

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Universität zu Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. P. K. Mallmann

**Prävalenz und medikamentöse Korrektur des
Vitamin-D-Mangels in der Schwangerschaft unter
mitteleuropäischen Routinebedingungen –
eine Longitudinalerhebung unter besonderer
Berücksichtigung ethnischer und saisonaler Faktoren**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der ärztlichen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Nele Kettelhoit
aus Gütersloh

promoviert am 24.März 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Dr. med. habil. C. M. Kurbacher
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. M. Fabri

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde ohne meine Mitarbeit in der geburtshilflichen Sprechstunde des Gynäkologischen Zentrums Bonn Friedensplatz von Herrn PD Dr. med. Christian Martin Kurbacher erhoben und anschließend für die Auswertung im Rahmen dieser Promotion zur Verfügung gestellt.

Die Messung der Vitamin-D-Spiegel im Blut sowie die anschließende medikamentöse Vitamin-D-Supplementation erfolgte durch die ärztlichen Mitarbeiter des Gynäkologischen Zentrums in Bonn unter der Leitung von Herrn PD Dr. med. Christian Martin Kurbacher.

Die verwendeten Daten der Vitamin-D-Serumspiegel und der Vitamin-D-Supplementation wurden von mir selbst zusammengetragen und anschließend ausgewertet. Als Software zur Auswertung der Daten und Erstellung von Graphiken diente das Programm GraphPad PRISM 7.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 29.05.2021

Unterschrift:

Danksagung

Ohne die Unterstützung einiger Personen hätte die vorliegende Arbeit in dieser Form nicht realisiert werden können. Aus diesem Grund möchte ich mich an dieser Stelle für die erfahrene Hilfestellung herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater PD. Dr. med. Christian Martin Kurbacher für die Themenstellung zu dieser Dissertation und die hervorragende Betreuung bei der Ausarbeitung der Thematik.

Für vielfältige Unterstützung möchte ich weiterhin besonders dem Team des Gynäkologischen Zentrums Bonn Friedensplatz danken. Sowohl Herr PD Dr. med. Christian M. Kurbacher als auch Frau Jutta Kurbacher haben es mit ihren Mitarbeitern möglich gemacht, dass ich die vorliegende Thematik mit Daten und Dokumenten aus der geburtshilflichen Sprechstunde auswerten konnte.

Susanne Herz hat als Leiterin der Studienzentrale des Gynäkologischen Zentrums meine Arbeit vor Ort unterstützt, indem sie mir den Zugang zum Datenkollektiv ermöglicht hat und meine Fragen beantwortet hat.

Meiner Freundin Anna-Lena Hesse, die zeitgleich mit mir ihre Dissertation ausgearbeitet hat, bin ich außerordentlich dankbar für die Motivation und fachliche, sowie emotionale Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt schließlich meinen Eltern Peter und Martina Kettelhoit sowie meinem Bruder Linus Kettelhoit, die meine Arbeit mit großem Engagement unterstützt haben. Außerdem danke ich Ihnen für die Durchsicht der Arbeit und die kritischen Anregungen.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. ZUSAMMENFASSUNG.....	7
2. EINLEITUNG	8
2.1 Vitamin D - Grundlagen	9
2.1.1. Vitamin oder Hormon?	9
2.1.2. Geschichte von Vitamin D.....	10
2.1.3. Vitamin D und seine Metaboliten.....	11
2.1.4. Synthese von Vitamin D	12
2.1.5. Wirkung.....	14
2.1.6. Metabolismus und Wirkung in der Schwangerschaft	15
2.2 Vitamin-D-Mangel.....	16
2.2.1. 25OHD als Vitamin-D-Parameter.....	16
2.2.2. Vitamin-D-Mangel: Normwerte und Definition	17
2.2.3. Ursachen für einen Vitamin-D-Mangel.....	18
2.3 Literaturüberblick und Folgen des Vitamin-D-Mangels	25
2.3.1. Literaturüberblick.....	25
2.3.2. Folgen des Vitamin-D-Mangels.....	28
2.3.3. Vitamin-D-Mangel und Folgen in der Schwangerschaft	28
2.4 Supplementation	29
2.4.1. Richtlinien zur Supplementation	29
2.4.2. Medikamente zur Supplementation.....	32
2.5 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	33
3. MATERIAL UND METHODEN.....	35
3.1 Kollektiv	35
3.1.1. Ethnie	35
3.2 Methoden	36
3.2.1. Blutentnahme	36
3.2.2. 25OHD-Serumspiegel	36

3.2.3.	Saison.....	37
3.2.4.	Supplementation	37
3.2.5.	statistische Methoden	38
4.	ERGEBNISSE	39
4.1	Prävalenz des Vitamin-D-Mangels.....	39
4.2	Ethnie als Einflussfaktor	40
4.3	Saison als Einflussfaktor	45
4.4	Auswertung des individualisierten Supplementations-Konzepts.....	47
5.	DISKUSSION	52
5.1	Prävalenz des Vitamin-D-Mangels.....	52
5.2	Prävalenz des Vitamin-D-Mangels unter dem Einflussfaktor Ethnie.....	56
5.3	Prävalenz des Vitamin-D-Mangels unter dem Einflussfaktor Saison	59
5.4	Medikamentöse Korrektur des Vitamin-D-Mangels durch Supplementation	62
5.4.1.	Sollte eine Vitamin-D-Supplementation in der Schwangerschaft zur Routine werden?	62
5.4.2.	Wie sollte eine adäquate Supplementation aussehen?	64
5.4.3.	Ergebnisse der Vitamin-D-Supplementation.....	66
5.4.4.	Compliance	70
5.4.5.	Fazit zur Vitamin-D-Supplementation	70
6.	LITERATURVERZEICHNIS	73
7.	ANHANG	85
7.1	Abbildungsverzeichnis.....	85
7.2	Tabellenverzeichnis	85
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	87

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Definition
1,25-OH ₂ -D	1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol, Calcitriol
25OHD	25-Hydroxy-Cholecalciferol, Calcidiol
24,25-OH ₂ -D	24,25-Dihydroxy-Cholecalciferol
7-DHC	7-Dehydrocholesterol, Provitamin D ₃
Abb.	Abbildung
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DNBC	Danish National Birth Cohort
EAR	estimated average requirement
IE	Internationale Einheit
IOM	Institute of Medicine
IU	international units
LINA	Lifestyle and environmental factors and their Influence on Newborns Allergy risk ⁹⁸
LSF	Lichtschutzfaktor
MED	minimale erythemale Dosis
MENA	Middle East und North Africa ¹⁵²
NVS	Nationale Verzehrsstudie
Pat.	Patienten/ Patientinnen
PTH	Parathormon
RCT	randomised controlled trial
RDA	recommended dietary allowance
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
UL	tolerable upper intake level
UV-Strahlung	Ultraviolettstrahlung
VDR	Vitamin-D-Rezeptoren
vgl.	vergleiche

1. Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertation wurde die Prävalenz des Vitamin-D-Mangels in der Schwangerschaft in Bonn unter besonderer Berücksichtigung ethnischer und saisonaler Faktoren untersucht. Darauf basierend wurde die Korrektur des Vitamin-D-Mangels mittels eines Serumspiegel-adaptierten Supplementations-Konzepts ausgewertet.

