Aufnahme von Vitamin D in Fettgewebe. Eine andere Hypothese besagt, dass Übergewicht die Konsequenz eines niedrigen Vitamin D Status sei, da man annimmt, dass ein niedriger Vitamin D Status, verursacht durch einen PTH Überschuss und Kalzium Einstrom in Adipozyten, eine Gewichtszunahme fördert (61).

Wortsman et al. (62) unterstreichen mit ihren Studienergebnissen, dass der mit Adipositas assoziierte Vitamin D Mangel auf die verminderte Bioverfügbarkeit des Vitamin D' s aus kutaner Synthese und Nahrungsvorkommen, aufgrund seiner Deposition in Körperfett-Kompartments, zurückzuführen ist. Es konnte gezeigt werden, dass adipöse Studienteilnehmer (BMI >30) niedrigere basale 25(OH)D Spiegel als nicht adipöse Teilnehmer (BMI ≤25) aber höhere PTH Konzentrationen als diese aufwiesen. Weiters konnte beobachtet werden, dass die Blutvitamin D₃ Konzentrationen in beiden Gruppen nach gleicher UV Exposition anstiegen. Allerdings war der Anstieg von Vitamin D₃, 24 Stunden nach

Sonnenexposition, in der übergewichtigen Gruppe um 57% geringer als in der nicht-adipösen Gruppe. Der Gehalt des Vorläufers 7-Dehydrocholesterin in der Haut wies keinen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen auf. Des Weiteren war der Prozentsatz der Konvertierung zu Prävitamin D₃ ebenfalls in beiden Gruppen gleich. Der BMI korreliert spiegelbildlich mit der Vitamin D Blutkonzentration nach UV-Bestrahlung. Es konnte gezeigt werden, dass eine orale Hochdosis Supplementierung von Vitamin D bei adipösen Patienten eine höhere Bioverfügbarkeit für die notwendige Konversion zu 25(OH)D, im Vergleich zur Vitamin D Synthese in der Haut darstellt.

Arunabh et al. (60) analysierten in ihrer Studie die Korrelation zwischen Blut 25(OH)D Spiegel und Körperfettprozent bei insgesamt 410 gesunden Frauen unterschiedlicher Hautfarbe mit einem BMI zwischen 17kg/m² und 30kg/m². Auch der Einfluss der Jahreszeit, der Nahrungsaufnahme von Vitamin D, des Alters und der Rasse wurden in dieser Beziehung berücksichtigt. Die Spiegel des Blut 25(OH)D' s verminderten sich progredient, während der Prozentsatz des Körperfetts anstieg. Die höchsten Calcidiol Spiegel wurden von Juni bis September gemessen und die niedrigsten in der Periode von Februar bis Mai in beiden ethnischen Gruppen. Die Änderungen des 25(OH)D Spiegels mit der Jahreszeit konnten vermehrt bei weißen Frauen im Vergleich zu schwarzen Frauen festgestellt werden. Diese Studie unterstützt die Aussage, dass es zu Variationen des 25(OH)D Spiegels bei Übergewicht/Prozent Körperfett bei gesunden, nicht morbid adipösen Frauen kommt. Arunabh et al. zeigten, dass neben den Variablen wie Jahreszeit, Alter, Rasse und Vitamin D Aufnahme durch die Nahrung, der Prozentsatz des Körperfetts ebenfalls eine Variable darstellt, die Blut Calcidiol Spiegel beeinflusst. 25(OH)D Blutspiegel korrelieren stärker mit dem Prozentsatz des Körperfetts als im Vergleich mit Körpergewicht und BMI. Dies zeigt an, dass es die Adipositas und nicht nur die Körpermasse ist, die den 25(OH)D Blutspiegel beeinflusst. Die Studie zeigt auf, dass Menschen mit einem höheren Prozentsatz an Körperfett größere Mengen an Vitamin D einnehmen sollen, um optimale 25(OH)D Spiegel zu erreichen. Daher sollte die individuell unterschiedliche Menge an Körperfett bei den Supplementierungs-Empfehlungen berücksichtigt werden.

Die Tatsache, dass der Vitamin D Status bei Übergewichtigen verschiedener Hautfarben Unterschiede aufweist, wurde in einigen Studien belegt.

In der Studie von Looker (63) konnte gezeigt werden, dass die Beziehung zwischen 25(OH)D Spiegel und Körperfett von Alter und Rasse abhängig ist. Im speziellen ist die negative Beziehung zwischen Fettmasse und 25(OH)D bei weißen Frauen signifikant stärker als bei Schwarzen. Die Prävalenz der Adipositas ist bei afrikanisch-amerikanischen Frauen signifikant höher, als bei weißen Frauen. Der Grund für die schwächere Beziehung zwischen Körperfett und 25(OH)D Spiegel bei dunkelhäutigen Frauen ist unklar. Eventuell spielt hier die verminderte Synthese von Vitamin D in der Haut von dunkelhäutigen Menschen eine Rolle, da weniger Vitamin D vorhanden ist und somit weniger im Körperfett gespeichert bzw. abgekapselt werden kann. Auch bei älteren Individuen war die Blut 25(OH)D Spiegel-Körperfett Beziehung schwächer als bei Jüngeren.

Im Vergleich zur Studie von Looker wurde in der Studie von McGill et al. (64) eine signifikante umgekehrte Beziehung von Vitamin D₃ mit Gewicht, BMI und Taille gezeigt werden. Allerdings konnte keine Beziehung mit dem Prozentsatz des Körperfetts gezeigt werden.

Young et al. (61) zeigten in ihrer Studie an lateinamerikanischen und afrikanisch-amerikanischen Teilnehmern, dass niedrigere 25(OH)D Spiegel in beiden Gruppen mit höherem abdominalen subkutanen Fettgewebe sowie mit größeren Mengen an viszeralem Fettgewebe assoziiert sind. In der untersuchten Gruppe hatten Männer höhere 25(OH)D Spiegel als Frauen. Männer haben bekanntlich mehr viszerales Fett während Frauen mehr subkutanes Fett aufweisen. Trotz allem sind mehr Daten zum Verständnis des Verhältnisses zwischen der Fettlokalisation und Vitamin D erforderlich.

Da auch vor und während einer Schwangerschaft Übergewicht immer häufiger eine Rolle spielt ist die Beziehung von Vitamin D und Adipositas auch hier ein relevantes Thema.

Bodnar et al. (65) führten eine Studie an 389 Frauen durch, von ihnen waren 57% schlank, 22% waren übergewichtig und 21% waren adipös. Es sollte der Effekt des BMI vor der Schwangerschaft auf die mütterliche und neugeborene

25-Hydroxyvitamin D Konzentration gezeigt werden. Alle teilnehmenden Frauen nahmen regelmäßig Vitaminsupplementierungen während der Schwangerschaft ein. Adipöse Frauen zeigten eine Tendenz einer weniger konstanten Einnahme von Multivitaminen als schlanke Frauen. Der mütterliche und neonatale Vitamin D Status variierte signifikant bei verschiedenen, vorliegenden mütterlichen Vorschwangerschaft BMI' s. Im Vergleich mit schlanken Frauen hatten adipöse Frauen signifikant niedrigere Durchschnittsspiegel von 25(OH)D in der 4. bis 22. Woche und am Geburtstermin. Es konnte eine negative Korrelation zwischen vorschwangerschaftlichem BMI und Blut 25(OH)D Spiegel nachgewiesen werden. Übergewichtige und adipöse Frauen zeigten mit höherer Wahrscheinlichkeit als schlanke Frauen einen Vitamin D Mangel in der 4.bis 22. Woche und entbanden Neugeborene mit Vitamin D Mangel. Beispielsweise beim Vergleich einer Frau mit BMI von 22 und einer Frau mit BMI von 28, war diese mit höherem BMI 1,4 mal eher in der Frühschwangerschaft Vitamin D defizient und entband in weiterer Folge 1,5 mal eher ein Neugeborenes mit Vitamin D Mangel, unabhängig von Rasse/Ethnizität, Jahreszeit, Gestationsalter, Multivitamin Supplementierung, vorgefasster physikalischen Aktivität und mütterlichem Alter. Im Verhältnis dazu hat eine Frau mit einem BMI von 34 vor der Schwangerschaft im Vergleich zu jener mit einem BMI von 22, eine 2,1mal höhere Wahrscheinlichkeit in der mittleren Schwangerschaft einen Vitamin D Mangel aufzuweisen und eine 2,1-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit bzw. Chance ein Neugeborenes mit Vitamin D Mangel zur Welt zu bringen. In dieser Studie gab es keinen Hinweis, dass jeglicher beobachtete Effekt Variationen in unterschiedlichen Rassen aufweist. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass bereits vor der Schwangerschaft, adipöse Frauen und ihre Neugeborenen ein höheres Risiko aufweisen einen Vitamin D Mangel zu erleiden, auch wenn Mütter regelmäßig vor einer Schwangerschaft Vitamine einnehmen.

Da eine dramatische Zunahme der maternalen vorschwangerschaftlichen Adipositas in Amerika sowie anderen Nationen verzeichnet werden kann, muss erkannt werden, dass Vitamin D Mangel bei Müttern sowie Neugeborenen weiterhin ein ernstes öffentliches Gesundheitsproblem darstellt, welches in weiterer Folge behandelt werden soll.

1.7.1.1 Magenbypass

In den letzten Jahren konnte eine Zunahme in der Adipositas-Chirurgie verzeichnet werden. Eine dieser malabsorptiven Interventionen ist der Magenbypass, welche weltweit am häufigsten zur Erzielung einer Gewichtsreduktion durchgeführt wird. Der RYGB (Roux-en-Y Magenbypass) kombiniert zwei Mechanismen, er fördert den Gewichtsverlust durch Restriktion und Malabsorption (66). Bei dieser Operation wird eine proximale Magenresektion mit Verbleib eines kleinen Restmagens (20-30ml) vorgenommen. Durch eine Dünndarmschlinge wird dieser mit dem Duodenum verbunden. (siehe Abb. 13) Dadurch kommt es zu einer Ausschaltung des Magens und des Duodenums aus der Nahrungspassage und in Folge dessen zu einer Restriktion und Malabsorption. Die zur Verdauung wichtigen Sekrete können weiterhin abgegeben werden (66).

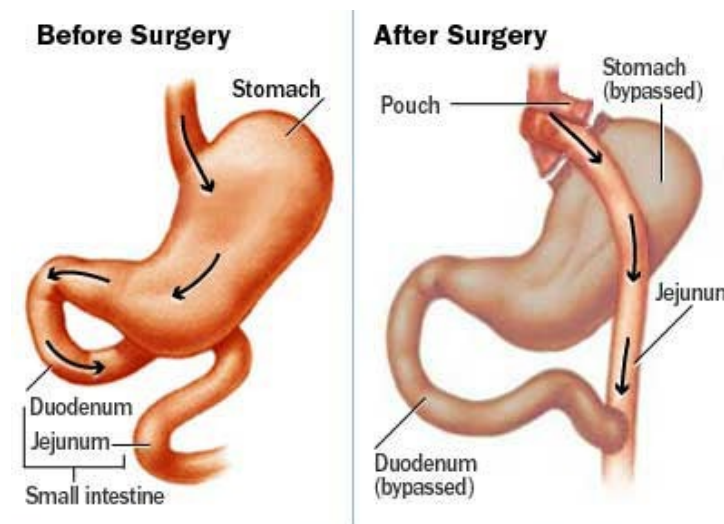


Abbildung 14: Magenbypass RYGB (67)

Häufig kommt es jedoch in Folge dieses Eingriffes zu einem Vitamin D Mangel sowie zu einem Mangel weiterer Mikronährstoffe.

Die Absorption des fettlöslichen Vitamin D' s im Dünndarm ist aufgrund einer Fett-Malabsorption vermindert. Der Mangel an Vitamin D und auch Kalzium nach RYGB kann einen Hyperparathyroidismus zur Folge haben (66). Dieser führt zu Knochenumbau und einer Verminderung der Knochenmasse, welche zu einer schweren Osteomalazie führen kann.

Daher ist die Beobachtung des Vitamin D Spiegel' s und dessen Supplementierung nach einer Magenbypass Operation von enormer Wichtigkeit.

Es wird empfohlen, dass Frauen bis ungefähr 18 Monate nach der Operation warten sollen, bevor sie schwanger werden (66). Allerdings sind Gewichtsstabilisation und die Korrektur der auftretenden Defizite von größerer Bedeutung als die Länge der Zeit. Es liegen einige wenige Fälle in der Literatur vor, welche sich mit speziellen Mangelzuständen in der Schwangerschaft, nach RYGB beschäftigen. In Bezug auf Vitamin D liegen derzeit keine Daten vor.

1.8 SGA/IUGR/FGR und maternaler Vitamin D Status

Vor einiger Zeit wurden Kinder mit einem Körpergewicht unter der 10. Perzentile, als „small for gestational age“ (SAG) bezeichnet. Das Neugeborenen Konzept des SGA wurde später am Fetus als „intrauterine growth restriction“ (IUGR)/intrauterine Wachstumsverzögerung, angewandt und wurde in weiterer Folge als „fetal growth restriction“ (FGR) bezeichnet (68). Als dieses Konzept in die fetale Pflege aufgenommen wurde, kam es zu einer Verschmelzung von SGA und FGR, welche einen Fötus jeglicher Größe inkludierte, der nicht seine optimale Größe, ohne Rücksicht auf Wachstumsperzentilen, erreicht. SGA war populationsbezogen, das heißt, bezogen auf Feten unter der 10. Perzentile aller Feten des selben Gestationsalters, während FGR Standard basierend ist, definiert als, unter der 10. Perzentile aller gesunden Feten des selben Gestationsalters (68).

Populationsbezogene Angaben werden meist auf Basis einer großen Anzahl an Studienteilnehmern bezogen. Diese Studienpopulation inkludiert Niedrig- und Hochrisiko Schwangerschaften und normale und anormale perinatale Ausgänge. Im Vergleich dazu basiert ein Standard auf Niedrigrisiko Schwangerschaften mit normalem Ausgang. Wenn man also die Population als Referenzwert betrachtet wird die fetale Größe in Relation zur Gesamtpopulation gesetzt, während bei einem Standard als Ausgangspunkt die Größe des Feten mit der eines normal

großen Feten verglichen wird. Demzufolge hat ein Standardreferenzwert mehr klinische Notwendigkeit als ein populationsbezogener Ausgangswert (68).

lams (68) vertritt die Ansicht, dass diese Verschmelzung der beiden Definitionen folgend gelöst werden könnte, indem der Begriff SGA auf alle Feten und Neugeborene, deren Gewicht unter die 10. Perzentile für das gegebene Gestationsalter fällt (populationsbasierend) angewandt wird, während der FGR Begriff nur auf Kinder und Feten bezogen wird, deren Wachstum geringer als optimal ist. Man sollte daher erkennen, dass nicht alle SGA Kinder FGR sind und alle FGR nicht SGA. SGA basiert auf Wachstumsperzentilen. Im Vergleich dazu basiert FGR auf dem Hinweis eines pathologischen Wachstums.

Auch heute noch werden die genannten Bezeichnungen, SGA, IUGR und FGR synonym verwendet, obwohl wie oben bereits erläutert definitive Unterschiede der einzelnen Definitionen vorliegen (68).

Einige Studien haben einen Zusammenhang zwischen Vitamin D und Größe des Feten bzw. des Neugeborenen aufgezeigt.

In einer Studie an asiatischen Müttern, lebend in England wurde gezeigt, dass bei einer täglichen Supplementierung von 1000IU Vitamin D ab dem 3. Trimester das Risiko eines SGA Neugeborenen deutlich vermindert war. Eine andere Studie an hinduistischen Frauen fand heraus, dass Frauen, welche 2 mal, im 7. und 8. Schwangerschaftsmonat eine Einzeldosis von 600.000IU verabreicht bekamen Kinder mit höherem Geburtsgewicht zur Welt brachten als Mütter welche 1200IU täglich, ab dem 3. Trimester bekamen oder gar kein Vitamin D substituierten (69).

Im Kontrast dazu, konnte in einer französischen Studie gezeigt werden, dass bei drei verschiedenen Gruppen, eine bekam 200.000IU an Vitamin D als Einzeldosis, eine andere bekam 1000IU täglich und die dritte Gruppe bekam gar kein Vitamin D, keine Unterschiede bezüglich des Geburtsgewichtes gefunden werden konnten (17).

Auch in einer anderen Studie an pakistanischen Frauen, sesshaft in Norwegen, konnte keine Relation zwischen mütterlichen 25(OH)D Konzentrationen und dem durchschnittlichen Geburtsgewicht hergestellt werden (69).

Bodnar et al. (70) zeigten in ihrer Studie auf, dass eine unter der 22. Schwangerschaftswoche, U-förmige Relation zwischen 25(OH)D Blutspiegel der hellhäutigen Mütter und dem Risiko ein SGA-Kind zu bekommen vorliegt. Das geringste Risiko wurde bei Vitamin D Spiegel von 60nmol/L bis 80nmol/L gefunden. Allerdings konnte kein Zusammenhang zwischen 25(OH)D und SGA Risiko bei schwarzen Müttern gefunden werden. Der Grund dafür ist unklar.

Die Ergebnisse bezüglich Vitamin D und Geburtsgröße sind sehr gemischt. Positive Assoziationen können häufiger bei solchen Studien gefunden werden, welche einen pathologischen Ausgang wie beispielsweise SGA oder geringes Geburtsgewicht aufweisen. Auch die Definition von SGA in verschiedenen Studien trägt manchmal zu unterschiedlichen Ergebnissen bei. Zukünftig sind daher weitere große Studien erforderlich, welche sich mit der Beziehung Vitamin D und fetale Größe befassen.

1.9 Vitamin D und Vitamin A

In früheren Arbeiten konnten Hinweise erbracht werden, dass Vitamin A Aktivitäten des Vitamin D antagonisieren kann. Diese Beziehung zwischen Vitamin A und Vitamin D war bereits Thema einiger Studien an Tieren, bevorzugt Ratten. In vitro Studien zeigten unterschiedlich antagonistische, additive und synergistische Interaktionen zwischen Vitamin A und D auf. In vivo Studien haben gezeigt, dass die Einnahme von hohen Vitamin A Konzentrationen die Toxizität, welche mit einer Hypervitaminose D assoziiert ist, bei Ratten und Truthahnküken, reduziert (71).

Johansson et al. (72) zeigten, dass eine hohe, tägliche Einzeldosis von 15mg Retinyl Palmitate/Retinolpalmitat (8190µg Retinol), die Serumkalzium Antwort auf eine Einzeldosis der aktivierten Form des Vitamin D reduziert (2µg 1,25(OH)₂D₃). All das bereits einige Stunden nach Verabreichung beider Vitamine zusammen. Diese Studie weist auf einen komplexeren Mechanismus bezüglich möglicher, nachteiliger Effekte einer großen Menge an Retinol auf die Knochengesundheit hin. Alternativ dazu, dürften exzessive Vitamin A Konzentrationen, toxische Effekte

auf die Knochendichte aufweisen, welche unabhängig vom vorliegenden Vitamin D Status sind.