Die Prävalenz des Vitamin-D-Mangels in der Schwangerschaft war im vorliegenden Gesamtkollektiv mit 91,2% (n=155) sehr hoch. In 104 Fällen (61,2%) war dieser Mangel initial sogar schwerwiegend (<11 ng/ml). Der durchschnittliche 25OHD-Spiegel bei Erstuntersuchung lag bei $10,21 \pm 6,88$ ng/ml.

Das Gesamtkollektiv wurde abhängig von der Ethnie in zwei Kohorten eingeteilt. Die Patientinnen der Kohorte A mit kaukasischer oder ostasiatischer Abstammung und hellerer Hautpigmentierung hatten dabei einen signifikant höheren initialen Vitamin-D-Spiegel, als Frauen der Kohorte B mit dunklerer Hautpigmentierung ($p < 0.0001$). Zur Berücksichtigung saisonaler Faktoren wurden die gemessenen 25OHD-Spiegel monatsweise protokolliert. Im Gesamtkollektiv fanden sich dabei signifikante jahreszeitliche Schwankungen ($p = 0,0339$) mit dem höchsten monatlichen Mittelwert des Vitamin-D-Spiegels im Oktober und dem niedrigsten Wert im April. Der überwiegende Anteil der Patientinnen (87%) wies jedoch auch in den Sommermonaten (April-September) einen initialen Vitamin-D-Mangel auf, sodass beim Vitamin-D-Mangel in der Schwangerschaft in Deutschland von einem ganzjahreszeitlichen Problem ausgegangen werden muss.

Durch die individualisierte Vitamin-D-Supplementation konnten 59,67% der Patientinnen mit einem initial schweren Vitamin-D-Mangel und 68,57% der Frauen mit einem initialen Vitamin-D-Wert > 11 ng/ml ihre Spiegel normalisieren (> 20 ng/ml). Dabei konnte der 25-OHD-Spiegel bereits nach 4-7 Wochen signifikant gesteigert werden ($p < 0.0001$). Die Ethnie hatte keinen Einfluss auf die Effektivität der Supplementation, da in beiden Kohorten (A und B) ein signifikanter Anstieg des Vitamin-D-Wertes zu verzeichnen war ($p < 0.0001$). Eine Vitamin-D-Überdosierung wurde in keinem Fall beobachtet.

Die Prävalenz des Vitamin-D-Mangels in der Schwangerschaft in Deutschland ist extrem hoch und wird durch ethnische und saisonale Faktoren beeinflusst. Ein Serumspiegel-adaptiertes Supplementations-Konzept ist effektiv und sicher. Es sollten weitere Untersuchungen zur medikamentösen Korrektur und Behandlung des Vitamin-D-Mangels in der Schwangerschaft erfolgen, um eine sichernde Prävention vor Unterversorgung zu gewährleisten.

2. Einleitung

Diese Dissertation beschäftigt sich mit dem Thema: "Prävalenz und medikamentöse Korrektur des Vitamin-D-Mangels in der Schwangerschaft unter mitteleuropäischen Routinebedingungen – eine Longitudinalerhebung unter besonderer Berücksichtigung ethnischer und saisonaler Faktoren".

Die Erforschung von Vitamin D nahm seinen Anfang im frühen 20. Jahrhundert. Auf der Suche nach einem Heilmittel für die weit verbreitete Kinderkrankheit Rachitis rückte diese Substanz in den Fokus der Wissenschaft.

Bis in die 1970er Jahre wurde die Struktur und Funktion von Vitamin D laufend erforscht und weiter aufgeschlüsselt. Die Rolle als "Sonnenhormon"¹ war durch die Möglichkeit der endogenen Synthese mittels Sonnenlicht einzigartig und brachte für die Menschen neue Erkenntnisse zur Heilkraft des Sonnenlichts. Die ehemals weitverbreitete Krankheit Rachitis konnte geheilt werden.

Doch auch heute noch sind Fälle von Rachitis bekannt und ein Vitamin-D-Mangel, sowie dadurch bedingte Krankheiten, betreffen einen großen Teil der Weltbevölkerung.² Die Angst vor der Sonne und dem damit propagierten Hautkrebsrisiko führte zu einem neuartigen, vermeidenden Sonnenkult.³ Die ungeschützte Sonnenexposition gilt als verrufen und der Lebenswandel, mit dem damit verbundenen Rückzug in geschlossene Räume, lässt keinen Platz für eine adäquate Vitamin-D-Versorgung.

Aus diesen Gründen rückt Vitamin D in den letzten 20 Jahren stärker in den Fokus der Wissenschaft. Zahlreiche Studien der letzten Jahre belegen eine enorme Bedeutung von Vitamin D und zeigen eine erschreckende Prävalenz des Vitamin-D-Mangels in der Bevölkerung.^{4,5} Die Frage nach adäquaten Vitamin-D-Spiegeln zieht sich durch zahlreiche Leitlinien (vgl. Institute of Medicine= IOM⁶, Endocrine Society⁷) und die Sicherung einer ausreichenden Vitamin-D-Versorgung ist Gegenstand intensiver Forschung.

Diese Dissertation beleuchtet die aktuelle Lage der Vitamin-D-Versorgung in Deutschland in der Schwangerschaft. Die Untersuchungen sollen eine Bestandsaufnahme der Prävalenz des Vitamin-D-Mangels in der Schwangerschaft unter mitteleuropäischen Routinebedingungen darstellen. Des Weiteren soll durch die Auswertung zur medikamentösen Korrektur des Vitamin-D-Mangels in Zukunft eine adäquate Supplementation möglich gemacht werden. Der besondere Fokus der Untersuchungen auf ethnische und saisonale Faktoren zielt auf wesentliche Risikofaktoren des Vitamin-D-Mangels ab und der Einfluss dieser Parameter wird

bestimmt. Somit ergibt sich eine Grundlage zur Erstellung eines individuellen Risikoprofils für einen Vitamin-D-Mangel, sowie eine individuelle und sichernde Prävention.

2.1 Vitamin D - Grundlagen

2.1.1. Vitamin oder Hormon?

Die Namensgebung impliziert die Zuordnung von Vitamin D zu den Vitaminen, während in der Literatur der Begriff des "Sonnenhormons"¹ geprägt wird. Die Begründung dieses Zwiespalts liegt in der Geschichte und Erforschung von Vitamin D. Für das Verständnis der Eigenschaften und Funktionen von Vitamin D ist es von Vorteil einen kurzen Einblick in diese Entwicklung zu werfen.