In einer Studie mit Ratten konnte gezeigt werden, dass die Gabe von hochdosiertem Vitamin D nicht vor dem Auftreten von Knochenbrüchen bei Ratten mit einer Vitamin A Hypervitaminose schützt (71).

Eine andere Studie zeigt hingegen, dass die Knochenmasse reduzierenden Effekte der Retinoide in Vitamin D defizienten Ratten nicht signifikant größer waren als in Vitamin D gesättigten Ratten (71).

In der Studie von Caire-Juvera et al. (71) konnte keine Assoziation zwischen totaler Vitamin A oder Retinol Einnahme und dem Risiko einer Hüftfraktur oder Summe an Frakturen nachgewiesen werden. Nur ein mäßiger Anstieg der Inzidenz von Frakturen allgemein in Zusammenhang mit hoher Vitamin A oder Retinol Einnahme konnte in der Population postmenopausaler Frauen, welche eine geringe Vitamin D Einnahme verzeichneten, nachgewiesen werden.

Mit all diesen Studien konnte gezeigt werden, dass ein Antagonismus zwischen diesen beiden Vitaminen, A und D auf physiologischer Ebene vorliegt.

Auf molekularer Ebene teilen sich Vitamin A und D RXR (Retinoid X Rezeptor) als gemeinsamen Partner für den Rezeptor. Der Vitamin D Rezeptor heterodimerisiert mit RXR, während RXR alleine oder gemeinsam mit RAR (Retinsäure Rezeptor) als Mediator der biologischen Effekte der Retin-Säuren, funktioniert (73).

In Zukunft sind noch viele Studien zur besseren Evaluierung der genauen Mechanismen zwischen Vitamin A und D erforderlich.

2 Material und Methoden

Dieser Arbeit soll einen Überblick bzw. eine Zusammenfassung der bis dato bestehenden Literatur zum Thema Vitamin D in der Schwangerschaft, mit besonderem Augenmerk auf etwaige Auswirkungen auf die Mutter, liefern. Aus diesem Grund wurde als Methode der Suche, nach relevanten Studien und Artikeln zum gewünschten Thema, die Literaturrecherche gewählt. Recherchiert

wurde in der internationalen Datenbank Pub Med. Es wurde nach Literatur in der Zeitspanne von 1963 bis Ende 2010 gesucht.

Gefunden wurden weit über 5000 Artikel vorwiegend in englischer Sprache. Von dieser großen Anzahl an gefundener Literatur konnten ungefähr 300 Artikel als verwertbar betrachtet werden. Letztendlich wurden nach Aussortierung der doppelt aufgeführten Arbeiten, Ausfilterung nicht-englischsprachiger Artikel, sowie Selektion nach Relevanz, 120 englische Artikel und eine Studie in französischer Sprache zur Erstellung dieser Diplomarbeit herangezogen.

Gesucht wurde anhand folgender Stichworte in unterschiedlichen Kombinationen und Abwandlungen:

- vitamin D
- supplementation
- pregnancy
- gestational diabetes
- gestation
- deficiency
- pregnant women
- prevalence
- supplement
- sunlight
- receptor
- status
- metabolism
- europe
- implication
- metabolic syndrom
- 25-Hydroxyvitamin D
- osteoporosis
- bacterial vaginosis
- preeclampsia
- worldwide
- section
- maternal
- cancer
- gene
- intake
- diabetes
- vitamin A
- SGA/ Small for gestational age
- FGR/ fetal growth restriction
- IUGR/ intrauterin growth restriction
- obesity
- calcidiol
- calcitriol
- result

Als Limits wurden teilweise „human“, „female“ und „1963-2010“ verwendet, um inhaltlich relevante Artikel herauszufiltern. Aufgrund gefundener Sekundärliteratur, konnte ein Artikel aus dem Jahr 1937 in diese Arbeit einfließen.

Für Basiswissen und biochemische Hintergründe zu Physiologie und Pathophysiologie der Vitamin D Formen wurden themenrelevante Lehrbücher herangezogen.

3 Ergebnisse

In diesem Abschnitt sollen die Auswirkungen von Vitamin D auf verschiedene Krankheitsbilder erläutert werden. Weiters soll auch auf Vitamin D Mangelzustände bei Frauen unterschiedlicher Nationalität eingegangen werden.

3.1 Gestationsdiabetes (Schwangerschaftsdiabetes)

Gestationsdiabetes betrifft 3-8% aller Schwangerschaften, abhängig von der betrachteten Population (11). Als Gestationsdiabetes bezeichnet man eine Glukose Intoleranz unterschiedlicher Schwere, welche in der Schwangerschaft beginnt, oder unter diesen Umständen erstmalig diagnostiziert wird. Der mütterliche Metabolismus ist für eine adäquate Ernährung des Fetus ausgerichtet. Daher entwickelt sich in einer normalen Schwangerschaft eine Insulinresistenz, welche auf die Bereitstellung von Energie für das Baby unterstützend wirkt. Die Insulinresistenz führt zu höheren Glukosespiegel und höheren Level an freien Fettsäuren, welche wiederum durch eine erhöhte, mütterliche Insulinsekretion beschränkt werden (74). In 2-4% der Fälle ist die pankreatische Insulin Antwort inadäquat und es entwickelt sich ein Gestationsdiabetes. Die Insulinaktivität ändert sich im Verlauf der Schwangerschaft. In der 12. bis 14. Woche der Schwangerschaft, kommt es zu einer langsamen Zunahme der Insulinsensitivität, welche aber in weiterer Folge der Schwangerschaft wieder abnimmt (74). Im späten, dritten Trimester ist die Insulinresistenz am höchsten. Mit der Entbindung der Plazenta kommt es zu einer Erholung der Insulinsensitivität. Daher tritt für

gewöhnlich ein Gestationsdiabetes nur während der Schwangerschaft auf und ist bereits kurze Zeit nach der Geburt nicht mehr nachweisbar (75). Viele Frauen, bei welchen in erster Instanz ein Gestationsdiabetes diagnostiziert wurde, werden falsch klassifiziert, da sich bei genaueren Untersuchungen herausstellt, dass eigentlich bereits ein vorschwangerschaftlicher Diabetes vorliegt, welcher bis dahin nicht diagnostiziert/erkannt wurde. Diese Unterscheidung zwischen Gestationsdiabetes oder Prä-Gestationsdiabetes ist wesentlich, da ein vorschwangerschaftlicher Diabetes mit schwerwiegenderen Konsequenzen bezogen auf den Fötus assoziiert ist, als im Vergleich dazu der Gestationsdiabetes im 2. oder 3. Schwangerschaftsmonat. Frauen, welche bereits vor der Schwangerschaft an Diabetes leiden und in Folge schwanger werden, haben ein erhöhtes Risiko ein Baby mit schweren Geburtsdefekten, wie kardiologische, neurologische und vaskuläre Anomalien zur Welt zu bringen (75).

Die Haupteffekte eines Gestationsdiabetes bezogen auf die Mutter, sind ein höheres Langzeitrisiko ein metabolisches Syndrom und einen Typ 2 Diabetes zu entwickeln (75). Frauen mit Gestationsdiabetes und Adipositas in ihrer Vorgeschichte haben ein signifikant höheres Risiko ein metabolisches Syndrom zu entwickeln, im Vergleich mit Frauen ohne die genannte Vorgeschichte. Neben Gestationsdiabetes in der Vorgeschichte und Übergewicht zählen, eine positive Familienanamnese bezüglich Typ 2 Diabetes, Zugehörigkeit zu einer bestimmten Rasse, frühere Geburt eines makrosomen Kindes sowie erhöhtes Alter der Mutter, zu den bekannten Risikofaktoren, einen Gestationsdiabetes zu entwickeln (11), (75).

Es konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass das Auftreten eines Gestationsdiabetes in bestimmten ethnischen Gruppen wesentlich häufiger als in der Allgemeinbevölkerung zu verzeichnen ist. Zum Beispiel ist die Rate an Gestationsdiabetes bei schwangeren asiatischen Frauen um 5- bis 10-mal höher, als bei weißen schwangeren Frauen (75).

3.1.1 Gestationsdiabetes und die Rolle des Vitamin D

1,25(OH)₂D ist bekannt für seinen stimulierenden Effekt auf die Insulinproduktion und die Verbesserung der Insulinsensitivität. In diesem Zusammenhang wurde vorausgesetzt, dass Vitamin D Mangel Einfluss auf die Pathogenese eines

Gestationsdiabetes ausübt. Bis dato wurde dieses Thema in einigen Studien behandelt.

Rudinicki et al. (76) untersuchten in ihrer Studie an 12 Frauen mit Gestationsdiabetes, die Effekte von 1,25-Dihydroxyvitamin D-Supplementierungen auf den Glukosemetabolismus. Vor dem durchgeführten Glukosetoleranztest erhielt jede Patientin $2\mu\text{g}/\text{m}^2$ Etalpa i.v. In den darauffolgenden 14 Tagen bekam jede Studienteilnehmerin $0,25\mu\text{g}$ Etalpa oral verabreicht. Nach dieser Zeitperiode wurde ein weiterer oraler Glukosetoleranztest (OGTT) durchgeführt. Man konnte sehen, dass der Blutspiegel des $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ nach der intravenösen Verabreichung des Vitamin D_3 von $230\text{nmol}/\text{L}$ ($92\text{ng}/\text{l}$) auf $345\text{nmol}/\text{L}$ ($138\text{ng}/\text{l}$) signifikant anstieg. Allerdings unterschied sich dies nicht signifikant von dem Blutspiegel nach oraler Supplementierung von 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 . Gleichzeitig dazu kam es zu einem Abfall des Glukosespiegels von $5,6\text{mmol}/\text{L}$ auf $4,8\text{mmol}/\text{L}$ nach i.v. Gabe. Auch bei diesen Werten konnte kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu einer 2-wöchigen oralen Vitamin D Gabe gefunden werden. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass eine i.v. Gabe von 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 zu einer signifikanten Abnahme des Nüchternblutzuckerspiegels bei Gestationsdiabetes führt. Dennoch scheint dieser Effekt kurzlebig zu sein, da kein Effekt auf die Plasma Glukosespiegel während der darauffolgenden OGTT nachgewiesen werden konnte. Im Kontrast dazu kam es zu einem offensichtlichen Abfall des Insulinspiegels nach oraler und intravenöser Vitamin D Gabe. Eine Hypothese zur Wirkungsweise des $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ auf den Glukosemetabolismus deutet darauf hin, dass Vitamin D die zelluläre Absorption von Glukose, direkt oder durch Förderung des Insulineffektes, erhöht. Das Vorliegen einer positiven Beziehung zwischen der Glukosekonzentration und $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ unterstützen und bekräftigen diese Hypothese. Folglich dieser Hypothese könnte der gefundene Abfall des Insulinspiegels auf eine erhöhte Insulinsensitivität zurückzuführen sein.

Eine weitere Studie wurde von Zhang et al. (77) durchgeführt. Es ging darum, eine Assoziation zwischen mütterlichen Plasma $25(\text{OH})\text{D}$ Konzentrationen in der frühen Schwangerschaft und dem Risiko für Gestationsdiabetes darzustellen. An der Studie nahmen im ganzen 953 schwangere Frauen teil. Bei 57 Frauen konnte das Vorkommen eines Gestationsdiabetes festgestellt werden. Als Kontrolle dienten

114 Frauen, ohne Gestationsdiabetes. Die schwangeren Frauen wurden in der 24. bis 28. SSW mit einem 1 Stunde oralem Glukosetoleranztest mit 50g Glukose gescreent. Patientinnen, welche bei diesem Test durchgefallen sind, das heißt Glukosewerte $\geq 7,8$ mmol/L aufwiesen, wurden innerhalb 1 bis 2 Wochen nochmals mit einem 3 Stunden Glukosetoleranztest mit 100g Glukose kontrolliert. Letztendlich wurde bei Frauen mit Blutzuckerspiegel, welche die ADA Kriterien (American Diabetes Association) überschreiten, Gestationsdiabetes diagnostiziert.

ADA Kriterien (oGTT)	
Nüchtern	>5,3mmol/L
Nach 1 Stunde	>10,0mmol/L
Nach 2 Stunden	>8,6mmol/L
Nach 3 Stunden	>7,8mmol/L

Tabelle 12: ADA Kriterien bei oGTT (American Diabetes Association) (77)

Im allgemeinen konnte gezeigt werden, dass Frauen, welche einen Gestationsdiabetes entwickelten, älter, eher eine positive Familienanamnese bezüglich Typ 2 Diabetes aufwiesen und weniger häufig nicht lateinamerikanische Weiße waren im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Wie erwartet waren die mütterlichen Blutkonzentrationen des 25(OH)D signifikant, umgekehrt assoziiert mit mütterlicher Adipositas, berechnet durch den vorschwangerschaftlichen BMI. Mütterliche Plasma 25(OH)D Konzentrationen waren bei Schwangeren, welche anschließend eine GDM entwickelten, im Durchschnitt um 20% niedriger als bei Patientinnen ohne GDM. Ungefähr 33% der GDM Fälle, verglichen mit 14% der Kontrollgruppe hatten eine Blut-25(OH)D Konzentration vereinbar mit der Diagnose Vitamin D Mangel (< 50 nmol/L). Frauen welche als Vitamin D Mangel Patientinnen klassifiziert wurden, hatten folgend ein 3,7-mal höheres GDM- Risiko verglichen mit Vitamin D suffizienten (≥ 75 nmol/L) Frauen.

Jede Erniedrigung der Blut-25(OH)D Konzentration um 12,5 nmol/L war mit einer 1,36-fachen Reduktion des GDM-Risikos assoziiert.

Der Zusammenhang von GDM und 25(OH)D Konzentrationen war für übergewichtige ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) und schlanke ($< 25 \text{ kg/m}^2$) Frauen der selbe. Das höchste Risiko einen Gestationsdiabetes zu entwickeln zeigten übergewichtige Frauen mit Diagnose Vitamin D Mangel in der Schwangerschaft.

Im Allgemeinen kommt es während des 2. und 3. Trimesters zur Entwicklung eines Gestationsdiabetes. Trotz dieser Tatsache konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass mütterlicher Vitamin D Mangel in der frühen Schwangerschaft signifikant, mit einem erhöhten GDM-Risiko assoziiert ist.

Einige Mechanismen dürften zur Erklärung der beobachteten Assoziation zwischen Vitamin D Mangel und GDM-Risiko beitragen. Vitamin D moduliert auf direkte oder indirekte Weise die pankreatische β -Zell Funktion und Sekretion durch Bindung seiner aktiven Form ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) an β -zelluläre Vitamin D Rezeptoren. Weiters reguliert Vitamin D das Gleichgewicht zwischen den extrazellulären und intrazellulären β -zellulären Kalzium-Pools. Bekannt ist auch, dass Vitamin D die Insulinsensitivität, durch Stimulierung der Expression von Insulinrezeptoren und Steigerung der Insulinansprechbarkeit für den Glukosetransport, fördern kann. Auch das extrazelluläre Kalzium und demzufolge der normale Kalziumeinstrom durch die Zellmembranen mit einem adäquaten intrazellulären zytosolischen Kalzium-Pool, welcher für Insulin medierte intrazelluläre Prozesse in Insulin-ansprechenden Geweben essenziell ist, wird durch Vitamin D reguliert. Letztendlich ist es auch möglich, dass die in der Studie von Zhang et al. (77) beobachtete umgekehrte Assoziation von Plasma 25(OH)D mit GDM-Risiko den Einfluss anderer Komponenten auf endogene und exogene Quellen des Vitamin D auf die Glukose Homöostase durch andere Bahnen widerspiegelt.

Eine Relation zwischen 25-Hydroxyvitamin D Konzentrationen und Insulinresistenz in der Schwangerschaft wurde von Maghbooli et al. (78) in einer Studie untersucht. Unter Insulinresistenz versteht man ein reduziertes Ansprechen von Gewebe auf die Effekte des Insulins im Glukosemetabolismus. Inkludiert sind eine verminderte Glukoseaufnahme in den Muskel und das Fettgewebe, eine reduzierte Leber Glykogen Bildung und eine beschleunigte Leberglukose Produktion. In der Schwangerschaft spielt Insulinresistenz aufgrund hormoneller

Veränderungen, zurückzuführen auf eine verminderte Insulinsensitivität, welche die Schwangerschaft zu einem diabetischen Zustand macht, eine wichtige Rolle. Eine abnehmende Insulin stimulierte Glukoseentsorgung, begünstigt die Entwicklung einer verminderten Insulinantwort bei Frauen mit GDM und führt in weiterer Folge zur Manifestation einer β -Zell Dysfunktion mit daraus resultierender Hyperglykämie.

An der Studie nahmen 741 schwangere Frauen ohne vorangegangenen Diabetes mellitus Geschichte teil. Es wurde ein oraler Glukose Screening Test (oral glucose challenge test/OGCT) mit 50g Glukose und ein oraler Glukose Toleranztest (OGTT) zwischen der 24. und 28. SSW durchgeführt. Bei 7% (entspricht 52 Personen) entwickelte sich ein GDM und 22,1% (entspricht 162 Personen) der Teilnehmerinnen zeigten einen gestörten Glukosemetabolismus (IGM). Die GDM-Gruppe zeigte im Vergleich zur anderen Gruppe ein höheres Durchschnittsalter, einen höheren vorschwangerschaftlichen BMI und eine höhere Gebärfähigkeit.

Unter den Frauen mit Gestationsdiabetes konnten höhere Nüchternzuckerwerte sowie höhere Insulin und C-Peptid Spiegel verzeichnet werden. Auch der HOMA Index (Homeostasis Model Assessment) war in der GDM-Gruppe signifikant höher. Der HOMA Index erlaubt eine Berechnung der Insulinresistenz und der β -Zell-Funktion. Die Formel lautet wie folgt:

HOMA-Index = $\text{Insulin (nüchtern, } \mu\text{U/ml)} \times \text{Blutzucker (nüchtern, mg/dl)} / 405$
oder

HOMA-Index = $\text{Insulin (nüchtern, } \mu\text{U/ml)} \times \text{Blutzucker (nüchtern, mmol/l)} / 22,5$

Werte des HOMA-Index	Bedeutung
≤ 1	Normal
> 2	Hinweis auf eine Insulinresistenz
$> 2,5$	Insulinresistenz sehr wahrscheinlich
$> 5,0$	Durchschnittswert bei Typ 2 Diabetiker

Tabelle 13: Bewertung des HOMA-Index (79)

Es konnten auch signifikante Unterschiede des 25-Hydroxyvitamin D Spiegels zwischen der GDM- und der normalen Gruppe sowie zwischen der IGT (impaired

glucose toleranz)- und der normalen Gruppe aufgezeigt werden. Ein Vitamin D Mangel ($<25\text{nmol/L}$) konnte bei 70,6% der Studienteilnehmer innen nachgewiesen werden. Die Prävalenz eines schweren Vitamin D Mangels ($<12,5\text{nmol/L}$) betrug 28,8%. Unter den Schwangeren mit schwerem Vitamin D Mangel konnte eine signifikant höhere Prävalenz an Gestationsdiabetes als in der normalen Gruppe verzeichnet werden. Allerdings zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Prävalenz des IGT und der normalen Gruppe. In Bezug auf Vitamin D Mangel und Insulinresistenz war die Prävalenz eines HOMA-Index ≥ 3 bei vorherrschendem Vitamin D Mangel wesentlich höher als bei normalen 25(OH)D Spiegel. Die Blutspiegel von Vitamin D zeigten keine signifikante Korrelation mit dem Alter, Geburtsfähigkeit und BMI, jedoch mit dem HOMA-Index. In allen Schwangerschaften wurde eine signifikante, direkte Korrelation zwischen HOMA-Index, BMI und Geburtsfähigkeit gefunden. Hingegen dazu aber keine Korrelation mit dem Alter.

In der Studie von Maghbooli et al. (78) konnte gezeigt werden, dass Frauen mit Gestationsdiabetes einen höheren BMI, höhere Nüchternblutzuckerwerte, höhere Nüchterninsulinwerte, höhere C-Peptide und einen höheren HOMA-Index im Vergleich zur normalen Gruppe aufweisen.

Diese Ergebnisse stimmen mit den Studienresultaten von Smirnakis et al. (78) überein, welche ebenso über einen signifikant höheren HOMA-Index, höhere Nüchternblutzuckerwerte und Nüchterninsulinwerte bei Schwangeren welche im Verlauf einen Gestationsdiabetes entwickelten, berichteten.

Scragg et al. (78) zeigten in ihrer Studie, dass erhöhte Blutspiegel des 25-Hydroxyvitamin D₃ mit einer signifikanten Verringerung des Risikos eine IGT (impaired glucose toleranz) und eines NIDDM (non insulin dependet DM) assoziiert sind.

Daten aus anderen Studien unterstützen eine positive Korrelation von 25(OH)D Konzentrationen mit Insulinsensitivität und einen negativen Effekt bei 25-Hydroxyvitamin D Mangelzuständen auf die β -Zell Funktion.

Chiu et al. (80) untersuchten in ihrer Studie die Beziehung der 25-Hydroxyvitamin D Konzentration mit der Insulinsensitivität sowie der β -Zell Funktion. Es nahmen

126 gesunde Glukose-tolerante Patienten teil. Der Insulinsensitivitätsindex (ISI), sowie die erste (1stIR)- und zweite (2ndIR) Phase der Insulinantwort wurden mit Hilfe eines hyperglykämischen Versuchs berechnet. Die Ergebnisse zeigten ethnische Unterschiede bezüglich der 25(OH)D Konzentrationen im Blut. Geschlecht und Alter hatten keinen Effekt auf die 25(OH)D Konzentration, während die Jahreszeit geringe Auswirkungen auf 25(OH)D zeigte. Bei weiteren Untersuchungen konnte keine Interaktion von 25-Hydroxyvitamin D mit dem systolischen oder diastolischen Blutdruck erkannt werden. Es konnte jedoch eine umgekehrte Relation zwischen 25(OH)D Konzentration und BMI festgestellt werden. Eine positive Korrelation der 25(OH)D Konzentration mit dem Insulinsensitivitätsindex konnte in dieser Studie gefunden werden. Die 25(OH)D Konzentration war ein hoch signifikanter und unabhängiger Prädiktor für ISI. Auf die gemessene β -Zell Funktion hatte die 25(OH)D Konzentration keinen eigenständigen Effekt. Niedrige 25(OH)D Konzentrationen hatten einen Effekt auf die β -Zell Funktion und verhinderten somit eine passende kompensatorische Insulinantwort, welche die Plasma-Glukosekonzentration auf gleicher Ebene hält, wie bei Menschen mit hoher 25(OH)D Konzentration. Daher hatten Probanden mit niedrigeren 25(OH)D Konzentrationen eine dekompenzierte β -Zell Funktion, welche in höheren Plasma Glukosekonzentrationen resultierte als bei Probanden mit höheren 25(OH)D Konzentrationen. Man konnte erkennen, dass eine niedrigere 25(OH)D Konzentration einen stärkeren nachteiligen Effekt auf die β -Zell Funktion aufweist. Die Beobachtungen in dieser Studie deuten darauf hin, dass eine Erhöhung des 25(OH)D von 25nmol/L auf 75nmol/L die Insulinsensitivität um 60% verbessern kann. Es zeigte sich auch, dass Blutspiegel bei 25(OH)D Mangel einen Risikofaktor für Typ 2 Diabetes und das Metabolische Syndrom darstellen.

Clifton-Bligh et al. (81) untersuchten in ihrer Studie ob 25(OH)D mit dem Glukosemetabolismus bei schwangeren Frauen assoziiert ist, sowie den Effekt der Ethnizität auf diese Beziehung. 307 schwangere Frauen nahmen an dieser Studie teil. Der Durchschnittsspiegel von 25(OH)D betrug 53,8nmol/L. 25(OH)D Konzentrationen <50nmol/L konnten bei 48% der Frauen (entspricht 147 Frauen) gefunden werden. Konzentrationen <25nmol/L hingegen bei 11% (entspricht 33 Frauen) der Schwangeren. Blut PTH Konzentrationen wurden bei 284 Frauen

gemessen und diese waren wie erwartet umgekehrt assoziiert mit 25(OH)D Blutkonzentrationen. Umgekehrte und nicht-lineare Beziehungen wurden zwischen 25(OH)D Konzentrationen, Nüchternblutzucker, Nüchterninsulin und Insulinresistenz gefunden. Die Diagnose Gestationsdiabetes wurde bei 32% (entspricht 81 Frauen) der Frauen dieser Kohorte gestellt. Das relative Risiko eines Gestationsdiabetes war bei Frauen mit niedrigem Vitamin D Spiegel nicht signifikant erhöht. In dieser Studie konnte eine Assoziation zwischen 25(OH)D und Körpergröße gefunden werden, jedoch keine zwischen 25(OH) D und Körpergewicht. In einigen vorangegangenen Studien wurde bereits auf die potentielle Interaktion zwischen 25(OH)D, Ethnizität und Glukosematabolismus hingewiesen. In der genannten Studie von Clifton-Bligh et al. wurden niedrigere 25(OH)D Spiegel bei Asiaten und Frauen aus dem mittleren Osten gemessen, verglichen mit Frauen anderer Nationen.

3.1.2 Vitamin D und Diabetes

Kürzlich durchgeführte Studien an Tieren und Menschen haben gezeigt, dass Vitamin D auch in der Homöostase des Glukosemetabolismus und der Entwicklung eines Typ 1 oder 2 Diabetes eine Rolle zu spielen scheint.

3.1.2.1 Typ 2 Diabetes

Vitamin D wurde kürzlich mit einigen mittragenden Faktoren zur Entstehung eines Diabetes Mellitus Typ 2 in Verbindung gebracht. In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass es durch Vitamin D Mangel zu einer Inhibierung der pankreatischen Insulin Sekretion kommt. Die Rolle des Vitamin D in der pankreatischen β -Zellen Funktion scheint durch die Bindung des zirkulierenden 1,25-Dihydroxyvitamin D an die Vitamin D Rezeptoren der β -Zellen mediert zu sein. Alternativ dazu, kann Vitamin D durch die Aktivierung von 25-Hydroxyvitamin D durch die 1α -Hydroxylase, welche in Beta Zellen exprimiert wird, seine Funktion wahrnehmen. Es hat den Anschein, dass Vitamin D die Insulinsensitivität, durch Stimulierung der Expression von Insulinrezeptoren und/oder durch Aktivierung des Peroxisomen proliferierungs-aktivierenden Rezeptors (PPAR- δ), ein Transkriptionsfaktor welcher in die Regulation des Fettsäuremetabolismus von Muskeln und Fettgewebe impliziert ist, direkt steigert (82). Neben den gefundenen Vitamin D Rezeptoren in Beta-Zellen, ist der effektive Anteil des Vitamin D Weges auch in Form des Vitamin D abhängigen Kalzium-bindungs-Protein, genannt

Calbindin-D_{28K}, gegenwärtig. Es konnte gezeigt werden, dass die Expression des Calbindin-D_{28K} eine protektive Wirkung auf β -Zellen, vor dem Zytokin-medierten Zelltod aufweist (12).

Einige Studien demonstrierten eine Verbindung zwischen VDR Genpolymorphismen und Typ 2 Diabetes, obwohl die gefundenen Zusammenhänge in verschiedenen Populationen variieren.

Die Wiedereinsetzung eines Vitamin D Ersatzes bei Vitamin D-Mangel-Patienten hatte eine Verbesserung der Glukosetoleranz zur Folge. Studien bezüglich der Verwendung/Gabe von Vitamin D Supplementierungen oder höheren Dosen an 1,25(OH)₂D₃, bei Insuffizienten Patienten mit IGT oder Typ 2 Diabetes erbrachten widersprüchliche Ergebnisse. Einige berichteten über eine Verbesserung, andere hingegen über keinen Effekt. Zwei amerikanische und eine finnische Studie berichteten über eine Assoziation zwischen Vitamin D Status und dem Risiko eines Typ 2 Diabetes. In der „Women’s Health Study“ war eine Vitamin D Einnahme von 511IU/Tag oder mehr mit einem geringeren Typ 2 Diabetes Risiko verbunden im Vergleich mit einer Vitamin D Einnahme von 159IU/Tag oder weniger (82).

Eine Studie zeigte sogar eine Verschlechterung des Typ 2 Diabetes. In dieser Studie führte eine Vitamin D Supplementierung von 300.000IU/Tag per intramuskulärer Einzelinjektion, bei drei britischen Asiatinnen mit Vitamin D Mangel und Typ 2 Diabetes zu einer Zunahme der Insulinresistenz und einer Verschlechterung der glykämischen Kontrolle (83).

3.1.2.2 *Typ 1 Diabetes*

Typ 1 Diabetes ist bedingt durch eine autoimmunologische Zerstörung der pankreatischen β -Zellen und führt demzufolge zu einem absoluten Insulinmangel. Eine direkte Schädigung der Beta-Zellen durch Zytokine und andere inflammatorische Vertreter stellt einen wichtigen Schritt in der Pathogenese des Typ 1 Diabetes dar. Die Entdeckung des Vitamin D-Rezeptors in beinahe allen Zellen des Immunsystems, speziell in Antigen-präsentierenden Zellen wie Makrophagen, Dendritische Zellen und aktivierte T-Zellen, führte zur Erforschung einer potentiellen Rolle des 1,25(OH)₂D₃ und der 1 α -Hydroxylase als Immunmodulator (84). Die Effekte dieser beiden Metaboliten aufs Immunsystem

sind multipel und wurden bereits in einem früheren Kapitel näher erläutert. (siehe Kapitel 1.3.2.3)

In Studien konnte gezeigt werden, dass die Inhibition der Beta-Zell Funktion (Insulin Synthese und Insulin Sekretion) induziert durch IL-1 β oder IFN- γ in vitro durch 1,25(OH) $_2$ D $_3$ und seine Analoga MC903 und KH1060 verhindert werden kann. Weiters liegen auch gegenteilige Studien zu diesem Thema vor. Man kann sagen, dass 1,25(OH) $_2$ D $_3$, Beta-Zellen vor der Zytokin-induzierten Beta-Zell-Dysfunktion schützt, jedoch diese nicht vor dem direkt Zytokin-induzierten Zelltod beschützen kann (12).

Vitamin D Mangel steht schon länger unter Verdacht ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Typ 1 Diabetes zu sein. Indirekte Beweise kommen von Studien, welche über ein höheres Vorkommen und eine höhere Prävalenz an Typ 1 Diabetes in Ländern höherer Breitengrade im Vergleich zu Ländern in niedrigeren Breitengraden gelegen, berichten. Auch saisonale Umweltbedingungen scheinen bezüglich Typ 1 Diabetes eine Rolle zu spielen. So konnte eine Risikoerhöhung bei Geburten in den Frühjahrs- und Sommermonaten beobachtet werden, was auf einen Effekt von niedrigerer Sonnenbestrahlung in utero hinweist (82). Typ 1 Diabetes wird im Allgemeinen auch häufiger in den Wintermonaten diagnostiziert. All diese Faktoren werden ja bekanntlich mit einem verminderten Vitamin D Status in Verbindung gebracht.

Einige europäische Studien berichten über eine Assoziation zwischen Vitamin D Status der schwangeren Mutter oder des Kindes und dem Vorkommen eines Typ 1 Diabetes. Diese Studien zeigten eine umgekehrte Assoziation zwischen der Einnahme einer Vitamin D Supplementierung während der Stillperiode oder der Kindheit, beziehungsweise zwischen der Aufnahme von Lebertran während der Schwangerschaft oder der Kindheit, und dem Vorkommen von Typ 1 Diabetes (82).

Da der zur Beta-Zell Destruktion führende Prozess bereits vor der Geburt initiiert zu werden scheint, dürfte der Effekt früher Umweltfaktoren in utero eine nennenswerte Rolle spielen (85). Aufgrund der Tatsache, dass die mütterliche Vitamin D Einnahme und der Vitamin D Status während der Schwangerschaft Einfluss auf den neonatalen Vitamin D Status zeigen, sind die bereits erwähnten

Umweltbedingungen bei der Suche nach potentiellen Faktoren zur Entwicklung eines Typ 1 Diabetes von wichtiger Bedeutung (85).

Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse dieser Studien berichtete über ein geringeres Risiko zur Entwicklung eines Typ 1 Diabetes bei Vitamin D Supplementierung in der frühen Kindheit. Andere Studien fanden heraus, dass eine erhöhte Vitamin D Einnahme während der Schwangerschaft oder der Kindheit mit einer reduzierten Diabetes-bezogenen Autoimmunität assoziiert ist.

Trotz all dieser Studien ist der Zusammenhang zwischen Vitamin D Einnahme während der Schwangerschaft bzw. in frühen Lebensjahren und dem Risiko an Typ 1 Diabetes zu erkranken, noch nicht einheitlich bestätigt.

Dennoch ist eine Assoziation zwischen einem niedrigen Vitamin D Status und einem vorherrschenden Typ 1 oder Typ 2 Diabetes als gegeben zu betrachten.

3.2 Präeklampsie

Präeklampsie ist eine ernste, schwangerschaftsspezifische Funktionsstörung, welche circa 8% aller Schwangeren beeinflusst (86). Es handelt sich um eine schwere Erkrankung, welche zu einer erhöhten, mütterlichen und fetalen Mortalität führen kann (86). Eine Präeklampsie manifestiert sich bei der Mutter mit Hypertonie, Proteinurie und endothelialer Dysfunktion (11). In weiterer Folge kann daraus eine fetale Wachstumsrestriktion, Frühgeburt und ein vermindertes Geburtsgewicht resultieren (11). Die Pathogenese dieser Funktionsstörungen ist, wie angenommen wird, multifaktoriellen Ursprungs, mit einigen modifizierten Genen und Umwelt- sowie immunologischen Faktoren, welche zur weiteren Entwicklung der Präeklampsie beitragen (86). Auch bestimmte Risikofaktoren wie, mütterlicher, chronischer Hypertonus, mütterliche Adipositas, positive Familienanamnese und Mehrlingsschwangerschaften, haben Einfluss auf die Entwicklung einer Präeklampsie (11).

Frauen mit Präeklampsie zeigen gewisse Anomalitäten betreffend den Kalziummetabolismus (11). Die Geschichte des Interesses bezüglich einer

potenziellen Rolle von Kalzium und Hormonen, involviert in die Kalziumhomöostase der Pathogenese einer Präeklampsie, ist sehr lange. Assoziationen zwischen niedriger Kalziumaufnahme und dem Risiko einer hypertensiven Komplikation in der Schwangerschaft, wurden bereits vor 25 Jahren erkannt (87). Es wurde berichtet, dass Schwangere mit bekannter Präeklampsie, eine geringere Kalziumexkretion mit dem Urin, niedrigere 1,25-Dihydroxyvitamin D-Spiegel und niedrigere ionisierte Kalziumspiegel sowie höhere PTH Spiegel im Vergleich zu normotensiven Kontrollpatientinnen, aufweisen (87). Der Grund dafür ist, dass die Plazenta nur circa 50% des zirkulierenden 1,25(OH)₂D Spiegels in der Schwangerschaft beisteuert. Im Falle einer Präeklampsie ist die fehlerhafte Plazenta nicht in der Lage suffiziente Level an Vitamin D zu produzieren. Daraus resultiert eine inadäquate gastrointestinale Kalziumabsorption, niedrige ionisierte Kalziumspiegel und eine sekundäre Steigerung des PTH (87).

Wie genau niedrige zirkulierende Kalziumspiegel und erhöhte PTH Spiegel zu einer Hypertonie führen ist noch unklar.

Aufgrund seiner Rolle in der Regulation des Kalziumtransportes oder einer seiner vielen anderen regulatorischen Eigenschaften, ist Vitamin D ebenso in die Pathogenese der Präeklampsie involviert (11). In Umweltstudien konnte gezeigt werden, dass in der nördlichen Hemisphäre saisonale Unterschiede, die Inzidenz der Präeklampsie betreffend, vorliegen. In den in nördlichen Breitengraden gelegenen Ländern (>55°N), ist die Inzidenz der Präeklampsie während der Wintermonate am höchsten, während sie im Sommer und frühem Herbst gering ausfällt (86). In diesen Breitengraden herrscht zwischen Oktober und März ein Mangel an UVB-Strahlen im Sonnenlicht. Das bedeutet, dass zu diesen Zeiten keine kutane Vitamin D Synthese möglich ist. Dies ist ein direkter Hinweis, dass eine Assoziation zwischen Hypovitaminose D und dem Risiko eine Präeklampsie zu entwickeln gegeben, ist (86). Zu erwähnen ist auch, dass Präeklampsie häufiger bei dunkelhäutigen Frauen zu finden ist, welche bereits eine höhere Prävalenz an Vitamin D Mangel aufweisen als weiße Frauen. Auch bei Schwangeren mit gewissen Autoimmunerkrankungen, wie Typ 1 Diabetes mellitus und Rheumatoide Arthritis, welche beide mit Vitamin D Insuffizienz assoziiert zu sein scheinen, kommt es häufiger zur Manifestation einer Präeklampsie (11).

3.2.1 Immunologische Verbindung zwischen Vitamin D und Präeklampsie

Eine Schwangerschaft stellt eine immunologische Herausforderung dar, da der Fetus grundsätzlich ein allogenes Gewebstransplantat darstellt, welches vom Vater stammende Antigene trägt. Trotz dieser Tatsache, erlaubt die mütterliche Immunabwehr, unter normalen Umständen, die Implantation und in Folge dessen ist die Mutter im Stande den Fetus die volle Zeit einer Schwangerschaft zu tragen. Es wird angenommen, dass die Vorherrschaft von Typ 2 T-Helferzytokin-Antworten, einen der kritischen Schritte darstellt, welcher für die Aufrechterhaltung einer normalen Schwangerschaft erforderlich ist (86). Th2 Zellen Induktion beinhaltet bevorzugt Antworten bezüglich des Überlebens des Fetus, während Th1-Typ Reaktionen in der Plazenta mit spontanen Frühgeburten und Fehlgeburten korrelieren (86).