Der Begriff "Vitamin" wurde erstmals durch Funk 1912⁸ erwähnt. Er stellte Nachforschungen zu mehreren Mangelkrankungen (Beri-Beri, Scurvy, Pellagra) an. Dabei entwarf er die Hypothese, dass diese Krankheiten "durch das Fehlen einiger essentieller Inhaltsstoffe der Nahrung ausgelöst werden". Er beobachtete das Auftreten dieser Erkrankungen und fand eine erhöhte Inzidenz in Ländern mit "eintöniger Ernährung über längere Zeiträume"⁸. Dies ließ den Schluss zu, dass bestimmte Substanzen in dieser eintönigen Ernährungsweise fehlten und somit eine Mangerscheinung auftrat. Funk fasste mehrere Erkrankungen unter dem Begriff der Mangelkrankungen zusammen und charakterisierte sie durch ein ähnliches Spektrum an Symptomen. Substanzen, die in der Lage waren diese Krankheiten zu heilen und ihnen vorzubeugen nannte er "Vitamine"⁸.

Heute werden Vitamine in Anlehnung an die damaligen Erkenntnisse als organische Verbindungen angesehen, die vom Organismus für „die Erhaltung seiner Lebensfunktionen benötigt werden“.⁹ Vitamine sind essentiell und können nicht vom Körper selbst synthetisiert werden, sondern müssen mit der Nahrung aufgenommen werden.

Diese Tatsache stellt die Zuordnung von Vitamin D zu den Vitaminen in Frage. Vitamin D wird nur zu einem geringen Teil mit der Nahrung aufgenommen. Der viel größere Teil wird vom Körper mit Hilfe des Sonnenlichts selbst synthetisiert¹⁰, ist also nicht essentiell. Chemisch ausgedrückt steht der Name Vitamin D für eine Gruppe von Verbindungen, den Calciferolen.

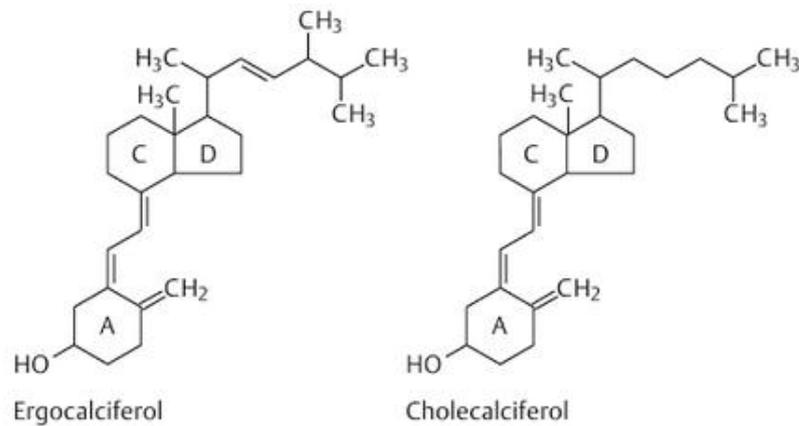


Abbildung 1: chemische Struktur der Calciferole D2 und D3 ¹¹

Abgeleitet vom Cholesterin zeichnen sich diese Strukturen durch ein Steran-Grundgerüst aus, welches aus drei sechsgliedrigen Ringen und einem fünfgliedrigen Ring besteht, die mit A, B, C und D bezeichnet werden.¹² Bei der Synthese von Vitamin D wird nun in diesem Gerüst der B- Ring aufgespalten und man erhält ein Calciferol. (vgl. Abb.1)

Die Abstammung der Calciferole von den Steroiden zeigt sich neben der Struktur auch in den biochemischen Eigenschaften. So zeichnen sich Steroidhormone genau wie Vitamin D durch lipophile Eigenschaften aus, aufgrund dessen sie nicht gespeichert, sondern kurzfristig synthetisiert werden. Außerdem sorgen sie für eine hauptsächlich langfristige Regulation durch Bindung an intrazelluläre Rezeptoren zur Genbeeinflussung.^{9,13}

"In Folgedessen ist Vitamin D den Hormonen zuzuordnen.[...] Zum einen durch den Aspekt, dass es kein essentieller Nahrungsstoff ist, sondern in der Haut produziert wird und zum anderen durch den Fakt, dass es ,wie ein Hormon, seine Wirkung in verschiedenen Organen entfaltet und im Blutkreislauf transportiert wird."¹⁴

Vitamine entfalten ihre Wirkung vor allem als Cofaktoren und Coenzyme bei lebenswichtigen Stoffwechselprozessen. Im Gegensatz dazu haben Steroidhormone durch ihre Bindung an intrazelluläre Rezeptoren direkten Einfluss auf die DNA und die Regulation von Genen.¹⁵ Dies erklärt die vielfältigen Symptome eines Vitamin-D-Mangels.

2.1.2. Geschichte von Vitamin D

"Ein altes Vitamin in neuem Licht"³ - De Luca beschreibt 1988 die Geschichte von Vitamin D als "einen Prozess, in dem schon kleinste Untersuchungen zu Ergebnissen von großer medizinischer Bedeutung führten."¹⁶

Mit dem Ursprung der Vitamin-D-Erforschung in der Krankheit Rachitis konnten neue Erkenntnisse sehr schnell eine klinische Umsetzung erfahren und die ersten Nachforschungen setzten sich die "Elimination dieser Krankheit" zum Ziel.¹⁶

Erste Beschreibungen der Krankheit Rachitis reichen bis in die Jahre 1645¹⁷ und 1650¹⁸ zurück. Erst am Ende des 19. Jahrhunderts jedoch gewann diese Krankheit zunehmend an Bedeutung, da sie "epidemieartige Ausmaße"¹⁶ annahm. 1890 beobachtet Palm erstmals einen Zusammenhang mit dem Ausbruch der Rachitis in Gegenden der Industrialisierung. Er empfahl regelmäßige Sonnenbäder zur Prävention der Rachitis.¹⁹ Diese Ansicht wurde zu Beginn des 20. Jahrhunderts zunächst verleugnet, da "viele Wissenschaftler eine so einfache Erklärung für die schweren Knochenverformungen bei Rachitis nicht akzeptieren wollten."¹⁴ Im Jahr 1919 lieferte Huldshinsky²⁰ den Beweis, in dem er die Heilung der Rachitis durch UV-Strahlung von Quecksilberlampen demonstrierte. Im gleichen Jahr zeigte Mellanby²¹, dass auch Lebertran eine Heilung von Rachitis bewirkt. Sowohl das Sonnenlicht als auch der Lebertran wurden fortan als gleichwertige Heilmittel für Rachitis angesehen. Es wurde nach einer Gemeinsamkeit dieser beiden Heilmittel gesucht, die die positive Wirkung auf die Rachitis erklärt, und "antirachitischer Faktor"¹⁴ genannt.