Präeklampsie wurde bereits mit einer vermehrten Freisetzung von Th1-Zytokinen wie z.B. Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α), in Verbindung gebracht. In der Plazenta und dem Fruchtwasser präeklampsischer Schwangerschaften konnten erhöhte TNF- α -Spiegel nachgewiesen werden. In normal gezüchteten Trophoblasten wird die TNF- α Expression durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inhibiert. Weiters erhöht der Tumor-Nekrose-Faktor α die Genexpression von CYP24A1. TNF- α und $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sind gegenseitige Inhibitoren (11). Präeklampsische Plazenten dürften, im Vergleich zu normalem Plazentagewebe eine verminderte Fähigkeit besitzen, trotz erhöhter 1α -Hydroxylase (CYP27B1) sowie verminderter 25-Hydroxylase (CYP27A1) und 24-Hydroxylase Genexpression, $25(\text{OH})\text{D}$ in $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ zu konvertieren (11). Diese Erkenntnisse stimmen mit der Rolle des TNF- α in der Präeklampsie überein, der für die Steigerung des Katabolismus von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ verantwortlich ist und zu niedrigen zirkulierenden $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ Spiegel führt, welche wiederum zu den niedrigen Kalzium-Spiegel beitragen, die bei Patienten mit Präeklampsie beobachtet werden können (11).

1,25(OH)₂D	Zusatz
Stimuliert die Aktivität der T-Regulator-Suppressor-Zellen	Beeinflusst die Immuntoleranz und wurde in die Immunantwort einbezogen, welche mit einer gesunden Implantation assoziiert ist.
Fördert den Shift zu einem Th2-dominierendem Immunantwortmuster	
Inhibiert die Sekretion von Zytokinen des Th1-Typs	In vitro
Erhöht die Sekretion von Zytokinen des Th2-Typs	In vitro

Tabelle 14: Immunmodulatorische Effekte des 1,25(OH)₂D während einer Schwangerschaft (86)

Man kann sagen, dass die immunmodulatorischen Effekte des Vitamin D sehr komplex sind, und während der Schwangerschaft spezifisch für die materno-fetale-plazentare Einheit. Organspezifische Synthese von 1,25(OH)₂D scheint für eine immunologische Gesundheit von Bedeutung zu sein (86). Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass Vitamin D und Kalzium einen synergistischen Effekt auf die Immunregulation ausüben, und dass somit eine adäquate Kalziumeinnahme Voraussetzung für einen optimalen immunologischen Effekt des Vitamin D darstellt.

3.2.2 Studienergebnisse zu Präeklampsie und Vitamin D

Es wurden bereits einige, verschiedene Studien zu diesem Thema durchgeführt. Aussagen einiger Beobachtungsstudien an Menschen unterstützen die Annahme einer Rolle des Vitamin D in der Pathogenese der Präeklampsie.

Bodnar et al. (88) untersuchten in ihrer Studie Frauen ab der 16. SSW bis zur Geburt. Das Anliegen dieser Studie war die Beurteilung des Effektes der maternalen 25-Hydroxyvitamin D Konzentrationen auf das Risiko zur Entwicklung einer Präeklampsie. Es konnte gezeigt werden, dass Vitamin D Mangel vor oder zum Zeitpunkt der 22. SSW einen unabhängigen Prädiktor einer Präeklampsie und eines niedrigen Vitamin D Status bei Neugeborenen darstellt. Angepasste Serum 25(OH)D Konzentrationen in der frühen Schwangerschaft, waren bei Frauen, welche in weiterer Folge eine Präeklampsie entwickelten, um 15% niedriger als in der Kontrollgruppe. Mütterliche 25(OH)D Konzentration

< 37,5 nmol/L, in der frühen Schwangerschaft, wurden mit einer 5-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit eine Präeklampsie zu entwickeln, in Verbindung gebracht. All das unabhängig von Rasse, Jahreszeit, vorschwangerschaftlicher BMI und Bildung. Das Risiko einer Präeklampsie verdoppelte sich bei jedem Abfall der 25(OH)D Konzentration um 50nmol/L.

Zwei klinische Untersuchungen befassten sich mit kombinierten Präparaten (Fischöl und Mineralien) sowie Vitamin D und Kalzium Einnahme von der mittleren Schwangerschaft und deren Effekte auf den Blutdruck in der Schwangerschaft. Die erste Studie von Olsen et al. (89) zeigte, dass eine Supplementation von Heilbutt Leber-Öl (900IU/Tag) ab der 20. SSW die Wahrscheinlichkeit einer Präeklampsie um 32% verringert. Allerdings erhielten diese Frauen Supplementierungen, welche auch andere Vitamine, Mineralien und Fisch-Öle enthielten. In der zweiten Studie von Marya et al. (90) wurde demonstriert, dass eine Einnahme von Vitamin D (1200IU/Tag) plus Kalzium (375mg/Tag), beginnend mit der 20. bis 24. SSW, den Blutdruck in der supplementierten Gruppe signifikant senkte. Allerdings konnte zwischen der supplementierten- und Plazebogruppe, kein statistisch signifikanter Unterschied, betreffend das Auftreten einer Präeklampsie gefunden werden.

In einer weiteren Studie von Olsen et al. (91) im Jahr 2000 konnte kein günstiger/positiver Effekt von Fisch-Öl, veredelt mit Vitamin D, auf das Präeklampsie-Risiko nachgewiesen werden.

In einer 1937 publizierten Studie (92) konnte keine signifikante Assoziation zwischen Vitamin D (450IU/Tag), Kalzium (168mg/Tag) sowie Vitamin A (11.000IU/Tag) Einnahme und einem Präeklampsie-Risiko, gefunden werden.

Eine Kohortenstudie von Halhali et al. (93) fand niedrigere mütterliche 1,25(OH)₂D Blutspiegel bei präeklampsischen Schwangeren (107±20nmol/L) im Vergleich zu gesunden schwangeren Frauen (125±20nmol/L). Vor der Entwicklung einer Eklampsie unterschieden sich die zirkulierenden 1,25(OH)₂D Spiegel jedoch nicht.

In einer früher publizierten Studie von Halhali et al. (94) aus dem Jahr 2004 wurden Veränderungen der 1,25(OH)₂D Konzentrationen und der Spiegel des „Insulin like growth factor I“ (IGF-I) betreffend, in Bezug auf Präeklampsie

untersucht. Es ist bekannt, dass der „Insulin like growth factor I“ die renale 1,25-Dihydroxyvitamin D Produktion, bei nicht Schwangeren und Nagetieren, stimuliert. Zusätzlich konnte ein stimulierender Effekt auf die plazentare 1,25(OH)₂D Synthese gefunden werden. Dies weist darauf hin, dass dieser Wachstumsfaktor einen physiologischen Regulator des Vitamin D Metabolismus, während der Schwangerschaft, darstellt. In der ersten und zweiten Schwangerschaftsperiode konnten keine Unterschiede bezüglich der 1,25(OH)₂D und IGF-I Spiegel, in der normotensiven- und Präeklampsiegruppe, gefunden werden. In der dritten Periode, im Durchschnitt 35,5. SSW, waren die IGF-I Spiegel der Präeklampsiegruppe, signifikant niedriger, während die andere Variable keinen Unterschied zeigte. Die höchste Inzidenz an Frauen mit einem niedrigen Anstieg des IGF-I wurde in der Präeklampsiegruppe verzeichnet.

Bereits in früheren Studien konnten niedrige zirkulierende Spiegel an Vitamin D und IGF-1 bei festgestellter Präeklampsie gefunden werden.

Eine jüngere Studie zeigte, dass erstgebärende Frauen, welche eine Präeklampsie entwickeln, niedrige Konzentrationen an Vitamin D in Blutproben, die während der mittleren Schwangerschaftsperiode entnommen wurden, aufweisen. Die Studie von Haugen et al. (95) befasst sich mit der Assoziation zwischen Einnahme von Vitamin D während der Schwangerschaft und dem Risiko einer Präeklampsie. Von 23.423 Erstgebärenden entwickelten 1267 (54%) eine Präeklampsie. Die Einnahme von Vitamin D und lang-kettigen n-3 Fettsäuren nahm mit steigendem Alter, Bildung und Körpergröße zu, während Raucherinnen und adipöse Frauen geringere Compliance bei der Einnahme zeigten. Eine tägliche Einnahme von 15-20µg Vitamin D reduzierte das Risiko einer Präeklampsie im Durchschnitt um ungefähr 27%. Die Auswirkungen einer Vitamin D Einnahme durch Supplementierungen waren ausgeprägter als die der Gesamternährung. Eine Einnahme von 10-15µg/ Tag durch Nahrungsergänzungen reduzierte das Risiko einer Präeklampsie um 29% nach Einstellung. Frauen welche bereits vor der Schwangerschaft und während der gesamten Schwangerschaft Vitamin D supplementierten, zeigten ein um 29% reduziertes Risiko eine Präeklampsie zu entwickeln, als Frauen, welche niemals Vitamin D einnahmen.

Hypponen et al. (96) fanden in ihrer Kohortenstudie heraus, dass eine reguläre Supplementierung mit Vitamin D in den ersten Lebensjahren, das Risiko einer Präeklampsie bei der ersten Schwangerschaft der weiblichen Nachkommen, halbiert.

Powe et al. (97) bestimmten die totale 25(OH)D Konzentration und die des Vitamin D Bindungsproteins und ermittelten die freien 25(OH)D Spiegel. In weiterer Folge wurden die gemessenen Spiegel von Schwangeren mit späterer Präeklampsie mit denen von normotensiven Schwangeren verglichen. In dieser Studie konnte keine Assoziation zwischen der totalen 25(OH)D Konzentration im ersten Trimester und einer späteren Präeklampsie gefunden werden. Auch der Spiegel des Vitamin D Bindungsproteins, sowie die errechneten freien 25(OH)D Spiegel wiesen, unter den Frauen, welche später eine Präeklampsie entwickelten, keine Veränderungen im ersten Trimester der Schwangerschaft auf. Wie bereits in früheren Studien zeigte sich bei Frauen, welche in späterer Folge eine Präeklampsie entwickelten, ein höherer Blutdruck im ersten Trimester, als bei normalen Patientinnen. Diese Studie unterstützt daher die Hypothese, dass mütterlicher Vitamin D Mangel im ersten Trimester wesentlich zum Risiko einer Präeklampsie beiträgt, nicht.

In der jüngsten Studie von Baker et al. (98) wurde der Frage nachgegangen, ob ein Vitamin D Mangel im mittleren Drittel der Schwangerschaft mit der Entwicklung einer schweren Präeklampsie assoziiert ist. Die Ergebnisse zeigten, dass die mütterlichen 25(OH)D Konzentrationen im mittleren Abschnitt der Schwangerschaft bei jenen Frauen niedriger waren (47-107nmol/L), welche eine schwerwiegende Präeklampsie entwickelten, verglichen mit der Kontrollgruppe (68-113nmol/L). Mütterliche 25(OH)D Konzentrationen <50nmol/L konnten mit einer 4-fach Chance einer schweren Präeklampsie assoziiert werden, im Vergleich zu Spiegel von mindestens 75nmol/L. Es wurde somit gezeigt, dass Vitamin D Mangel ein modifizierbarer Risikofaktor für eine schwerwiegende Präeklampsie darstellt.

Robinson et al. (99) widmeten ihre Studie der Untersuchung der Gesamt 25(OH)D Spiegel und der Diagnose einer früh-ausbrechenden schweren Präeklampsie. (EOSPE/early-onset severe preeclampsia). Frauen mit EOSPE zeigten erniedrigte 25(OH)D Gesamtspiegel im Vergleich zu gesunden Schwangeren. Patientinnen

mit Präeklampsie waren jünger und zeigten einen höheren vorschwangerschaftlichen BMI. Wie erwartet brachten alle Frauen mit EOSPE, aufgrund dieser Erkrankung, Frühgeburten mit einem mittleren Gestationsalter von 29 Schwangerschaftswochen, zur Welt. Der Hypertonus in der EOSPE Gruppe war schwerwiegend und wurde mit einem durchschnittlichen mittleren arteriellen Druck von 125mmHg gemessen. Wohingegen in der normalen Gruppe mittlere Werte von 78mmHg vorlagen. Auch die Inzidenz intrauteriner Wachstumsrestriktion war in der EOSPE Gruppe signifikant höher als in der Gesunden. Die Plasma 25(OH)D Konzentration war unter Patientinnen mit Präeklampsie signifikant erniedrigt.

Wie in den oben genannten Studien ersichtlich, besteht eine offensichtliche Verbindung zwischen der Entwicklung einer Präeklampsie und dem Vitamin D Status der Mutter. Trotz all der bereits publizierten Studien, sind weitere Untersuchungen zum genaueren Verständnis dieser Assoziation von großer Relevanz.

3.3 Bakterielle Vaginose

Die Bakterielle Vaginose (BV) ist eine vaginale Infektion, welche beinahe ein Drittel aller Frauen im gebärfähigen Alter betrifft (11). Durch eine weitgehende Verdrängung gesunder Milchsäurebakterien, durch das fakultativ anaerobe Bakterium *Gardnerella vaginalis*, kommt es zu einem Verlust der normalen Vaginalflora.

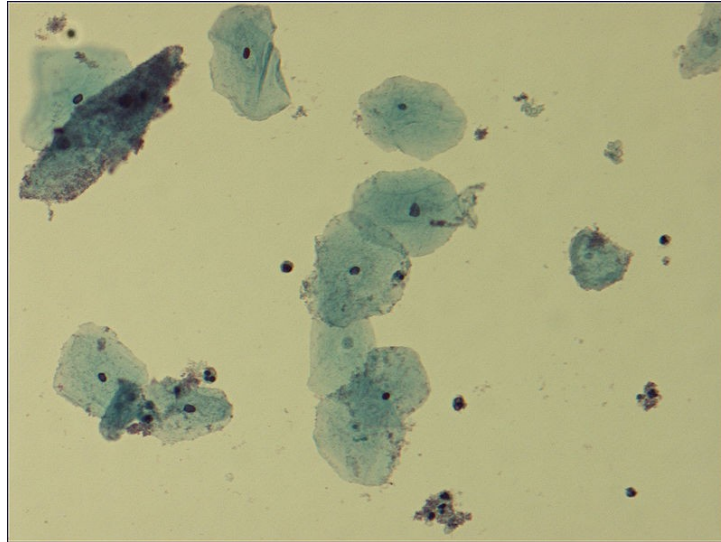


Abbildung 15: Gardnerella vaginalis (100)

Die Bakterielle Vaginose ist ein ernstzunehmendes Problem, da dieses Krankheitsbild mit einer beträchtlichen Anzahl an gynäkologischen Störungen und nachteiligen Schwangerschaftsausgängen assoziiert wird (101). So ist die Verbindung zwischen einer Bakteriellen Vaginose und dem Risiko einer Frühgeburt eine der stärksten und konsequentesten. Randomisierte Untersuchungen haben eine Reduktion an Frühgeburten, bei Erradikation der Gardnerella vaginalis Bakterien, bei Hochrisiko-Patientinnen, gezeigt. Allerdings ist diese Verbindung in der allgemeinen Bevölkerung durchaus umstritten (101).

Einer der stärksten Risikofaktoren für die Erkrankung an Bakterieller Vaginose stellt die schwarze Hautfarbe dar (101). Schwarze Frauen erkranken 3-mal häufiger als weiße Frauen an Bakterieller Vaginose. Dieser Unterschied lässt sich nicht durch die Tendenz schwarzer Frauen zu einem niedrigeren sozioökonomischen Status oder der häufigeren Verwendung von vaginalen Produkten oder häufigerem Geschlechtsverkehr, zurückführen. Bezüglich dieser Unterschiede scheint jedoch Vitamin D eine entscheidende Rolle zu spielen (101).

Es ist bekannt, dass in allen Lebensabschnitten der Frau, ein Vitamin D Mangel häufiger unter schwarzen Frauen auftritt, als bei ihren weißen Pendanten. Dies lässt sich auf bereits erläuterte Ursachen, wie z.B. eine verminderte kutane Synthese von Vitamin D, bei dunkler Hautfarbe erklären.

In einer Studie an dänischen Frauen konnte von Svare et al. (102) gezeigt werden, dass die Prävalenz der Bakteriellen Vaginose, im frühen zweiten Trimester, 16% beträgt. Das Auftreten dieses Krankheitsbildes vor der 20. SSW stellte einen unabhängigen Risikofaktor für die Geburt eines Kindes mit niedrigem Geburtsgewicht, Anzeichen einer Frühgeburt bzw. Frühgeburt eines untergewichtigen Kindes sowie einer Chorionamnionitis, dar.

Bodnar et al. (101) versuchten in ihrer Studie eine bestehende Assoziation zwischen mütterlichem Vitamin D Status und der Prävalenz einer Bakteriellen Vaginose in der frühen Schwangerschaft, darzulegen. 41% aller teilnehmenden Frauen wiesen eine Bakterielle Vaginose auf. Mehr als die Hälfte zeigten eine Serum 25(OH)D Konzentration $<37,5\text{nmol/L}$. 41% hatten 25(OH)D Konzentrationen zwischen $37,5\text{nmol/L}$ und $\leq 80\text{nmol/L}$ während nur 6,4% der Frauen Konzentrationen $>80\text{nmol/L}$ aufwiesen. Bakterielle Vaginose und Vitamin D Mangel konnten mit schwarzer Hautfarbe, Multiparität, Übergewicht, Rauchen und Familienstand unverheiratet, in Verbindung gebracht werden. Die Durchschnittskonzentration des 25(OH)D war bei Frauen mit Bakterieller Vaginose niedriger ($29,5\text{nmol/L}$) als bei Gesunden mit normaler vaginaler Flora ($40,1\text{nmol/L}$). Die BV-Prävalenz fiel ab, als es zu einer Verbesserung des Vitamin D Status kam. Ungefähr 57% der Frauen mit einer Serum 25(OH)D Konzentration $<20\text{nmol/L}$ erkrankten an Bakterieller Vaginose, während bei Schwangeren mit einer Konzentration $>80\text{nmol/L}$ nur 23% der Frauen betroffen waren. Es konnte eine Dosis-Wirkungs-Assoziation zwischen 25(OH)D und der Prävalenz einer BV dargestellt werden. Verglichen mit einer Serum 25(OH)D Konzentration $>80\text{nmol/L}$ konnte bei einer Konzentration von 20nmol/L und 50nmol/L eine 1,65-fache bzw. 1,26-fache Steigerung der Prävalenz einer Bakteriellen Vaginose festgestellt werden.

Dem Anschein nach dürfte Vitamin D, aufgrund seiner Effekte auf das Immunsystem, ein wichtiger Faktor bei der Entstehung einer Bakteriellen Vaginose sein (101). Vitamin D wurde bereits mit einer Reihe von Immunerkrankungen sowie chronischen Infekten wie einer Infektion mit Mykobakterien, in Verbindung gebracht. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ist wichtig für die Regulation der Produktion und Funktion der antimikrobiell-zerstörenden Moleküle des angeborenen Immunsystems. Um solch ein Molekül handelt es sich bei Cathelicidin, welches als neutrophiles

Granulationsprodukt, vor invasiven bakteriellen Infektionen schützt (101). Weiters stellt die Zytokinproduktion einen Verbindungsfaktor zwischen Vitamin D und Bakterieller Vaginose dar. Da unter Schwangeren mit Bakterieller Vaginose die zervikale Konzentration an proinflammatorischen Zytokinen größer ist als bei gesunden Frauen spielt auch hier Vitamin D mit seinen bekannten Effekten auf die Zytokinproduktion, eine Rolle (101).