Die Struktur des Vitamin D als Steroidgerüst wurde durch Fieser²² entschlüsselt. Im weiteren beschäftigte sich Holick^{14,23} intensiv mit der Forschung an Vitamin D. Er entschlüsselte den Prozess der Vitamin-D-Synthese in der Haut mit den verschiedenen Zwischenstufen und Metaboliten. Außerdem widmete er sich der Frage, wie die Vitamin-D-Synthese in der Haut beeinflusst wird und erkannte Risikofaktoren für einen Vitamin-D-Mangel.^{24,25,26} Seine Forschungsarbeit ist ein Grundstein für die heutige Vitamin-D-Forschung und Prävention und leistet auch in aktuellen Debatten einen wichtigen Beitrag.²⁷

2.1.3. Vitamin D und seine Metaboliten

Der Begriff Vitamin D fasst mehrere chemische Verbindungen zusammen, denen das Steran-Grundgerüst gemeinsam ist.¹² Bereits während der Synthese von Vitamin D spielen verschiedene Metaboliten eine Rolle, die laufend umgewandelt und weiterverwertet werden. Außerdem existieren verschiedene Formen des Vitamin D je nach Ursprung. Die wichtigsten Formen sind Vitamin D2 und D3. Vitamin D2 ist pflanzlichen Ursprungs und kann mit der Nahrung aufgenommen werden. Das Vitamin D3 macht den Hauptteil des Vitamin-D-Spiegels im Körper aus und wird endogen synthetisiert oder oral aufgenommen.²⁸ Beiden Vitamin-D-Formen ist die Speicherform 25OHD und die aktive Form 1,25-OH₂-D gemein.

Provitamin D3	7- Dehydrocholesterol (7DHC)
Prävitamin D3	Spaltung im B-Ring des Sterangerüsts von 7DHC
Vitamin D3	Cholecalciferol
25-Hydroxy- Cholecalciferol	Calcidiol (hormonell inaktive Form), 25OHD 25-OH-Vitamin-D
1,25-Dihydroxy- Cholecalciferol	Calcitriol (hormonell aktive Form), 1,25-OH ₂ -D
24,25-Dihydroxy- Cholecalciferol	inaktive Form, die ausgeschieden wird 24,25-OH ₂ -D
Prävitamin D2	Ergosterol (pflanzliche Herkunft)
Vitamin D2	Ergocalciferol

Tabelle 1: Metaboliten von Vitamin D

Die hier dargestellten Metaboliten werden im Verlauf in ihrer Funktion und ihrer Stellung bei der Vitamin-D-Synthese erwähnt.

In dieser Dissertation wird der Begriff Vitamin D synonym für beide Formen D2 und D3 verwendet.

2.1.4. Synthese von Vitamin D

Der Mensch erhält Vitamin D aus drei Quellen. Zum einen wird ein geringer Teil mit der Nahrung oder als Supplementation in Tablettenform aufgenommen. Zum anderen kann der Körper Vitamin D selbst produzieren. Dies deckt den größten Teil des Vitamin-D-Spiegels im Blut.^{10,29}

Die Vorstufe des Vitamin D bildet die Leber aus Cholesterol, der Basis aller Steroidhormone. Diese Vorstufe, das 7-Dehydrocholesterol, wird anschließend mit dem Blut in die Haut transportiert. Dort wird das 7-DHC durch das Sonnenlicht zum Prävitamin D3 gespalten. Für diesen Prozess braucht es UV-B Strahlen der Wellenlänge 290 - 320 nm, die in natürlichem Sonnenlicht enthalten sind.¹⁴ Anschließend wird in der Haut Prävitamin D3 zu Vitamin D (Cholecalciferol) isomerisiert. Diese chemische Reaktion ist eine einfache Umlagerung des Moleküls und geschieht in Abhängigkeit von der Körpertemperatur.²³ An dieser Stelle greift ein Regulationsmechanismus der Synthese von Cholecalciferol und es werden bei zu starker Sonneneinstrahlung aus dem Prävitamin D3 vermehrt inaktive Abbauprodukte synthetisiert. Somit ist eine Vitamin-D-Intoxikation durch Sonnenexposition ausgeschlossen.¹⁴

Nach diesen Schritten der Vitamin-D-Synthese in der Haut, wird das gebildete Cholecalciferol im Blutkreislauf, gebunden an Vitamin-D-Transportproteine, zurück zur

Leber transportiert und dort weiter verarbeitet. Auch das mit der Nahrung aufgenommene Vitamin D tritt an dieser Stelle in den Stoffwechsel ein.³⁰ Das Enzym 25-Hydroxylase wandelt Cholecalciferol in der Leber zu 25OHD (Calcidiol) um. Dies ist die Vorstufe der aktiven Form von Vitamin D und dient als Messparameter für den Vitamin-D-Spiegel im Blut. Calcidiol spiegelt die Gesamtversorgung des Körpers mit Vitamin D wider, da es sowohl endogen produziertes Vitamin D₃ als auch mit der Nahrung oder in Tablettenform aufgenommenes Vitamin D₂ und D₃ mit einbezieht.³¹ Dieser Metabolit von Vitamin D muss in einem weiteren Schritt aktiviert werden. Dies geschieht über eine 1-alpha-Hydroxylase, die sowohl das endogen synthetisierte, als auch das von außen zugeführte 25OHD weiter verstoffwechselt.³²

Das 25OHD wird ebenfalls gebunden an Proteine im Körper transportiert. Dabei werden 85-90% vom Vitamin-D-Bindeprotein transportiert und sind in gebundener Form nicht bioverfügbar. Lediglich 10-15% des 25OHD sind an Albumin gebunden oder in freier Form verfügbar und können zur aktiven Form metabolisiert werden.³³

Die aktive Form von Vitamin D ist das Calcitriol (1,25-OH₂-D). Lange Zeit war die Niere als einziger Bildungsort des Calcitriols bekannt. Mittlerweile konnte jedoch gezeigt werden, dass viele Körperzellen eine eigene, lokale 1-alpha-Hydroxylase besitzen und ihr aktives Vitamin D selbst produzieren.^{34,35,36} Diese lokale Vitamin-D-Synthese in extrarenalen Organen dient der direkten Versorgung dieser Organe mit Calcitriol. Die Niere hingegen produziert Calcitriol, welches systemisch wirkt und im Körper weiterverteilt werden kann.

Die Synthese von Vitamin D unterliegt einer strengen Regulation. Durch einen negativen Feedbackmechanismus wird bei einem erhöhten Spiegel an Calcitriol die 1-alpha-Hydroxylase in ihrer Aktivität gehemmt. Außerdem existiert eine 24-Hydroxylase, die das 25OHD zu 24,25-OH₂-D abbaut und damit inaktiviert.²⁷ Weiterhin kann durch die Konzentration des Vitamin-D-Bindeproteins Einfluss auf den freien und somit bioverfügbaren Teil des Calcitriols genommen werden. Das Vitamin-D-Bindeprotein stellt einen Grundvorrat an gebundenem Calcitriol und reguliert dessen Freisetzung und Aktivierung.³⁷

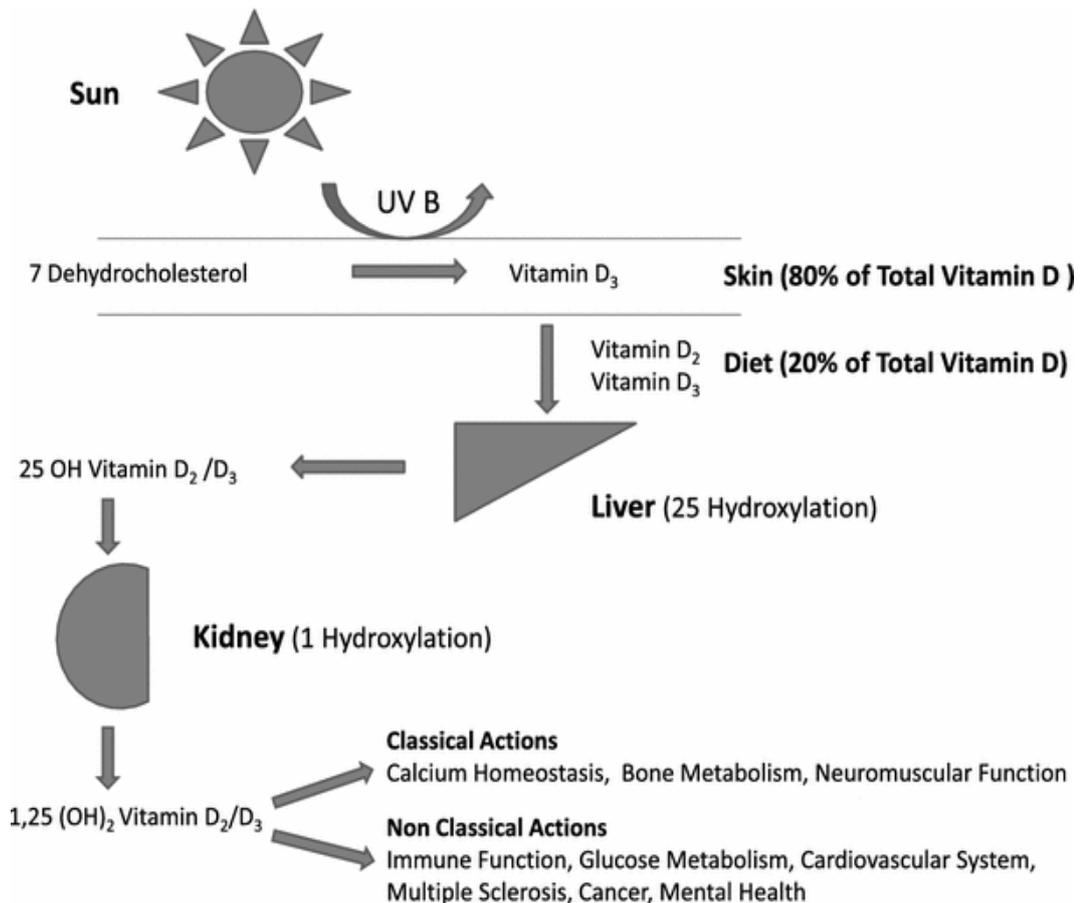


Abbildung 2: "Pathway of Vitamin D production" ³⁸

2.1.5. Wirkung

Im Laufe der Erforschung ist Vitamin D "von einem Hormon der Calcium-Homöostase zu einem Vertreter mit großer Bedeutung für Regulation und Entwicklung generell geworden." ³⁹

Die aktive Form von Vitamin D entfaltet ihre Wirkung über den Vitamin-D-Rezeptor (VDR).³⁹ Dieser liegt, klassisch für die fettlöslichen Steroidhormone, im Zellkern und gehört damit zur Gruppe der Nuklearrezeptoren. Der Rezeptor besitzt zwei Bindungsstellen, eine Hormonbindungsstelle an der ein spezifischer Ligand, hier Calcitriol, ansetzt und eine DNA-Bindungsdomäne mit Affinität zur Promotorregion der Zielgene. "Die Zinkfinger-Region des Rezeptors interagiert mit spezifischen Nukleotid-Sequenzen (hormone response elements) in der 5'-Regulatorregion der Zielgene." ³⁹ Der, durch die Bindung von Calcitriol, aktivierte Rezeptor steuert die Transkription von Genen in verstärkender oder inhibierender Weise.¹⁵ "Vitamin D reguliert 3% des menschlichen Genoms" ⁴⁰ und entfaltet seine Wirkung an zahlreichen Organen.

Die Wirkung von Vitamin D wurde im menschlichen Körper zuerst an der Niere, den Knochen und dem Darm entschlüsselt. Dort wirkt Calcitriol in seiner klassischen Rolle als Hormon der Calcium-Homöostase.³⁹ Ziel ist es, den Plasma-Calcium- und Phosphatspiegel aufrecht zu erhalten. Bei niedrigen Calcium- und Phosphatspiegeln führt eine steigende Parathormonkonzentration zur Synthese von Calcitriol über die Induktion der 1-alpha Hydroxylase.⁴¹ Calcitriol bewirkt die enterale Calcium- und Phosphatabsorption und die Reabsorption dieser Elemente in der Niere. Außerdem dient Calcitriol der Bildung und Mineralisation von Knochen, wo es als Gegenspieler zum Parathormon (PTH) wirkt.

In physiologischen Konzentrationen inhibiert Calcitriol die PTH-Synthese der Nebenschilddrüsen⁴² und ein Vitamin-D-Mangel hat bei mangelnder Calciumabsorption einen erhöhten PTH-Spiegel zur Folge.⁴³ Dieser Aspekt wird auch zur Definition eines Normwerts für den Vitamin-D-Mangel angeführt.