Um den Zusammenhang von Vitamin D und Bakterieller Vaginose zu bekräftigen, bedarf es allerdings noch zahlreicher weiterer Studien.

3.4 Primärer Kaiserschnitt

Kürzlich veröffentlichte Daten deuten auf eine Assoziation zwischen Vitamin D Mangel und einem erhöhten Risiko einer Geburt per Kaiserschnitt, hin. Im Jahr 2009 betrug die Rate an durchgeführten Kaiserschnitten in den USA 30,2%, im Vergleich zu 5% im Jahr 1970 (103). Bekannte Gründe dieser Zunahme in den Industrieländern inkludieren Dystokie (gestörter Geburtsverlauf) und fehlender Geburtsfortschritt. Neuen Erkenntnissen nach spielt der mütterliche Kalzium Status und somit auch der Vitamin D Status eine Rolle.

In der Studie von Merewood et al. (103) konnte eine umgekehrte Assoziation bezüglich dem Vorgehen eines Kaiserschnitts und den 25(OH)D Spiegel gezeigt werden. Man fand heraus, dass 28% aller Studien- teilnehmenden Frauen, mit 25(OH)D Spiegel $<37,5\text{nmol/L}$ eine Entbindung per Kaiserschnitt zeigten. Im Vergleich dazu waren es unter Frauen mit 25(OH)D Spiegel $\geq 37,5\text{nmol/L}$ nur 14%. Unter Berücksichtigung von Rasse, Alter, Bildungsstand, Versicherungsstatus und Alkoholgenuss, zeigten Frauen mit einem 25(OH)D Spiegel $<37,5\text{nmol/L}$ eine 4-fach höhere Chance eine Sektion zu haben, als Schwangere mit 25(OH)D Spiegel $\geq 37,5\text{nmol/L}$. Kaukasische sowie nicht-lateinamerikanische Frauen, in Amerika geborene und Alkohol trinkende Frauen, zeigten häufiger eine Entbindung per Kaiserschnitt als schwarze oder hispanische Frauen. 38% der nicht-hispanischen Frauen unterzogen sich einem primären Kaiserschnitt. Im

Vergleich dazu waren es bei den nicht-hispanischen-schwarzen Frauen 14% und bei den hispanischen Schwangeren 15%.

Konträr zu dieser Studie konnten Brunvand et al. (104) keine Assoziation zwischen einem Vitamin D Mangel zum Zeitpunkt der Entbindung und einem Geburtshindernis, bei indischen Frauen, herstellen.

Weitere Studien sind notwendig um zu beweisen, dass suffiziente 25(OH)D Spiegel zur Verminderung des Risikos einer primären Kaiserschnittentbindung beitragen.

3.5 Vitamin D Status und Mangelzustände unter Frauen verschiedener Nationen

Vitamin D Mangel ist, besonders während der Schwangerschaft, eine weltweite Epidemie. Studien berichten über Prävalenzen, welche sich zwischen 18 bis 84%, abhängig vom jeweiligen Land und auch Kleidungsgewohnheiten, bewegen (17). Der Vitamin D Status ist in verschiedenen Ländern und Kontinenten wie Europa, Mittlerer Osten, Asien, Amerika und Australien sehr unterschiedlich. Dies lässt sich auf unterschiedliche Intensität der Sonnenbestrahlung, nahrungsbedingte Aufnahme an Vitamin D sowie den Gebrauch von Vitamin D Nahrungsergänzungsmitteln, zurückführen.

In diesem Kapitel soll ein Überblick über den Vitamin D Status unterschiedlicher weltweiter Regionen geschaffen werden.

3.5.1 Vitamin D Status in Europa

Der Vitamin D Status variiert sehr stark in verschiedenen europäischen Ländern. Auch das Alter spielt eine entscheidende Rolle. Vitamin D Mangelzustände zeigen unter Erwachsenen eine Prävalenz von 2-30% (105).

In den skandinavischen Ländern Norwegen und Schweden, ist die Prävalenz eines Vitamin D Mangels eher gering. In Finnland wurde in den Wintermonaten bei 26% der Frauen ein Vitamin D Mangel beobachtet (105).

Bei 16,7% der irischen schwangeren Frauen konnte im ersten Trimester während der saisonalen Periode von April bis September und bei 30,4% während der dunklen Periode zwischen Oktober und März ein Vitamin D Mangel festgestellt werden. Eine Vitamin D Insuffizienz hingegen bei 41,7% der Frauen in der hellen saisonalen Periode und bei 60,9% der Schwangeren während der dunklen Jahreszeit (106).

In einer französischen Studie an erwachsenen Männern und Frauen zwischen 35 und 65 Jahren konnte eine durchschnittliche 25(OH)D Konzentration von 43nmol/L im Norden und 94nmol/L im Süd-Westen des Landes festgestellt werden. In dieser Studie war die Korrelation zwischen 25(OH)D Spiegel und Breitendgrad negativ, wie erwartet (107).

Bei einer Studie in Griechenland an Müttern und ihren Neugeborenen zeigten die Mütter durchschnittliche 25(OH)D Konzentrationen von 27nmol/L in den Wintermonaten und 32nmol/L in den Sommermonaten. Es ist zu erwähnen, dass diese Frauen keine Vitamin D Supplementierung erhielten (108). In einer Studie von Challa et al. (109) an Jugendlichen 15-18 Jährigen betrug die Vitamin D Mangel Prävalenz 47% im Winter und weniger als 14% im Sommer. Auch Nicolaidou et al. (110) zeigten in ihrer Studie an schwangeren Frauen in Athen, dass 20% der gesunden, entbindenden Frauen einen Vitamin D Mangel aufwiesen [25(OH)D<25nmol/L].

Im Jahr 2009 wurde eine Studie von Yu et al. (39) publiziert, in welcher 25(OH)D Konzentrationen von schwangeren Frauen unterschiedlicher Nationalität und Herkunft, lebend in London, untersucht wurden. Während der 26. bis 27. SSW wurden bei Frauen unterschiedlicher Herkunft, teilweise sogar extrem verschiedene 25(OH)D Werte gemessen. 47% der indischen Asiatinnen, 64% der aus dem mittleren Osten stammenden, 58% der Schwarzafrikaner und hingegen nur 13% der Kaukasier wiesen einen Vitamin D Mangel [25(OH)D<25nmol/L] auf. Vitamin D insuffizient [25(OH)D von 25-50nmol/L] waren 51% der indischen Asiatinnen, 33% der Frauen aus dem mittleren Osten, 36% der Schwarzafrikaner sowie 60% der Kaukasier. Man kann an dieser Studie gut erkennen, dass entscheidende Unterschiede zwischen Frauen unterschiedlicher Nationalität

bezüglich des 25(OH)D Spiegels vorliegen, obwohl alle zum Zeitpunkt der Untersuchungen in London sesshaft waren.

In einer österreichischen Studie von Koenig et al. (111) betrug die durchschnittliche Serumkonzentration des 25(OH)D für die gesamte Studienpopulation $11,0 \pm 7,5 \text{ nmol/L}$ mit einer klaren Abweichung dieses Durchschnitts unter schwangeren Frauen ($n=231$), mit einer mittleren 25(OH)D Konzentration von $17,0 \pm 33,1 \text{ nmol/L}$.

Wie man aus diesen Studien erkennen kann ist ein Vitamin D Mangel häufiger in südeuropäischen Ländern, als in Nordeuropa wie Skandinavien zu finden. Die unterschiedlichen Definitionen eines Vitamin D Mangels und einer Insuffizienz erschweren den direkten Vergleich mancher Studienergebnisse. Dieser Unterschied zwischen Nord- und Südeuropa lässt sich möglicherweise anhand der Vitamin D Supplementierung erklären. In nordeuropäischen Ländern ist der Gebrauch von Lebertran und anderen Vitamin D Supplementierungen weit verbreitet. In Norwegen werden teilweise bis zu 396IU/Tag (105) an Vitamin D aufgenommen. Weiters haben Nordeuropäer ein sonnensuchendes Verhalten kombiniert mit ihrer hellen Hautfarbe, während Südeuropäer häufiger den Schatten suchen und eine stärker pigmentierte Haut aufweisen, welche in Folge weniger Vitamin D produziert (105), (107).

Risikogruppen sind vor allem ältere Menschen, Erwachsene und nicht-westliche Immigranten. Abhängig von den empfohlenen 25(OH)D Spiegel zwischen 50 und 75nmol/L kann man sagen, dass der Prozentsatz an Vitamin D Mangelzuständen in den meisten europäischen Ländern hoch bis sehr hoch ist.

Land/Stadt	Breitengrad	Studienteilnehmer	Studie/Ref.
Finnland	60°N-70°N	Erwachsene Frauen und Männer	(105)
Irland	54°N-55°N	Schwangere Frauen	(106)
Frankreich(Nord/Süd)	51°N-43°N	Männer und Frauen (35-65Jahre)	(105)
Griechenland/Athen	37,5°N	Schwangere und Neugeborene; Jugendliche	(109) (108) (110)
England/London	51,5°N	Schwangere Immigranten und Kaukasier	(39)
Österreich	46°N-49°N	Verschiedene Populationsgruppen inkl. Schwangere	(111)

Tabelle 15: Studien europäischer Länder und Städte

3.5.2 Vitamin D Status in Ländern des Mittleren Ostens und Afrika

Trotz ausreichendem Sonnenschein registrieren der mittlere Osten (15°-36°N) und Afrika (35°S-37°N) die höchsten Raten an Rachitis weltweit (107). Dies lässt sich anhand der Tatsachen erklären, dass aufgrund kultureller Praktiken eine geringere Sonnenexposition vorhanden ist und Kinder länger gestillt werden, allerdings im mittleren Osten keine Vitamin D Supplementierung erfolgt. In afrikanischen Ländern kann man die dunkle Hautfarbe, Kalzium- und Vitamin D Mangel als Ursache betrachten. Beide Regionen weisen eine hohe Prävalenz an Hypovitaminose D auf. Auch hier zeigt der Vitamin D Status eine starke Beziehung mit dem Lebensstil, besonders bezüglich Kleidung. Der Vitamin D Status war bei Frauen, welche sich im westlichen Stil kleideten, um einiges besser als bei traditionell verschleierten Frauen in Studien aus der Türkei, Jordanien und dem Libanon (105).

In einer Studie von Grover et al. (112) an verschleierten und dunkelhäutigen Schwangeren konnte gezeigt werden, dass der mittlere 25(OH)D Spiegel bei 14nmol/L lag. 80% der Frauen wiesen einen Vitamin D Spiegel <22,5nmol/L auf. Somit wird deutlich, dass verschleierte Frauen, ob ganz oder teilweise verhüllt ein extrem hohes Risiko aufweisen einen Vitamin D Mangel zu erleiden.

Eine große Anzahl jugendlicher Mädchen im Iran und in Saudi-Arabien weisen 25(OH)D Spiegel $<25\text{nmol/L}$ auf. Im Iran sind es mehr als 70% und in Saudi-Arabien 80% (107). In einer Studie an iranischen Müttern und Neugeborenen wurde demonstriert, dass trotz sonnigem Klimas im Iran, 80% der studienteilnehmenden Frauen Vitamin D Werte vereinbar mit einem Vitamin D Mangelzustand [$25(\text{OH})\text{D} <25\text{nmol/L}$] aufwiesen (113). Diese hohe Prävalenz einer Hypovitaminose deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie an libanesischen Frauen. In der libanesischen Studie wurden eine inadäquate Vitamin D Einnahme, die städtische Unterkunft, verschleierte Kleidung sowie hohe Gebärfähigkeit, als unabhängige Prädiktoren einer Hypovitaminose dargestellt (114). Dass der Kleidung eine wichtige Rolle zuteilwird zeigt auch eine Studie aus Kuwait. Verschleierte Frauen wiesen signifikant niedrigere 25(OH)D Konzentrationen auf, als nicht verschleierte Frauen (115). Eine weitere kuwaitische Studie (116) an 128 Mutter-Kind Paaren des Al-Adan Krankenhauses und 86 Paaren aus einem anderem Krankenhaus ergab bei 40% aller Mütter einen Vitamin D Mangel. Die Durchschnittswerte lagen bei $33,25\text{nmol/L}$ im ersten und 44nmol/L im zweiten Krankenhaus.

Man nimmt daher an, dass die hohe Prävalenz eines Vitamin D Mangels unter iranischen Frauen aus der niedrigen Vitamin D Einnahme und einer Kombination von kulturellen Faktoren, welche wiederum einen Mangel an Sonnenexposition mit sich bringen, sowie einer schwachen sozialen Klasse, resultiert (113).

In zwei jüngeren iranischen Studien konnten ähnliche Resultate hervorgebracht werden. Maghbooli et al. (117) untersuchten 552 schwangere Frauen kommend aus dem Krankenhaus in Teheran. Die Prävalenz eines Vitamin D Mangels ($<35\text{nmol/L}$) betrug 66,8%, während sie sich im Nabelschnurblut sogar auf 93,3% belief. Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen mütterlichem- und Nabelschnurblut gefunden werden. Die durchschnittliche 25(OH)D Konzentration der Mütter betrug $27,8 \pm 21,71\text{nmol/L}$, während nur 3,4% der Schwangeren 25(OH)D Blutspiegel $>80\text{nmol/L}$ aufwiesen.

Kazemi et al. (118) führten ihre Studie an 67 schwangeren Frauen aus Zanjan, eine Provinz westlich von Teheran durch. 25(OH)D Spiegel $<25\text{nmol/L}$ wurden als Vitamin D Mangel definiert. Die Resultate waren ähnlich der vorigen Studie. Die

durchschnittliche 25(OH)D Konzentration lag bei $19,4 \pm 3,9$ nmol/L und bei $16,7 \pm 2,9$ nmol/L im Nabelschnurblut. Eine Hypovitaminose wurde bei 86% aller Frauen während der Wintermonate und bei 46% der Mütter während der Sommermonate festgestellt. Es konnte eine positive Korrelation zwischen mütterlichem- und Nabelschnurblut gefunden werden.

Auch unter pakistanischen Frauen ist der Vitamin D Mangel weit verbreitet. Dies kann anhand zweier Studien an pakistanischen Frauen belegt werden. Brunvand et al. (119) zeigten in ihrer Studie an schwangeren Frauen aus einer niedrigeren sozialen Schicht, kommend aus Karachi, dass 71% aller Teilnehmerinnen einen marginalen oder niedrigen Vitamin D Status aufwiesen, welcher als 25(OH)D <30 nmol/L definiert wurde. Allerdings war ein Vitamin D Mangel unter Frauen mit Geburtshindernis nicht weiter verbreitet als in der Gruppe normalgebärender Frauen.

In einer anderen Studie an pakistanischen Frauen von Atiq et al. (120) wurden ähnliche Resultate beobachtet. Insgesamt nahmen 71 Frauen, im Alter von $26,62 \pm 4,37$ Jahren, an dieser Studie teil. Die durchschnittliche Serum Konzentration des 25(OH)D betrug $36,7 \pm 32,4$ nmol/L während 48% (34 Frauen) 25(OH)D Spiegel <25 nmol/L aufwiesen. Diese durchschnittliche 25(OH)D Konzentration konnte nicht signifikant, mit dem mütterlichen Alter oder der Parität, in Relation gesetzt werden. Allerdings zeigten ungebildete Mütter, Frauen niedrigerer sozioökonomischer Klasse und lebend in Lehmhäusern, signifikant höhere 25(OH)D Konzentrationen. Dies lässt sich wahrscheinlich auf die Tatsache zurückführen, dass Frauen mit niedrigerem sozioökonomischem Status sich häufiger im Freien aufhalten und somit mehr Sonnenbestrahlung ausgesetzt sind.

Aus einer bereits älteren Studie aus Saudi-Arabien (121) an schwangeren Frauen ging hervor, dass ein Vitamin D Mangel, zum Zeitpunkt der Geburt, trotz dieses sonnenreichen Landes, signifikant häufig unter saudi-arabischen Frauen vorkommt. Bei 11 von 119 mütterlichen Blutproben betrug die 25(OH)D Konzentration weniger als 7,5 nmol/L und war daher nicht nachweisbar. Bei 19 Müttern war die 25(OH) Konzentration extrem niedrig, das heißt <10 nmol/L. Im Gegensatz zu der früher erwähnten pakistanischen Studie konnten Serenius et al. (121) höhere 25(OH)D Konzentrationen bei Müttern mit höherem

sozioökonomischen Status nachweisen verglichen mit Frauen mittlerer oder niedriger Gesellschaftsschichten. Wie in sehr vielen Ländern des mittleren Ostens spielen bei saudi-arabischen Frauen in Bezug auf das Thema Vitamin D Mangel, der Kleidungsstil mit dunklen Schleiern sowie schlecht belichtete Unterkünfte eine vordergründige Rolle.

Eine Studie (122) an 261 tunesischen Frauen und 128 Männern im Alter zwischen 20-60 Jahren zeigte eine vergleichbare Frequenz an Vitamin D Mangel in Tunesien (47,6%) mit südeuropäischen Ländern. Diese Ähnlichkeit mit Südeuropa und nicht mit dem mittleren Osten lässt sich anhand der Kleidungsgewohnheiten erklären. Beispielsweise tragen Frauen in Tunesien einen weißen Schleier, welcher den Kopf bedeckt. Das Gesicht und die Hände sind allerdings frei, also nicht verschleiert. In dieser Studie waren 68,9% der Frauen mit Vitamin D Mangel Mehrgebärende. Die durchschnittliche Vitamin D Konzentration betrug bei verschleierten Frauen 35,07nmol/L und bei nicht verschleierten 42,5nmol/L. Eine Hypovitaminose D konnte bei 70,5% der verschleierten Frauen und 48,9% der nicht verschleierten Frauen gefunden werden.

In Vergleichsstudien (123), (124) an Beduininnen und Jüdinnen ging hervor, dass Beduininnen niedrigere 25(OH)D Spiegel aufwiesen als ihre Vergleichsgruppen. In einer dieser Studien betrug die durchschnittliche 25(OH)D Konzentration unter Jüdinnen, 82nmol/L im Vergleich zu 37,75nmol/L unter den schwangeren Beduininnen (123). Diese Unterschiede könnten auf die traditionelle Kleidung der Beduininnen, welche die Sonnenexposition verringert, zurückzuführen sein. Auch Mangelernährung könnte eine Rolle spielen, da Beduininnen keine Margarine zu sich nehmen, welche in Israel mit Vitamin D₂ angereichert wird.

Oonofua et al. (125) führten Studien an nigerianischen Schwangeren durch. Überraschenderweise war unter schwangeren Nigerianerinnen die 25(OH)D Konzentration relativ hoch, abhängig vom Tragen einer Parda (Form der islamischen Verschleierung) oder nicht. Frauen mit Parda wiesen 25(OH)D Konzentrationen von 37-64nmol/L auf, während bei Schwangeren ohne Parda Werte zwischen 68-150nmol/L gemessen wurden.