Durch neue Erkenntnisse zur Verbreitung des VDR wurden mittlerweile weitere Wirkungen des Vitamin D bekannt. "Es existieren umfangreiche Beweise dafür, dass Vitamin-D-Rezeptoren Effekte an einer Vielzahl von Organen haben, die nicht direkt in die Calcium-Homöostase involviert sind."³⁹ "Es wurden VDR in epidermalen Keratinozyten, aktivierten T-Zellen, antigen-präsentierenden Zellen, Makrophagen, Monozyten und zytotoxischen T-Zellen gefunden."⁶ Calcitriol unterstützt die Differenzierung von Makrophagen und Monozyten und hat einen antiinflammatorischen Effekt in der Immunantwort. Außerdem wird dem Calcitriol eine proliferationshemmende und differenzierungsfördernde Wirkung auf Tumorzellen zugeschrieben und Vitamin D erfüllt Funktionen in der Haut, den Lymphknoten, dem Pankreas, dem Gehirn und der Plazenta.³⁴

Die genauen Stoffwechselwege und Wirkungen sind bisher noch nicht ausreichend aufgeklärt. In der Schwangerschaft spielt Vitamin D sowohl mit seinen Effekten auf die Calcium-Homöostase eine Rolle als auch durch die Beeinflussung des Immunsystems und der Hormonproduktion.⁴⁴

2.1.6. Metabolismus und Wirkung in der Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft wird der Vitamin-D-Spiegel im mütterlichen Organismus spezifisch reguliert, um eine ausreichende Versorgung des Feten sicherzustellen. Für eine adäquate Knochenentwicklung- und Mineralisierung benötigt der Fetus 25-30g Calcium, welches aus dem Stoffwechsel der Mutter übertragen wird.⁴⁵ Um diesen Bedarf zu sichern, wird der mütterliche Vitamin-D-Metabolismus gesteigert und bewirkt eine vermehrte intestinale Calciumabsorption.⁴⁶

Die Regulation des Vitamin-D-Metabolismus in der Schwangerschaft beinhaltet eine Steigerung der Calcitriol-Konzentration, wohingegen die Konzentrationen an 25OHD und Calcium im Serum konstant bleiben.⁴⁴ Die Calcitriol-Steigerung wird durch eine vermehrte Aktivität der renalen 1-alpha-Hydroxylase und eine zusätzliche plazentare 1-alpha-Hydroxylase sichergestellt.

1978 wurde diese extrarenale Synthese des aktiven Vitamin erstmals in einem nephrektomierten Rattenmodell gezeigt. Die schwangeren Ratten waren trotz der fehlenden renalen 1-alpha-Hydroxylase in der Lage ausreichend Calcitriol zu produzieren und die fetoplazentare Einheit konnte als Hauptsyntheseort identifiziert werden.^{47,36,48}

Der Calcitriol-Spiegel steigt signifikant vom 1. bis zum 3. Trimester.^{31,49} Neben der Bereitstellung von Calcium für die Skelett-Kalzifizierung des Feten am Ende der Schwangerschaft, wird eine bedeutende Rolle des Calcitriols als anti-inflammatorischer Faktor zu Beginn der Schwangerschaft diskutiert.^{50,51} Die Regulation des Immunsystems vor allem im ersten Trimester ist Grundlage für die Akzeptanz des Feten und das Fortbestehen der Schwangerschaft.^{44,52}

2.2 Vitamin-D-Mangel

2.2.1. 25OHD als Vitamin-D-Parameter

Von allen Metaboliten ist der 25OHD-Spiegel im Serum der beste Indikator für den Vitamin-D-Status. Das gemessene 25OHD bildet über die Halbwertszeit den Vitamin-D-Spiegel der letzten 2-3 Wochen ab⁷ und gibt somit eine zuverlässige Aussage über die Vitamin-D-Versorgung.

Im Gegensatz dazu hat der aktive Metabolit Calcitriol nur eine Halbwertszeit von etwa vier Stunden und zerfällt nach seiner Bildung rasch, sodass eine Messung von Calcitriol keine langfristige Aussage zulässt.⁷ "Außerdem ist das 25OHD in einer höheren Konzentration im Serum vorhanden als das Calcitriol (ng/ml vs. pg/ml)."⁴⁴

Die Calcitriol-Konzentration wird streng reguliert durch Calcium, Phosphat und PTH⁷, da sie die aktive Form des Vitamin D darstellt und in die Calcium-Homöostase eingreift. Dies führt dazu, dass im Falle eines 25OHD-Mangels durch die Stimulation von PTH eine Erhöhung des Calcitriolspiegels bewirkt wird und somit ein 'normaler' Calcitriol-Spiegel den eigentlichen Vitamin-D-Mangel verschleiert.⁶

Außerdem wird die messbare Serumkonzentration von Calcitriol durch das Vitamin-D-Bindeprotein beeinflusst, wohingegen das Bindeprotein keinen Einfluss auf den Anteil des biologisch aktiven Calcitriols hat. Somit kann es fälschlicherweise zu niedrigen Messwerten der 1,25-OH₂-D-Konzentration kommen, obwohl ein ausreichender Spiegel des Hormons biologisch aktiv ist.⁵³ Eine Messung des Calcitriols ist infolgedessen nur für

spezifische Fragestellungen wie Nierenerkrankungen (Bestimmung der Aktivität der 1-alpha-Hydroxylase) oder Erkrankungen des Phosphatmetabolismus sinnvoll.⁷

2.2.2. Vitamin-D-Mangel: Normwerte und Definition

Die Einteilung des Vitamin-D-Status erfolgt nach der 25OHD-Konzentration. Diese kann in nmol/L und in ng/ml angegeben werden. Der Umrechnungsfaktor liegt bei 2,5.

Die Kriterien zur Einteilung des Vitamin-D-Status sind sehr heterogen und es gibt verschiedene Leitlinien, die unterschiedliche Normwerte zu Grunde legen.⁵⁴ Bisherige Normwerte des Vitamin-D-Status beziehen sich auf die Effekte von Vitamin D im Knochenstoffwechsel. Eine Einteilung der optimalen Vitamin-D-Konzentrationen in Bezug auf die extraskeletalen Funktionen ist noch nicht bekannt.⁵⁵

Die Leitlinien der Endocrine Society aus dem Jahr 2011⁷ beziehen sich vor allem auf die Behandlung von Patienten mit einem Risiko für einen Vitamin-D-Mangel. Das Hauptkriterium für die Einteilung des Vitamin-D-Status ist der PTH-Spiegel. Die Konzentrationen von 25OHD und PTH verhalten sich umgekehrt proportional. Ab einem 25OHD-Spiegel von 20ng/ml normalisieren sich die PTH-Spiegel und erreichen ein Plateau, sodass dieser Wert als Cut-Off für einen Vitamin-D-Mangel gesetzt wird.

Es sollte dabei jedoch nicht vergessen werden, dass die wesentlichen Stimulatoren für eine PTH-Ausschüttung der Calcium- und Phosphatspiegel sind, sodass ein Vitamin-D-Mangel den PTH-Spiegel nur sekundär beeinflusst. Außerdem wurden altersabhängige Unterschiede in der Regulation dieser Parameter belegt. Bei jüngeren Menschen ist eine strengere Regulation der PTH-Spiegel zu beobachten, die dazu führt, dass ein Anstieg des PTH's über die obere Normgrenze nur bei schweren Vitamin-D-Mangelzuständen zu erwarten ist und somit der Cut-Off für eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung verschoben wird.⁵⁶

Vitamin D Status	25OHD (ng/ml)	25OHD (nmol/L)
Mangel	<20	<50
Insuffizienz	21-29	52,5-72,5
Suffizienz	30-100	75-250
Toxizität	>100	>250

Abbildung 3: Vitamin-D-Status und Einteilung nach der Endocrine Society⁷

Das Institute of Medicine hat ebenfalls im Jahr 2011 neue Richtlinien zum Vitamin-D-Spiegel herausgebracht⁵⁷, um den Bedürfnissen der Bevölkerung in Bezug auf Vitamin D und Calcium gerecht zu werden.