Land/Stadt	Breitengrad	Studienteilnehmer	Studie/Ref.
Iran/Teheran/Zanjan	35°N-39°N	Schwangere(teilweise verschleiert) und Neugeborene	(113) (117) (118)
Kuwait	28°N-30°N	Schwangere(teilweise verschleiert) und Neugeborene	(115) (116)
Pakistan/Karachi	25°N	Schwangere(teilweise verschleiert)und Neugeborene	(119) (120)
Saudi-Arabien	16°N-31°N	Schwangere Frauen(teilweise verschleiert) und Neugeborene	(107) (121)
Tunesien/Ariana	31°N-37°N	Männer und Frauen(teilweise verschleiert)	(122)
Libanon	33°N-34°N	Männer und Frauen(teilweise verschleiert)	(114)
Nigeria	4°N-13°N	Schwangere Frauen(teilweise verschleiert) und Neugeborene	(125)

Tabelle 16: Studien des Mittleren Ostens und Afrika

3.5.3 Vitamin D Status asiatischer Länder

In vielen asiatischen Ländern ist Vitamin D Mangel ein vorherrschendes Problem. Etliche Erhebungen in Indien zeigen schlechte bis moderate Vitamin D Konzentrationen, unerwartet niedrig für diese Breitengrade, so nahe am Äquator gelegen. Ein möglicher Grund dürfte die Hautpigmentierung sein, ebenso ist die Vitamin D Einnahme in Indien sehr niedrig (105). Es wurde in den letzten Jahren gezeigt, dass die Prävalenz eines Vitamin D Mangels schwangerer indischer Frauen bei 84% liegt (126).

Sachan et al. (127) belegten in ihrer Studie an nordindischen schwangeren Frauen, das Problem Vitamin D Mangel. 25(OH)D Konzentrationen <25nmol/L wurden bei 42,8% der teilnehmenden Frauen gefunden, während 66,7% Werte >37,5nmol/L aufwiesen. Die durchschnittliche 25(OH)D Konzentration unterschied sich zwischen städtischen und ländlichen Frauen, entgegen aller Erwartungen, kaum.

In einer weiteren indischen Studie (128) ländlicher, jugendlicher Mädchen und schwangerer Frauen konnte ebenfalls eine hohe Vitamin D Mangel Prävalenz

festgestellt werden. Die Definition eines Vitamin D Mangels lag bei 25(OH)D Konzentrationen $<50\text{nmol/L}$. Unter dieser Voraussetzung waren 88,6% der Jugendlichen und 74% der Schwangeren, Vitamin D defizient. Die durchschnittliche 25(OH)D Konzentration betrug bei den Mädchen und Frauen $55,5\pm 19,8\text{nmol/L}$ in den Sommermonaten und $27,3\pm 12,3\text{nmol/L}$ in den Wintermonaten. Saisonale Variationen der 25(OH)D Konzentrationen zeigen am 26°N Breitengrad Signifikanz.

Diese Ergebnisse decken sich mit den Resultaten aus einer Studie von Farrant et al. (129) an schwangeren Frauen. 66% dieser Studienteilnehmerinnen zeigten einen Vitamin D Mangel [$25(\text{OH})\text{D}<50\text{nmol/L}$] und 31% wiesen Werte $<28\text{nmol/L}$ auf. Ebenso konnten saisonale Unterschiede den 25(OH)D Spiegel betreffend verzeichnet werden.

Zu den betroffenen asiatischen Ländern gehört auch China. Eine Studie von Woo et al. (130) an jungen Frauen im gebärfähigen Alter, lebend in Beijing (im Norden Chinas) und in Hong Kong (im Süden Chinas) zeigte interessante Ergebnisse. Die allgemeine, durchschnittliche 25(OH)D Serumkonzentration der Frauen beider Städte betrug 32nmol/L . Insgesamt zeigten 29% der Frauen 25(OH)D Konzentrationen $<25\text{nmol/L}$, vereinbar mit einem Vitamin D Mangel, während über 90% Werte $<50\text{nmol/L}$, vereinbar mit einer Vitamin D Insuffizienz, aufwiesen. Frauen in Beijing zeigten niedrigere 25(OH)D Konzentrationen und höhere Raten an schwerem Mangel und Insuffizienz als ihre Kolleginnen in Hong Kong. Die Gründe für diesen allgemeinen Vitamin D Mangel sind nicht eindeutig geklärt. Vor allem in Hong Kong sind die Gründe dieser erhobenen Daten nicht offensichtlich. Meidung der Sonne aufgrund kosmetischer Belange, Schichtarbeit oder wenig Zeit im Freien, wären mögliche Ursachen dafür. Andere mögliche Ursachen stellen Umweltverschmutzung und Beschaffenheit der Wolkendecke dar.

Einen besseren Vitamin D Status können Malaysia und Japan vorweisen (105). In Japan zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen der 25(OH)D Konzentration und dem relativ hohen Fischkonsum. In der Studie von Nakamura et al. (131) an jungen Japanerinnen im Alter von 19-29 Jahren zeigten sich mittlere 25(OH)D Konzentrationen von $34\pm 11\text{nmol/L}$. 42% aller jungen Frauen wiesen 25(OH)D Werte $<25\text{nmol/L}$ auf.

Land/Stadt	Breitengrad	Studienteilnehmer	Ref.
Nord-Indien/Barabanki	26,8°N	Ländliche jugendliche Mädchen und Schwangere Frauen	(128)
Nord-Indien/Lucknow	26,8°N	Schwangere Frauen und ihre Neugeborenen	(127)
Indien/Mysore	12,3°N	Schwangere Frauen	(129)
Beijing	39°N	Junge Mädchen im gebärfähigen Alter	(130)
Hong Kong	22°N	Junge Mädchen im gebärfähigen Alter	(130)
Japan	45°N-20°N	Junge Japanerinnen	(131)

Tabelle 17: Studien aus asiatischen Ländern

3.5.4 Vitamin D Status in Amerika und Kanada

Wie in Europa und allen anderen Kontinenten der Erde, sollte auch in Amerika der Vitamin D Status nicht außer Acht gelassen werden. Eine Auswertung aus den Jahren 1988-1994 zeigt, dass ein Vitamin D Mangel, definiert als 25(OH)D \leq 37,5nmol/L bei 42% der schwarzen Frauen im gebärfähigen Alter und nur bei 4% der weißen Frauen, sesshaft in den Vereinigten Staaten, vorkommt (132).

Ginde et al. (57) führten eine Studie an schwangeren und nicht schwangeren Amerikanerinnen im Alter von 13-44 Jahren durch. Die durchschnittliche Serum 25(OH)D Konzentration unter allen US-amerikanischen Frauen im Alter zwischen 13 und 44 Jahren betrug 59nmol/l. Die 25(OH)D Blutspiegel waren unter schwangeren Frauen höher (65nmol/L) als unter nicht Schwangeren (59nmol/L). Das größte Ausmaß der Assoziation wurde zwischen Rasse/Ethnizität und den 25(OH)D Spiegel beobachtet. Nicht lateinamerikanische weiße Frauen zeigten wesentlich höhere 25(OH)D Spiegel als rassische Minderheiten bei beiden, schwangeren und nicht schwangeren Gruppen. Es wurde herausgefunden, dass lateinamerikanische Frauen die gleiche Prävalenz, 25(OH)D < 75nmol/L, wie nicht lateinamerikanische schwarze Frauen, aufweisen.

Weißer und schwarzer schwangere Frauen wurden auch in einer Studie von Bodnar et al. (133) untersucht. Die in der 4. bis 21. SSW bzw. am Beginn, abgenommenen 25(OH)D Blutkonzentrationen waren unter weißen Frauen signifikant höher als unter Schwarzen. Zum Zeitpunkt der 4. bis 21. SSW zeigte der Großteil schwarzer Frauen eine Vitamin D Defizienz bzw. Insuffizienz,

während bei den weißen Frauen keine in dieser Zeit eine Form des Vitamin D Mangels aufwies. Kurz vor der Geburt konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen verzeichnet werden. Auch die 25(OH)D Konzentrationen des Nabelschnurblutes waren bei weißen Frauen signifikant höher als bei Schwarzen. Beide Gruppen zeigten jedoch die höchsten mütterlichen 25(OH)D Konzentrationen in den Sommermonaten und die niedrigsten im Winter und Frühjahr. Vitamin D Insuffizienz ist trotz wachsender Aufmerksamkeit auf einen adäquaten Vitamin D Status im Vormarsch und stellt ein wachsendes Problem in den USA dar.

Vitamin D Mangel unter kanadischen Mutter-Kind Paaren stellt ein persistierendes Problem, trotz empfohlener und zugänglicher Vitamin D Supplementierungen, dar (134). Aus den vorliegenden Daten geht hervor, dass speziell während der Wintermonate und in Abhängigkeit der ethnischen Herkunft auch eine große Population in Kanada von niedrigen Vitamin D Konzentrationen betroffen ist (107).

Eine Studie (135) an jungen Frauen (18-35Jahre) in Toronto fand heraus, dass in den Wintermonaten 21% der weißen, 32% der nicht-weißen und 25% der schwarzen Frauen 25(OH)D Konzentrationen $<40\text{nmol/L}$ aufwiesen. Diese saisonalen Unterschiede die 25(OH)D Konzentration betreffend konnte auch in anderen kanadischen Studien gefunden werden.

In einer kanadischen Studie (136) an schwangeren Frauen verschiedener Gruppen (Inuit, Kaukasier und Einheimische) konnte gezeigt werden, dass kaukasische Frauen höhere 25(OH)D Durchschnittskonzentrationen ($59,8\pm 29,4\text{nmol/L}$) als Inuit ($48,8\pm 14,2\text{nmol/L}$) und einheimische Indianerinnen ($52,1\pm 25,9\text{nmol/L}$) aufwiesen. 6% der Mütter, vorwiegend Einheimische zeigten 25(OH)D Konzentrationen $<30\text{nmol/L}$. Dies lässt sich möglicherweise auf Unterschiede bezüglich der Vitamin D Supplementierung zurückführen. Kaukasische Mütter wiesen die höchste Vitamin D Einnahme auf, gefolgt von Einheimischen und Inuit.

Land/Stadt	Breitengrad	Studienteilnehmer	Ref.
USA	83°N-56°S	Schwangere und nicht schwangere Frauen im gebärfähigen Alter	(57)
USA/Pittsburgh	40°N	Schwarze und weiße schwangere Frauen	(133)
Kanada	42°N-83°N	Nordkanadische Mütter und ihre Neugeborenen	(136)
Kanada/Toronto	43°N	Junge Frauen	(135)

Tabelle 18: Studien der Länder Amerika und Kanada

3.5.5 Vitamin D Status in Australien und Martinique

In einigen Untersuchungen geht hervor, dass niedrige Vitamin D Spiegel bei einem signifikanten Anteil der australischen Population vorherrschend sind. Wie in anderen Ländern, zählen auch in Australien ältere Menschen, sowie bestimmte ethnische Gemeinschaften, speziell Asiaten, zur Risikogruppe einen Vitamin D Mangel zu erleiden.

Eine Studie (137) im südöstlichen Teil von Sydney an schwangeren Frauen vor der 28. SSW und deren Neugeborenen, ergab einen Vitamin D Mangel, das heißt 25(OH)D <25nmol/L, bei 15% der Frauen und 11% ihrer Neugeborenen. Die mittlere 25(OH)D Konzentration unter Müttern betrug 52nmol/L. 33% der Mütter zeigten eine Vitamin D Insuffizienz. Die 25(OH)D Konzentrationen variierten abhängig von der Jahreszeit und waren in den Wintermonaten sowie Anfang Frühjahr am geringsten. Faktoren, welche mit mütterlichem Vitamin D Mangel assoziiert wurden, sind mütterlicher Geburtsort außerhalb Australiens, dunkler Hauttyp, Verschleierung und jüngeres Alter der Mutter.

Obwohl Australien als sehr sonniges Land bekannt ist, ist die Prävalenz eines Vitamin D Mangels doch relativ hoch. Auch hier spielen Kleidungsstil, Ernährung, und vor allem der Sonnenschutz aufgrund der Angst vor Hautkrebs eine tragende Rolle.

Mbou et al. (138) zeigten in ihrer Studie aus Martinique, einer karibischen Insel, an 62 Frauen zum Zeitpunkt der Entbindung, dass in dieser Region keine systematische Vitamin D Supplementierung notwendig ist. 16% der Frauen

erhielten Vitamin D Supplementierungen während der Schwangerschaft. 84% der Frauen gaben an, nie der Sonne ausgesetzt zu sein.

Bei der Entbindung, betrug die durchschnittliche 25(OH)D Konzentration bei den Müttern, $81,5 \pm 26,75 \text{ nmol/L}$. Es konnten keine Werte $< 32,5 \text{ nmol/L}$ gefunden werden.

Land/Stadt	Breitengrad	Studienteilnehmer	Ref.
Australien/Sydney	40°S	Schwangere Frauen und ihre Neugeborenen	(137)
Martinique	14°N	Schwangere Frauen	(138)

Tabelle 19: Studien Australien und Martinique

Wie aus diesem Kapitel hervorgeht, ist Vitamin D Mangel ein weltweit verbreitetes Problem. Trotz sonniger Lage vieler Länder, kann man auch dort häufig Mangelzustände finden. Da in vielen Nationen körperbedeckende Kleidungsgewohnheiten herrschen, meist aufgrund religiöser und kultureller Hintergründe, stellt diese, einen Risikofaktor bezüglich niedriger Vitamin D Konzentrationen dar. Aufgrund der weltweiten Emigration und Immigration, sind auch viele Länder betroffen, welche grundsätzlich eine gute Vitamin D Versorgung aufweisen. Es ist daher von großer Notwendigkeit, allgemeine Richtlinien und Empfehlungen bezüglich einer Vitamin D Supplementierung zu verbessern und zu fördern.

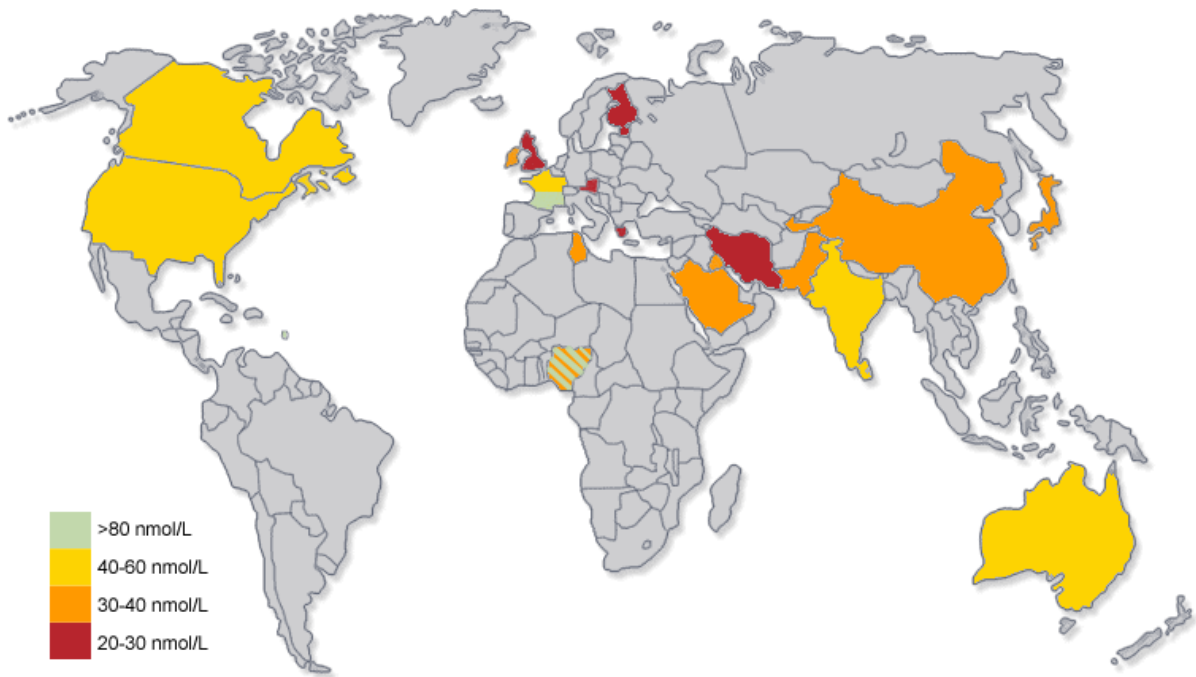


Abbildung 16: Durchschnittliche Vitamin D Konzentrationen verschiedener Nationen (139)

4 Diskussion

In den letzten Jahren hat das Interesse an Vitamin D in medizinischen Fachkreisen sowie auch in den Medien wieder stark zugenommen. Besonderes Augenmerk wurde in dieser Hinsicht auf bestehende Assoziationen zwischen Schwangerschaft und Vitamin D Status gelegt. Dies scheint aufgrund der Tatsache vieler möglicher Erkrankungen und Komplikationen aufgrund eines mangelnden Vitamin D Spiegels von enormer Wichtigkeit.

Aus zahlreichen Studien geht klar hervor, dass Vitamin D Mangel ein weltweites Problem darstellt. Vor allem unter schwangeren Frauen stellt die erhöhte Prävalenz des Vitamin D Mangels ein ernstzunehmendes Thema dar, da erniedrigte Vitamin D Konzentrationen während einer Schwangerschaft schwerwiegende Komplikationen nach sich ziehen können, von welchen sowohl die Mutter als auch ihre Neugeborenen betroffen sind. Der Zusammenhang von Vitamin D Status und Gestationsdiabetes sowie Präeklampsie konnte in etlichen Studien deutlich gemacht werden. Es konnte gezeigt werden, dass niedrige Vitamin D Spiegel mit einem erhöhten Krankheitsrisiko, bezogen auf GDM und Präeklampsie, verbunden sind.

In einer Studie von Zhang et al. (77) zeigten Frauen mit späterer Entwicklung eines Gestationsdiabetes im Durchschnitt um 20% niedrigere 25(OH)D Spiegel als gesunde schwangere Frauen. Von all den Betroffenen hatten circa 33% 25(OH)D Blutkonzentrationen vereinbar mit einem Vitamin D Mangel (<50nmol/L). Maghbooli et al. (78) fanden heraus, dass Frauen mit Gestationsdiabetes einen höheren BMI, höhere Nüchternblutzuckerwerte und Nüchterninsulinwerte, sowie einen signifikant höheren HOMA-Index aufwiesen als gesunde Mütter. Diese Erkenntnis deckt sich mit Studienergebnissen von Smirnakis et al. (78) In beinahe allen untersuchten Studien zeigten Frauen mit Adipositas, höherem Durchschnittsalter und bestimmter ethnischer Herkunft (z.B. Asiatinnen) ein erhöhtes Risiko einen GDM zu erleiden.

Auch das Krankheitsbild der Präeklampsie wurde mit erniedrigten mütterlichen Vitamin D Konzentrationen in Zusammenhang gebracht. Dies konnte auch durch einige Studienergebnisse belegt werden. So konnten Vitamin D Spiegel <50nmol/L mit einer 4-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit, eine Präeklampsie zu entwickeln, in Verbindung gebracht werden (98). Im Vergleich dazu hatten Frauen in einer Studie von Bodnar et al. (101), mit 25(OH)D Werten <37,5nmol/L eine 5-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit an einer Präeklampsie zu erkranken. Erniedrigte Gesamt-25(OH)D Spiegel konnten auch bei Studienteilnehmerinnen von Robinson et al. (99) nachgewiesen werden, welche in weiterer Folge eine schwerwiegende Präeklampsie entwickelten. Mütter mit vorschwangerschaftlich erhöhtem BMI wiesen ein besonderes Risiko auf, an einer Präeklampsie zu erkranken.