Die Einteilung des Vitamin-D-Status nach dem IOM bezieht sich auf die Knochengesundheit. Danach wird eine maximale Calciumabsorption ab einem Spiegel

von 30nmol/L-50nmol/L erreicht und das Risiko für die Entwicklung von Knochenkrankheiten besteht ab einem Level von <30nmol/L. Außerdem wird 50nmol/L als die Schwelle angesehen, die " den Vitamin-D-Bedarf von 97,5% der Bevölkerung" im Sinne einer Gauß'schen Normalverteilung stillt. ^{6,58}

Vitamin D Status	25OHD (ng/ml)	25OHD (nmol/L)
Mangel	<12	<30
Insuffizienz	12-19,9	30-49,9
Suffizienz	20-50	50-125
Toxizität	>50	>125

Abbildung 4 : Vitamin-D-Status und Einteilung nach dem IOM ⁶

Laut Hollis ⁵⁹ kann der optimale 25OHD-Wert nicht allein anhand einer Normalverteilung der 25OHD-Spiegel augenscheinlich gesunder Probanden festgelegt werden. "Eine adäquate Vitamin-D-Versorgung muss danach an der Messung weiterer Biomarker, wie PTH, Calcium und Knochenmineralisierung, festgemacht werden, die die Veränderungen im Vitamin-D-Stoffwechsel anzeigen."

In dieser Dissertation gilt folgende Einteilung des Vitamin-D-Status:

Vitamin D Status	25OHD (ng/ml)	25OHD (nmol/L)
Schwerer Mangel	<11	<27,5
Mittelschwerer Mangel	≥11 - <16	27,5-40
Leichter Mangel	≥16 - <20	40-50
Suboptimale Versorgung	≥20 - <30	50-75
Optimale Versorgung	>30	>75

Abbildung 5: Vitamin-D-Status und Einteilung dieser Dissertation

2.2.3. Ursachen für einen Vitamin-D-Mangel

"Ein Vitamin-D-Mangel kann in Folge von unzureichender Vitamin-D-Aufnahme, reduzierter Sonnenexposition und unzureichender endogener Synthese (kutan, hepatisch oder renal bedingt), erhöhtem hepatischem Metabolismus oder einer Endorgan-Resistenz in Erscheinung treten." ⁶⁰

2.2.3.1 Sonnenlicht als Vitamin-D-Quelle und Einflussfaktoren

Der größte Teil des Vitamin-D-Spiegels im Blut geht auf die endogene Vitamin-D-Synthese durch Sonneneinstrahlung zurück.^{10,29} An dieser Stelle beeinflussen zahlreiche Faktoren die endogene Vitamin-D-Synthese und können somit Gründe für einen Vitamin-D-Mangel sein.

"Eine Sonnenexposition der Arme, des Gesichts und der Hände über kurze Zeit ist äquivalent zu einer oralen Vitamin-D-Aufnahme von 200IE."⁶¹ Eine wiederholte Sonnenexposition des gesamten Körpers mit einer minimalen erythemalen Dosis führt zu einem Anstieg des 25OHD-Serumspiegels vergleichbar mit einer längerfristigen Einnahme von 10.000IE pro Tag.⁶² Studien zeigen, dass bei umfangreicher Sonnenexposition während der Sommermonate der 25OHD-Serumspiegel ein Plateau erreicht, sodass es zu keiner toxischen Vitamin-D-Konzentration kommt.^{63,64,65}

Es ist schwierig, die Dauer und Art der Sonnenexposition festzulegen, die eine adäquate Vitamin-D-Versorgung sicherstellt. Wesentliche Faktoren, die die Effektivität der endogenen Vitamin-D-Synthese beeinflussen, sind die Lebensumstände, der Gebrauch von Sonnencremes, Verschleierung der Haut, Hauttyp, Breitengrad und Saison^{24,66}

Diese Studie dient dazu, die Prävalenz des Vitamin-D-Mangels in der Schwangerschaft in Deutschland zu bestimmen und berücksichtigt dabei im Speziellen saisonale und ethnische Faktoren.

Geographische Komponenten wie der Breitengrad und die Saison haben einen Einfluss auf die Sonneneinstrahlung. Deutschland ist mit einem Breitengrad von 47. - 55. in den Wintermonaten unterversorgt an ausreichender Sonneneinstrahlung.²⁷ Es existieren zusätzliche saisonale Schwankungen der Sonneneinstrahlung, die gerade in der Schwangerschaft, durch die festgelegte Zeitspanne, zum Problem werden. In der vorliegenden Untersuchung wird die Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels unter dem Aspekt saisonaler Faktoren untersucht, um damit gerade Schwangeren in den Risikomonaten in Zukunft eine ausreichende Versorgung zu ermöglichen.

Zu den hautspezifischen Einflussfaktoren zählen vor allem Hautalterung und Pigmentierung. Zahlreiche Studien belegen eine reduzierte Vitamin-D-Synthese bei steigendem Melaningehalt der Haut.^{26,67} Verwertbare Studienergebnisse von schwangeren Frauen in Deutschland hierzu fehlen bisher. Dabei leben in Deutschland viele Frauen unterschiedlicher Ethnie und verschiedener Hauttypen. Die Untersuchungen zur Prävalenz des Vitamin-D-Mangels unter Berücksichtigung ethnischer Faktoren dienen dazu, eine Bestandsaufnahme der derzeitigen Vitamin-D-

Versorgung in der Schwangerschaft in einem Mischkollektiv in Deutschland zu erheben und das Risiko für einen Vitamin-D-Mangel je nach Pigmentierung zu erkennen.

Lebensumstände

Der Lebensstil heutzutage lässt wenig Platz für natürliches Sonnenlicht. Es hat ein Lebenswandel in der Gesellschaft stattgefunden, der großen Einfluss auf die Sonnenexposition und Vitamin-D-Synthese der Bevölkerung hat.