Da beide Schwangerschaftserkrankungen mit einem erhöhten Komplikationsrisiko für Mutter und Kind einher gehen, sollten auch in Zukunft wissenschaftliche Untersuchungen und Forschungen, bezüglich dieses Themas, betrieben werden, um möglicherweise noch unbekannte Vitamin D Effekte und Mechanismen zu erkennen und zu verstehen.

Aus dieser Arbeit geht klar hervor, dass Vitamin D Mangel ein globales Problem mit weitreichenden Folgen darstellt. In nahezu allen untersuchten Studien verschiedener Nationen konnten leichte bis schwere Vitamin D Mangelzustände unter schwangeren Frauen und in Folge dessen ihrer Neugeborenen, aufgezeigt werden.

Interessant ist die Tatsache, dass südeuropäische Länder trotz ihrer sonnigen Lage, höhere Prävalenz-Werte einen Vitamin D Mangel betreffend aufweisen als skandinavische Länder wie Finnland und Norwegen. Dies lässt sich möglicherweise anhand unterschiedlicher Ernährungsgewohnheiten, und Hautpigmentierung erklären. Da aufgrund der verstärkten Pigmentierung der Haut die körpereigene Vitamin D Synthese relativ eingeschränkt ist, weisen Menschen mit dunkler Hautfarbe ein erhöhtes Risiko auf einen Vitamin D Mangel zu erleiden als Weiße.

Auch in Ländern des mittleren Ostens sind Vitamin D Mangelzustände unter schwangeren Frauen weit verbreitet. So konnte in einer iranischen Studie gezeigt werden, dass 80% der Mütter Vitamin D Konzentrationen, vereinbar mit einem gravierenden Vitamin D Mangel [$25(\text{OH})\text{D} < 25\text{nmol/L}$], aufwiesen (113). Auch in Studien anderer Länder des mittleren Ostens konnten ähnliche Resultate verzeichnet werden. Einer der Hauptgründe für solch schlechte Vitamin D Spiegel unter schwangeren Frauen stellt mit großer Wahrscheinlichkeit die Verschleierung aus kulturellen Hintergründen dar. Sowie aus Studien von Grover et al. (112) und Oonofua et al. (125) zu ersehen ist, zeigen schwangere Frauen mit Verschleierung signifikant häufiger insuffiziente Vitamin D Spiegel als nicht verschleierte Frauen. Von Grover et al. (112) untersuchte verschleierte Frauen, wiesen mittlere $25(\text{OH})\text{D}$ Konzentrationen von 14nmol/L auf. In einer anderen Studie von Oonofua et al. (125) zeigten Parda tragende Frauen $25(\text{OH})\text{D}$ Konzentrationen zwischen 37 und 64nmol/L , während unter Schwangeren ohne Parda Werte zwischen 68 - 150nmol/L verzeichnet werden konnten.

Aus diesen Untersuchungen geht somit klar hervor, dass verschleierte Frauen ein extrem hohes Risiko besitzen einen Vitamin D Mangel zu erleiden. Daher sollte hier besonders auf eine gewissenhafte und regelmäßige Prävention geachtet werden, um auch diesen Frauen eine gesunde Schwangerschaft ohne Komplikationen aufgrund einer Hypovitaminose, zu ermöglichen.

Einen wichtigen Punkt dieser Arbeit stellt die Vitamin D Supplementierung dar. Die empfohlenen Referenzwerte sind länderspezifisch unterschiedlich. So werden z.B. in Österreich $5\mu\text{g}$ für schwangere Frauen empfohlen während es in Großbritannien $10\mu\text{g}$ sind. Bis dato konnten keine weltweit einheitlichen Referenzwerte bezüglich

Vitamin D Einnahme erstellt werden. Dies wird auch in Zukunft zu einigen Problemen führen, da aufgrund vieler Einflussfaktoren kein allgemein gültiger Wert angegeben werden kann. Faktoren welche einen bestimmten Einfluss auf den Vitamin D Status ausüben sind unter anderem: Hautfarbe, Breitengrad der Wohnregion, Qualität und Quantität der Sonnenstrahlen, Sonnenexposition, Ernährungsgewohnheiten, Kleidungsstil und Jahreszeit, sowie individuell unterschiedliche, körperliche Eigenschaften. Unter Berücksichtigung all dieser Faktoren müsste für jede Frau ein eigener Vitamin D Supplementierungs-Plan erstellt werden, um alle individuellen Bedürfnisse zu befriedigen. Unabhängig von dieser Tatsache, stellt der optimale suffiziente Vitamin D Status, welcher mit guter Gesundheit einhergeht, bis heute eine nicht exakt definierbare Variable dar. Aus der bestehenden Literatur geht hervor, dass sich suffiziente Vitamin D Konzentrationen zwischen 40-170nmol/L bewegen. Auch hier besteht zukünftig weiterer Forschungsbedarf und es stellt sich die Frage, ob eine allgemeine Vitamin D Supplementierung unter schwangeren Frauen nicht in Betracht gezogen werden sollte. Wie aus verschiedenen Studien ersichtlich ist die, bis dato empfohlene Vitamin D Supplementierungs-Menge meist nicht mit suffizienten Vitamin D Spiegel vereinbar. Auch dies sollte in zukünftigen Studien berücksichtigt werden.

Aufgrund unterschiedlicher Messmethoden und Definitionen eines Vitamin D Mangels, war es nicht immer möglich einen direkten Vergleich zwischen verschiedenen Studien zu erstellen. Es wäre zukünftig von großer Wichtigkeit weltweit einheitliche Definitionen bezüglich eines Vitamin D Mangels sowie einheitliche labortechnische Messmethoden zu erstellen bzw. zu entwickeln. Dadurch könnte ein besserer weltweiter Überblick, Vitamin D Mangelzustände betreffend geschaffen werden und in weiterer Folge gemeinsame Lösungen gefunden werden.

Mit dieser Arbeit sollte gezeigt werden, dass Vitamin D Mangel ein weltweit verbreitetes, ernstzunehmendes Thema darstellt. Man konnte bis dato erkennen, dass Vitamin D sehr viele körpereigene Funktionen und Effekte zu Teil werden. Dies gibt meiner Meinung nach Grund zur Annahme, dass noch einige unerforschte Vitamin D Effekte im Verborgenen liegen. Es ist daher von großer

Wichtigkeit mögliche Rollen und Effekte dieses Vitamins weiter zu erforschen, um Funktionsweisen und Auswirkungen besser verstehen und erklären zu können.

Es bleibt zu hoffen, dass zukünftig bereits vorschwangerschaftlich, sowie während einer Schwangerschaft, mütterliche Vitamin D Konzentrationen aufmerksam beobachtet und berücksichtigt werden, um eine mögliche Notwendigkeit einer Vitamin D Supplementierung zu erkennen und um Vitamin D Mangel bedingte Schwangerschafts-Komplikationen einzudämmen bzw. zu vermeiden.

5 Literaturverzeichnis

1. **D.D. Johnson, C.L. Wagner, T.C. Hulsey, R.B. McNeil, M. Ebeling, B.W. Hollis.** Vitamin D Deficiency and Insufficiency is Common during Pregnancy. *Thieme eJournals*. [Online] 2010. [Zitat vom: 28. 9 2010.] <http://han.meduni-graz.at/han/pubmed/https/www.thieme-connect.com/ejournals/pdf/ajp/doi/10.1055/s-0030-1262505.pdf>.
2. **Löffler, G.** *Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie*. 6. Regensburg : Springer Medizin, 2005. S. 613-614.
3. **F. Horn, I. Moc, N. Schneider, C. Grillhösl, S. Berghold, G. Lindmeier.** *Biochemie des Menschen*. 3. Stuttgart : Thieme, 2005. S. 392-393.
4. **B. W. Hollis, C. L. Wagner.** Nutritional vitamin D status during pregnancy: reasons for concern. *CAMJ*. 2006, 174, S. 1287-1290.
5. **James, W. P.** 22nd Marabou Symposium: the changing faces of vitamin D. *Nutr Rev*. 2008, 66, S. 213-217.
6. <http://wikipedia.org>. *Wikipedia*. [Online] [Zitat vom: 30. Sep. 2010.] http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/5/5d/Ergosterol_structure.svg/200px-Ergosterol_structure.svg.png.
7. <http://wikipedia.org>. *Wikipedia*. [Online] [Zitat vom: 30. Sep. 2010.] <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/5/5f/Ergocalciferol.svg/200px-Ergocalciferol.svg.png>.
8. <http://wikipedia.org>. *Wikipedia*. [Online] [Zitat vom: 1. Okt. 2010.] <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/2/23/7-Dehydrocholesterin.svg/200px-7-Dehydrocholesterin.svg.png> .
9. <http://www.wikipedia.org>. *Wikipedia*. [Online] [Zitat vom: 1. Okt. 2010.] <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/1/15/Cholecalciferol2.svg/200px-Cholecalciferol2.svg.png>.
10. **T. Kulie, A. Groff, J. Redmer, J. Hounshell, S. Schragar.** Vitamin D: Evidence-Based Review. *JABFM*. 2009, 22, S. 698-706.

11. **S. Lewis, R. M. Lucas, J. Halliday, A. L. Ponsonby.** Vitamin D deficiency and pregnancy: From preconception to birth. *Mol. Nutr. Food Res.* 2010, 54, S. 1092-1192.
12. **C. Mathieu, C. Gysemans, A. Giuliatti, R. Bouillon.** Vitamin D and diabetes. *Diabetologia.* 2005, 48, S. 1247-1257.
13. [Online] [Zitat vom: 6. Okt. 2010.]
<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/98/Calcidiol.png>.
14. <http://wikipedia.org>. *Wikipedia.* [Online] [Zitat vom: 6. Okt. 2010.]
<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/8/82/Calcitriol2.svg/200px-Calcitriol2.svg.png>.
15. **D.K. Dror, L.H. Allen.** Vitamin D inadequacy in pregnancy: biology, outcomes, and interventions. *Nutr Rev.* 2010, 68, S. 465-477.
16. **R.M. Lucas, A.L. Ponsonby, J.A. Pasco, R. Morley.** Future health implications of prenatal and early- life vitamin D status. *Nutr Rev.* 2008, 66, S. 710-720.
17. **M.L. Mulligan, S.K. Felton, A.E. Riek, C. Bernal-Mizrachi.** Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *AJOG.* 2010, 202:429.e1-9.
18. <http://fet-ev.eu>. *Fachgesellschaft für Ernährungstherapie und Prävention (FET).* [Online] [Zitat vom: 8. Okt. 2010.] <http://www.fet-ev.eu/Presse/images/XDEKBqlstu239/633721284746250000.png>.
19. **A.S. Dusso, A.J. Brown, E.Slatopolsky.** Vitamin D. *Ajprenal.* 2005, 289, S. F8-F28.
20. **Werber, I.** Untersuchungen zur Struktur und Funktion des Legumain-Gens im Modellsystem Maus. *Uni Freiburg.* [Online] 2003. [Zitat vom: 05. Okt 2010.]
http://www.freidok.uni-freiburg.de/volltexte/1129/pdf/diss_werber.pdf.
21. **R. Bouillon, F.A. Van Assche, H. Van Baelen.** Influence of the vitamin D-binding Protein on the Serum Concentration of 1,25-Dihydroxyvitamin D3. *J.Clin.Invest.* 1981, 67, S. 589-596.

22. <http://www.nature.com>. *Nature.com*. [Online] [Zitat vom: 8. Okt. 2010.] http://www.nature.com/ki/journal/v63/n85s/fig_tab/4493809f1.html .
23. **J.B. Cheng, M.A. Levine, N.H. Bell, D.J. Mangelsdorf, D.W. Russell.** Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004, 101, S. 7711-7715.
24. **J.Braun, H.Renz-Polster S.Krautzing.** *Basislehrbuch Innere Medizin*. s.l. : Elsevier, 3. Auflage 2004.
25. **E. Abe, C. Miyaura, H. Sakagami, M. Takeda, K. Konno, T. Yamasaki et al.** Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981, 78, S. 4990-4994.
26. <http://fet-ev.eu>. *Fachgesellschaft für Ernährungstherapie und Prävention*. [Online] [Zitat vom: 12. Okt. 2010.] <http://www.fet-ev.eu/Presse/images/XDEKBdyxop251/633731541344203488.png>.
27. **D.A. Hullett, M.T. Cantorna, C. Redaelli, J. Humpal-Winter, C.E.Hayes, H.W. Sollinger, H.F. Deluca.** Prolongation of allograft survival by 1,25dihydroxyvitamin D3. *Transplantation*. 1989, 66, S. 824-828.
28. <http://fet-ev.eu>. *Fachgesellschaft für Ernährungstherapie und Prävention*. [Online] [Zitat vom: 13. Okt. 2010.] <http://www.fet-ev.eu/Presse/XDEKBdyxop251.html>.
29. **L.A.Houghton, R. Vieth.** The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr*. 2006, 84, S. 694-697.
30. **M.F. Holick, R.M. Biancuzzo, T.C. Chen, E.K. Klein, A. Young, D. Bibuld et al.** Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008, 93, S. 677-681.
31. **L.A.Armas, B.W. Hollis, R.P. Heaney.** Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004, 89.

32. **C. Franzini, M. Wertli.** Vitamin D- Die weniger bekannten Wirkungen. *swiss medical forum*. [Online] 2009. [Zitat vom: 14.. Okt. 2010.]
http://www.medicalforum.ch/pdf/pdf_d/2009/2009-13/2009-13-097.PDF.
33. **W.B. Grant, M.F.Holick.** Benefits and Requirements of Vitamin D for Optimal Health: A Review. *Altern Med Rev.* 2005, 10, S. 94-111.
34. **Hollick, M.F.** Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 1995, 61, S. 638-645.
35. <http://www.dge.de>. *Deutsche Gesellschaft für Ernährung*. [Online] [Zitat vom: 5. Nov. 2010.]
<http://www.dge.de/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=4&page=12>.
36. <http://www.answers.com/>. *Answers.com*. [Online] [Zitat vom: 6. Nov. 2010.]
<http://www.answers.com/topic/recommended-nutrient-intakes-rni-for-vitamins-fao-2001>.
37. **B.W. Hollis, C.L. Wagner.** Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr.* 2004, 79, S. 717-726.
38. <http://www.iom.edu>. *Institute of Medicine of the National Academies*. [Online] 30. Nov 2010. [Zitat vom: 17. Feb. 2011.]
<http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/DRI-Values.aspx>.
39. **C.K. Yu, L. Sykes, M. Sethi, T. G. Teoh, S. Robinson.** Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009, 70, S. 685-690.
40. **M.K. RoCHAT, M.J. Ege, D. Plabst, J. Steinle, S. Bitter, C. Braun-Fahrländer et al.** Maternal vitamin D intake during pregnancy increases gene expression of ILT3 and ILT4 in cord blood. *Clin Exp Allergy*. 2010, 40, S. 786-794.
41. **Boucher, B.J.** Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorders comprising syndrom "X"? *Br J Nutr.* 1998, 79, S. 315-327.
42. **V., Deutsche Gesellschaft für Nährstoffmedizin und Prävention (DGNP) e.** DocMedicus Vitalstofflexikon. [Online] [Zitat vom: 20.. Okt 2010.]

<http://www.vitalstoff-lexikon.de/index.php?maincatid=168&subcatid=434&mode=showarticle&artid=165&arttitle=Lebensmittel&>.

43. **National Academy of Sciences, Institute of Medicine, Food and Nutrition board.** Dietary References Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. [Online] 2004. [Zitat vom: 22.. Okt 2010.]
<http://iom.edu/Activities/Nutrition/SummaryDRIs/~media/Files/Activity%20Files/Nutrition/DRIs/DRISummaryListing3.ashx>.

44. **Vieth, R.** Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr.* 1999, 69, S. 842-856.

45. **N. A. Cross, L. S. Hillman, S. H. Allen, G. F. Krause, N. E. Vieira.** Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation and postweaning: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr.* 1995, Bd. 61, S. 514-523.

46. **D.D. Bikle, E. Gee, B. Halloran, J.G. Haddad.** Free 1,25-Dihydroxyvitamin D Levels in Serum from Normal Subjects, Pregnant Subjects and Subjects with liver disease. *J Clin Invest.* 1984, 74, S. 1966-1971.

47. **R. Namgung, R.C. Tsang.** Bone in the pregnant mother and newborn at birth. *Clin Chim Acta.* 2003, 333, S. 1-11.

48. **J.S Shin, M.Y. Choi, M.S. Longtine, D.M. Nelson.** Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. [Online] 2010. [Zitat vom: 5.. Okt. 2010.]
10.1016/j.placenta.2010.08.015.

49. **A. Dawodu, C.L. Wagner.** Mother-child vitamin D deficiency: an international perspective. *Arch Dis Child.* 2007, 92, S. 737-740.

50. **E.A Yetley, D. Brulè, M.C. Cheney, C.D. Davis, K.A. Esslinger, P.W. Fischer et al.** Dietary reference intakes for vitamin D: justification for a review of the 1997 values. *Am J Clin Nutr.* 2009, 89, S. 719-727.

51. **I. Schoenmakers, G.R. Goldberg, A. Prentice.** Abundant sunshine and vitamin D deficiency. *Br J Nutr.* 2008, 99, S. 1171-1173.

52. **Hollis, B.W.** Comparison of commercially available (125)I-based RIA methods for the determination of circulating 25-hydroxyvitamin D. *Clin Chem.* 2000, 46, S. 1657-1661.
53. **Heaney, R.P.** Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr.* 2004, 80, S. 1706S-1709S.
54. **Technology, National Institute of Standards and.** NIST releases vitamin D standard reference material. [Online] 2009. [Zitat vom: 4.. Nov. 2010.] http://www.nist.gov/public_affairs/techbeat/tb2009_0714.htm#vitamin.
55. **C.A. Nowson, T.H. Diamond, J.A. Pasco, R.S. Mason, P.N. Sambrook, J.A. Eismann.** Vitamin D in Australie. Issues und recommendations. *Aust Fam Physician.* 2004, 33, S. 133-138.
56. **Holick, M.F.** Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med.* 2007, 357, S. 266-281.
57. **A.A. Ginde, A.F. Sullivan, J.M. Mansbach, C.A. Camargo Jr.** Vitamin D insufficiency in pregnant and non pregnant women of childbearing age in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2010, 202:436, S. e1-8.
58. **Specker, B.L.** Do North American women need supplemental vitamin D during pregnancy or lactation? *Am J Clin Nutr.* 1994, 59, S. 484-491.
59. **G.A. Lumb, E.B. Mawer, S.W. Stanbury.** The apparent vitamin D resistance of chronic renal failure: a study of the physiology of vitamin D in man. *Am J Med.* 1971, 50, S. 421-444.
60. **S. Arunabh, S. Pollack, J. Yeh, J.F. Aloia.** Body Fat Content and 25-Hydroxyvitamin D Levels in Healthy Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003, 88, S. 157-161.
61. **K.A. Young, C.D. Engelman, C.D. Langefeld, K.G. Hairston, S.M. Haffner, M. Bryer-Ash et al.** Association of Plasma Vitamin D Levels with Adiposity in Hispanic and African Americans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009, 94, S. 3306-3313.
62. **J. Wortsman, L.Y. Matsuoka, T.C. Chen, Z. Lu, M.F. Holick.** Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000, 72, S. 690-693.

63. **Looker, A.C.** Body Fat and Vitamin D Status in Black Versus White Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005, 90, S. 635-640.
64. **A.T. McGill, J.M. Stewart, F.E. Lithander, C.M. Strik, S.D. Poppitt.** Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J.* 2008, 7:4.
65. **L.M. Bodnar, J.M. Catov, J.M. Roberts, H.N. Simhan.** Prepregnancy Obesity Predicts Poor Vitamin D Status in Mothers and Their Neonates. *J Nutr.* 2007, 137, S. 2437-2442.
66. **C.P. Bernert, C. Ciangura, M. Coupaye, S. Czernichow, J.L. Bouillot, A. Basdevant.** Nutritional deficiency after gastric bypass: diagnosis, prevention and treatment. *Diabetes Metab.* 2007, 33, S. 13-24.
67. <http://www.riversideonline.com>. *Riverside Online*. [Online] [Zitat vom: 9. Nov. 2010.]
http://www.riversideonline.com/source/images/image_popup/fn7_gastricbypass.jpg.
68. **Iams, J.D.** Small for gestational age (SGA) and fetal growth restriction (FGR). *Am J Obstet Gynecol.* 2010, 202, S. 513.
69. **L.M. Bodnar, H.N. Simhan.** Vitamin D may be a link to black-white disparities in adverse birth outcomes. *Obstet Gynecol Surv.* 2010, 65, S. 273-284.
70. **L.M. Bodnar, J.M. Catov, J.M. Zmuda, M.E. Copper, M.S. Parrott, J.M. Roberts et al.** Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women. *J Nutr.* 2010, 140, S. 999-1006.
71. **G. Caire-Juvera, C. Ritenbaugh, J. Wactawski-Wende, L.G. Snetselaar, Z. Chen.** Vitamin A and retinol intakes and the risk of fractures among participants of the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Clin Nutr.* 2009, 89, S. 323-330.
72. **S. Johansson, H. Melhus.** Vitamin A Antagonizes Calcium Response to Vitamin D in man. *J Bone Miner Res.* 2001, 16, S. 1899-1905.

73. **Food, European Commission/Scientific Committee on.** Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin D. [Online] 2002. [Zitat vom: 13.. Nov. 2010.] http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out157_en.pdf.
74. **Ryan, E.A.** Hormones and insulin resistance during pregnancy. *The Lancet*. 2003, 362, S. 1777-1778.
75. **E.A. Reece, G. Leguizamón, A. Wiznitzer.** Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet*. 2009, 373, S. 1789-1797.
76. **P.M. Rudnicki, L. Molsted-Pedersen.** Effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol on glucose metabolism in gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1997, 40, S. 40-44.
77. **C. Zhang, C. Qiu, F.B. Hu, R.M. David, R.M. van Dam, A. Bralley et al.** Maternal Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and the Risk for Gestational Diabetes Mellitus. *PLoS One*. 2008, 3, S. e3753.
78. **Z. Maghbooli, A. Hossein-nezhad, F. Karimi, A-R. Shafaei, B. Larijani.** Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008, 24, S. 27-32.
79. <http://www.deutscheklinik.de>. *Deutsche Klinik AG*. [Online] [Zitat vom: 18. Dez. 2010.] <http://www.deutscheklinik.de/index.php?artid=646&mode=showarticle&>.
80. **K.C. Chiu, A. Chu, V.L.W. Go, M.F. Saad.** Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004, 79, S. 820-825.
81. **R.J. Clifton-Bligh, P. McElduff, A. McElduff.** Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabet Med*. 2008, 25, S. 678-684.
82. **A.G. Pittas, B. Dawson-Hughes.** Vitamin D and diabetes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2010, 121, S. 425-429.
83. **A.V. Taylor, P.H. Wise.** Vitamin D replacement in Asians with diabetes may increase insulin resistance. *Postgrad Med J*. 1998, 74, S. 365-366.

84. **C. Mathieu, K. Badenhoop.** Vitamin D and typ 1 diabetes mellitus:state of the art. *Trends Endocrinol Metab.* 2005, 16, S. 261-266.
85. **L. Marjamäki, S. Niinistö, M.G. Kenward, L. Uusitalo, U. Uusitalo, M.L. Ovaskainen, et al.** Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of advanced beta cell autoimmunity and type 1 diabetes in offspring. *Diabetologia.* 2010, 53, S. 1599-1607.
86. **Hyppönen, E.** Vitamin D for the Prevention of Preeclampsia? A Hypothesis. *Nutr Rev.* 2005, 63, S. 225-232.
87. **Seely, E. W.** Editorial: Calcitropic Hormones in Preeclampsia: A Renewal of Interest. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2007, 92, S. 3402-3403.
88. **L.M. Bodnar, J.M. Catov, H.N. Simhan, M.F. Holick, R.W. Powers, J.M. Roberts.** Maternal Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007, 92, S. 3517-3522.
89. **S.F. Olsen, N.J. Secher.** A possible preventive effect of low-dose fish oil on early delivery and pre-eclampsia: indications from a 50-year-old controlles trial. *Br.J. Nutr.* 1990, 64, S. 599-609.
90. **R.K. Marya, S. Rathee, M. Manrow.** Effect of calcium and vitamin D supplementation on toxemia of pregnancy. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1987, 24, S. 38-42.
91. **S.F. Olsen, N.J. Secher, A. Tabor, T. Weber, J.J. Walker, C. Gluud.** Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *BJOG.* 2000, 107, S. 382-395.
92. **Theobald, G.W.** Effect of calcium and vitamins A and D on incidence of pregnancy toxemia. *Lancet.* 1937, 1, S. 1397-1399.
93. **A. Halhali, L. Diaz, E. Avila, A.C. Ariza, M. Garabedian, F. Larrea.** Decreased fractional urinary calcium excretion and serum 1,25-Dihydroxyvitamin D and IGF-I levels in preeclampsia. *J. Steroid Biochem Mol Biol.* 2007, 103, S. 803-806.

94. **A. Halhali, A.R. Villa, E. Madrazo, M.C. Soria, E. Mercado, L. Diaz et al.** Longitudinal changes in maternal serum 1,25-dihydroxyvitamin D and insulin like growth factor I levels in pregnant women who developed preeclampsia: comparison with normotensive pregnant women. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004, 89-90, S. 553-556.
95. **M. Haugen, A.L. Brantsoeter, L. Trogstad, J. Alexander, C. Roth, per Magnus et al.** Vitamin D Supplementation and Reduced Risk of Preeclampsia in Nulliparous Women. *Epidemiology.* 2009, 20, S. 720-726.
96. **E. Hypponen, A.L. Hartikainen, U. Sovio, M.R. Jarvelin, A. Pouta.** Does vitamin d supplementation in infancy reduce the risk of pre-eclampsia? *Eur J Clin Nutr.* 2007, 61, S. 1136-1139.
97. **C.E. Powe, E.W. Seely, S. Rana, I. Bhan, J. Ecker, S.A. Karumanchi et al.** First Trimester Vitamin D, Vitamin D Binding Protein, and Subsequent Preeclampsia. *Hypertension.* 2010, 56, S. 758-763.
98. **A.M. Baker, S. Haeri, C.A. Camargo Jr., J.A. Espinola, A.M. Stuebe.** A Nested Case-Control Study of Midgestation Vitamin D Deficiency and Risk of Severe Preeclampsia. *J Clin Endocrin Metab.* 2010, 95, S. 5105-5109.
99. **C.J. Robinson, M.C. Alanis, C.L. Wagner, B.W. Hollis, D.D. Johnson.** Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010, 203, S. 366 e1-6.
100. <http://wikipedia.org>. *Wikipedia*. [Online] [Zitat vom: 13. Jan. 2011.] <http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:G.vaginalis.jpg&filetimestamp=20100517133638>.
101. **L.M. Bodnar, M.A. Krohn, H.N. Simhan.** Maternal Vitamin D Deficiency Is Associated with Bacterial Vaginosis in the First Trimester of Pregnancy. *J Nutr.* 2009, 139, S. 1157-1161.
102. **J.A. Svare, H. Schmidt, B.B. Hansen, G. Lose.** Bacterial vaginosis in a cohort of Danish pregnant women: prevalence and relationship with preterm delivery, low birthweight and perinatal infections. *BJOG.* 2006, 113, S. 1419-1425.

103. **A. Merewood, S.D. Mehta, T.C. Chen, H. Bauchner, M.F. Holick.** Association between Vitamin D Deficiency and Primary Cesarean Section. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009, 94, S. 940-945.
104. **L. Brunvand, S. Bergstrom, E. Haug.** Vitamin D deficiency in pregnancy is not associated with obstructed labor. A study among Pakistani women in Karachi. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998, 77, S. 303-306.
105. **Lips, P.** Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007, 103, S. 620-625.
106. **M.N. O'Riordan, M. Kiely, J.R. Higgins, K.D. Cashman.** Prevalence of Suboptimal Vitamin D Status During Pregnancy. *Ir Med J.* 2008, 101, S. 242-243.
107. **A. Mithal, D.A. Wahl, J.P. Bonjour, P. Burckhardt, B. Dawson-Hughes, J.A. Eisman et al.** Global Vitamin D Status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 2009, 20, S. 1807-1820.
108. **D. Lapatsanis, A. Moules, V. Cholevas, P Soukagos, Z.L. Papadopoulou, A. Challa et al.** Vitamin D: a necessity for children and adolescents in Greece. *Calcif Tissue Int.* 2005, 77, S. 348-355.
109. **A. Challa, A. Ntourntoufi, V. Cholevas, M. Bitsori, E. Galanakis, S. Andronikou.** Breastfeeding and vitamin D status in Greece during the first 6 month of life. *Eur J Pediatr.* 2005, 164, S. 724-729.
110. **P. Nicolaidou, Z. Hatzistamatiou, A. Papadopoulou, J. Kaleyias, E. Floropoulou, E. Lagona et al.** Low Vitamin D Status in Mother-Newborn Pairs in Greece. *Calcif Tissue Int.* 2006, 78, S. 337-342.
111. **J. Koenig, I. Elmadfa.** Status of Calcium and Vitamin D of Different Population Groups in Austria. *Int J Vitam Nutr Res.* 2000, 70, S. 214-220.
112. **S.R. Grover, R. Morley.** Vitamin D deficiency in veiled or dark-skinned pregnant women. *Med J Aust.* 2001, 175, S. 251-252.
113. **M. Bassir, S. Laborie, A. Lapillonne, O. Claris, M-C Cchappuis, B.L. Salle.** Vitamin D deficiency in Iranian mothers and their neonates: a pilot study. *Acta Paediatr.* 2001, 90, S. 577-579.

114. **M.H. Gannage-Yared, R. Chemali, N. Yaacoub, G. Halany.** Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Mineral Res.* 2000, 15, S. 1856-1862.
115. **M.R. El-Sonbaty, N.U. Abdul-Ghaffar.** Vitamin D deficiency in veiled Kuwaiti women. *Eur J Clin Nutr.* 1996, 50, S. 315-318.
116. **A.M. Molla, M. Badawi, M.S. Hammoud, A.M. Molla, M. Shukkur, L. Thalib et al.** Vitamin D status of mothers and their neonates in Kuwait. *Pediatr Int.* 2005, 47, S. 649-652.
117. **Z. Maghbooli, A. Hossein-Nezhad, A.R. Shafaei, F. Karimi, F.S. Madani, B. Larijani.** Vitamin D status in mothers and their newborns in Iran. *BMC Pregnancy Childbirth.* Feb. 2007, 12;7:1.
118. **A. Kazemi, F. Sharifi, N. Jafari, N. Mousavinasab.** High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in an Iranian population. *J Womens Health (Larchmt).* 2009, 18, S. 835-839.
119. **L. Brunvand, S.S. Shah, S. Bergström, E. Haug.** Vitamin D deficiency in pregnancy is not associated with obstructed labor. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998, 77, S. 303-306.
120. **M. Atiq, A. Suria, S.Q. Nizami, I. Ahmed.** Maternal vitamin-D deficiency in Pakistan. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998, 77, S. 970-973.
121. **F. Serenius, A. Elidrissy, P. Dandona.** Vitamin D nutrition in pregnant women at term and in newly born babies in Saudi Arabia. *J Clin Pathol.* 1984, 37, S. 444-447.
122. **N. Meddeb, H. Sahli, M. Chahed, J. Abdelmoula, M. Feki, H. Salah, et al.** Vitamin D deficiency in Tunisia. *Osteoporos Int.* 2005, 16, S. 180-183.
123. **S. Shany, Y. Biale, I. Zuili, N. Yankowitz, J.L. Berry, E.B. Mawer.** Feto-maternal relationships between vitamin D metabolites in Israeli Bedouins and Jews. *Am J Clin Nutr.* 1984, 40, S. 1290-1294.

124. **Y. Biale, S. Shany, M. Levi, R. Shainkin-Kestenbaum, G.M. Berlyne.** 25 Hydroxycholecalciferol levels in Beduin women in labor and in cord blood of their infants. *Am J Clin Nutr.* 1979, 32, S. 2380-2382.
125. **F. Okonofua, S. Houlder, J. Bell, P. Dandona.** Vitamin D nutrition in pregnant Nigerian women at term and their newborn infants. *J Clin Pathol.* 1986, 39, S. 650-653.
126. **R. Goswami, S.K. Mishra, N. Kochupillai.** Prevalence & potential significance of vitamin D deficiency in Asian Indians. *Indian J Med Res.* 2008, 127, S. 229-238.
127. **A. Sachan, R. Gupta, V. Das, A. Agarwal, P.K. Awasthi, V. Bhatia.** High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr.* 2005, 81, S. 1060-1064.
128. **M. Sahu, V. Bhatia, A. Aggarwal, V. Rawat, P. Saxena, A. Pandey et al.** Vitamin D deficiency in rural girls and pregnant women despite abundant sunshine in northern India. *Clin Endocrinol. (Oxf).* 2009, 70, S. 680-684.
129. **H.J. Farrant, G.V. Krishnaveni, J.C. Hill, B.J. Boucher, D.J. Fisher, K. Noonan et al.** Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size. *Eur J Clin Nutr.* 2009, 63, S. 646-652.
130. **J. Woo, C.W.K. Lam, J. Leung, W.Y. Lau, E. Lau, X. Ling et al.** Very high rates of vitamin D insufficiency in women of child-bearing age living in Beijing and Hong Kong. *Br J Nutr.* 2008, 99, S. 1330-1334.
131. **K. Nakamura, M. Nashimoto, S. Matsuyama, M. Yamamoto.** Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in young adult Japanese women: a cross sectional study. *Nutrition.* 2001, 17, S. 921-925.
132. **S. Nesby-O'Dell, K.S. Scanlon, M.E. Cogswell, C. Gillespie, B.W. Hollis, A.C. Looker et al.** Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr.* 2002, 76, S. 187-192.

133. **L.M. Bodnar, H.N. Simhan, R.W. Powers, M.P. Frank, E. Cooperstein, J.M. Roberts.** High Prevalence of Vitamin D Insufficiency in Black and White Pregnant Women Residing in the Northern United States and Their Neonates. *J Nutr.* 2007, 137, S. 447-452.
134. **Ward, L.M.** Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. *CMAJ.* 2005, 172, S. 769-770.
135. **R. Vieth, D.E. Cole, G.A. Hawker, H.M. Trang, L.A. Rubin.** Wintertime vitamin D insufficiency is common in young Canadian women, and their vitamin D intake does not prevent it. *Eur J Clin Nutr.* 2001, 55, S. 1091-1097.
136. **B. Waiters, J.C. Godel, K. Tapan.** Perinatal Vitamin D and Calcium Status of Northern Canadian Mothers and Their Newborn Infants. *J Am Coll Nutr.* 1999, 18, S. 122-126.
137. **L. Bowyer, C. Catling-Paull, T. Diamond, C. Homer, G. Davis, M.E. Craig.** Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clin Endocrinol.(Oxf).* 2009, 70, S. 372-377.
138. **F.M. Mbou, F. Pagès-Lutz, M. Garabédian, O. Walrenat-Debray, P. Leguyader, P. Robert et al.** Maternal Vitamin D status in Martinique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod. (Paris).* 2009, 38, S. 161-167.
139. **Schwarz, Andreas.** *Durchschnittliche Vitamin D Konzentration verschiedener Nationen.* [Grafik/Auftragsarbeit] Graz : Blackwoodstudio, 31. Jan. 2011.
140. <http://wikipedia.org>. *Wikipedia.* [Online] [Zitat vom: 8. Okt. 2010.] <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/cd/1egy.jpg> .

Curriculum Vitae

Persönliche Daten:

Name: Strommer Kerstin

geboren am: 22.05.1982 in Graz

Familienstand: ledig

Staatsbürgerschaft: Österreich

Schulbildung:

1988-1992: Volksschule Peter Rossegger Graz

1992-2000: BG/BRG Klusemannstraße Graz-Webling

2000-2003: Rigorosenstudium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz (alter Studienplan)

2003-2004: Bakkalaureatsstudium/Romanistik/Italienisch

2004-2011: Diplomstudium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz (neuer Studienplan)

Famulaturen:

Juli 2007: 2-wöchige Famulatur:

Abteilung für HNO im Krankenhaus der Elisabethinen, Graz

Juli/August 2008: 3-wöchige Famulatur:

Abteilung für Innere Medizin am LKH Graz West

August 2008: 2-wöchige Famulatur:

Abteilung für Radiologie am LKH Graz West

Februar 2009: 2-wöchige Famulatur:

Abteilung für Pulmologie am LKH Graz West

Juni/Juli 2009: 5-wöchige Famulatur:

Abteilung für Radiologie am LKH Graz West

Juli 2009: 2-wöchige Famulatur:

Abteilung für Pathologie am LKH Graz

Praktika im 6. Studienjahr:

Oktober-Dezember 2009: 10-wöchiges Praktikum an der Abteilung für Innere Medizin am LKH Graz West

Dezember 2009-Jänner 2010: 5-wöchiges Praktikum an der Abteilung für HNO im Krankenhaus der Elisabethinen Graz

März-April 2010: 5-wöchige Famulatur bei Frau Dr. Schnitzer, Ärztin für Allgemeinmedizin in Graz

April-Juli 2010: 10-wöchiges Praktikum an der Abteilung für Orthopädie und orthopädische Chirurgie am LKH Graz

Sprach-und EDV-Kenntnisse:

Deutsch: Muttersprache

Englisch: in Wort und Schrift

Italienisch: gute Kenntnisse in Wort und Schrift

Französisch: Grundkenntnisse

Ms-Office: gute Kenntnisse

Hobbies und Interessen:

Sport (Kraft und Ausdauer)

Medizin

Musik (Gesang)

Persönliche Fähigkeiten:

Ehrgeiz

Genauigkeit

Zielstrebigkeit

Kontaktfreudigkeit

Belastbarkeit