Man kann davon ausgehen, dass die Vitamin-D-Spiegel unserer frühen Vorfahren sehr viel höher waren, als sie heutzutage zu verzeichnen sind.⁶⁵ Während ein Urmensch den weitaus größten Teil des Tages seine gesamte Körperoberfläche der Sonne aussetzte, wird in der modernen Gesellschaft bis zu 95% der Haut verhüllt und eine direkte Sonnenexposition findet selten statt.⁶⁵

Laut Spitz¹ ist der Lebenswandel bezogen auf den Vitamin-D-Mangel in zwei große Höhepunkte zu unterteilen. "Die erste Rachitiswelle rollte im Zuge der Industrialisierung über Europa." ¹ Die Menschen, die bis dahin auf dem Land lebten und genügend Sonnenlicht bekamen, um Ihre Vitamin-D-Spiegel natürlicherweise aufrecht zu erhalten, zogen auf der Suche nach Arbeit in die Städte. Die Lebensbedingungen in den Städten ließen mit "Ruß und Qualm am Himmel" ¹ keinen Platz für ausreichende Sonnenexposition. Die Folge war eine hohe Prävalenz der Rachitis bei Kindern und ein erster Höhepunkt des generalisierten Vitamin-D-Mangels. Spitz spricht nun von einer "zweiten Welle eines allgemeinen Vitamin-D-Mangels" ¹ innerhalb der heutigen Zeit. Die Menschen verbringen den größten Teil ihrer Zeit, unabhängig davon ob Arbeitszeit oder Freizeit, in geschlossenen Räumen. Das Fensterglas schirmt den, zur Produktion von Vitamin D wichtigen, UV-B Anteil des Sonnenlichts ab. In der übrigen Zeit, die eine Sonnenexposition zulässt, schützt sich die Bevölkerung aus Angst vor Hautkrebs vermehrt vor direkter Sonneneinstrahlung.¹

Untersuchungen aus der Türkei vergleichen die Städte Izmir und Erzurum bezüglich Lebensstil und Einfluss auf den Vitamin-D-Status in der Schwangerschaft. ⁶⁸ Frauen aus Izmir, mit mehr Zeit im Freien und weniger Verhüllungen durch Kleidung, hatten bessere Vitamin-D-Spiegel als Frauen aus Erzurum. In Erzurum führt vermehrte religiöse Verschleierung und eine häusliche Lebensweise zu höheren Vitamin-D-Mangel-Prävalenzen. Diese Ergebnisse zeigen einen zusätzlichen Einfluss religiöser und kultureller Faktoren auf den Vitamin-D-Spiegel.

Auch in Ländern mit großer Sonnenexposition tritt heutzutage ein Vitamin-D-Mangel auf.^{69,64} Die Lebensbedingungen können erklären, warum es trotz ausreichender Sonneneinstrahlung in diesen Ländern zu mangelnder Bildung an Vitamin D in der Haut kommt. Beobachtungsstudien aus Thailand zeigen, dass "vermehrte Urbanisation die

Sonnenexposition im Freien verhindert" und "Luftverschmutzungen für niedrige Vitamin-D-Spiegel verantwortlich sein können." ⁶⁹ Außerdem ist eine helle Haut in der thailändischen Kultur sehr angesehen und Frauen in Thailand vermeiden dadurch eine direkte Sonnenexposition.⁷⁰

Die Vermeidung einer direkter Sonnenexposition ist auch in anderen Ländern weit verbreitet. Holick spricht in diesem Zusammenhang von dem "D-lemma mit dem Sonnenlicht." ³ "Die Menschen heutzutage haben angefangen sich vor der Sonne zu fürchten, statt sie zu verehren. [...] Der Zusammenhang zwischen Sonnenlicht und Hautkrebs ist in den letzten 25 Jahren völlig unverhältnismäßig aufgebauscht worden." ³ Zusätzlich zu der vorwiegend in Innenbereichen ausgeführten Lebensweise der Bevölkerung kommt eine "sonnenfeindliche Massenhysterie"³ hinzu, die eine natürliche Vitamin-D-Produktion der Haut stark einschränkt. "Der Gebrauch von Sonnencreme blockiert die Absorption von UV-B-Strahlung durch die Haut und schützt vor Sonnenbränden, vorzeitigem Altern und Hautkrebs." ²⁴

Matsuoka et al. untersuchten 1987 den Zusammenhang von Vitamin-D-Synthese und Schutz durch Sonnencreme. Dabei wurden acht Probanden in zwei Gruppen entweder ohne Sonnenschutz oder nach Vorbehandlung mit Sonnencreme des Lichtschutzfaktor (LSF) 8 mit UVR bestrahlt. Die Sonnencreme blockierte die Vitamin-D-Synthese signifikant und es konnte kein Anstieg des Vitamin-D-Spiegels nach Gebrauch von Sonnencreme gemessen werden.²⁴ "Bei einem LSF von 30 werden 95-98% der UV-Strahlung absorbiert und somit wird die Vitamin-D-Synthese um den gleichen Faktor stark eingeschränkt." ²⁷

Auch eine Verhüllung der Haut durch Kleidung macht die Vitamin-D-Synthese über UV-B-Strahlung unmöglich.⁷¹ Dies muss im individuellen Risikoprofil einer schwangeren Frau berücksichtigt werden. "Für eine optimale Vitamin-D-Synthese durch direkte Sonnenexposition müssen die Menschen in Mittel-Europa 18% ihrer Körperoberfläche (entsprechen z.B. Unterarmen und einem Teil der Beine) einer halben minimalen erythemalen Dosis (MED= leichte Rötung der Haut 24 Stunden nach der Sonnenexposition) ohne Sonnenschutz zwei oder dreimal pro Woche aussetzen. Dies entspricht einem Sonnenbad von 15 Minuten pro Tag zwischen 10 und 15 Uhr von 18% der Körperoberfläche ohne Sonnenschutz." ⁷²

Hautalterung

Das Alter setzt das Vermögen der Haut zur körpereigenen Vitamin-D-Synthese herab. Studien belegen eine bis zu 3-fach erniedrigte Vitamin-D-Produktion im Alter von 62-80 Jahren im Vergleich zu 20-30-Jährigen.⁷³ Dazu kommt, dass alte Menschen oft eingeschränkt in ihrer Mobilität sind und dadurch weniger Zeit im Freien verbringen. Dies

betrifft vor allem Menschen in Altersheimen oder Kranke.¹ Gerade dieser Anteil der Bevölkerung würde von einem ausreichenden Vitamin-D-Spiegel mit positiven Auswirkungen auf Knochen, Muskeln und zahlreiche andere Organe sehr profitieren. Da sich diese Studie jedoch mit jungen, schwangeren Frauen beschäftigt, soll dieser Aspekt hier nur vollständigheitshalber genannt werden.

Saison

"Es ist bereits bekannt, dass durch saisonale Unterschiede in der endogenen Synthese von Vitamin D₃ ein großer Einfluss auf den Vitamin-D-Spiegel von Kindern und Erwachsenen ausgeübt wird."²⁷ Sowohl der Breitengrad, als auch die Jahreszeit haben einen Einfluss auf die jeweils verfügbare UV-B Strahlung zur Vitamin-D-Synthese.⁷⁴

Mit dem Breitengrad variiert auch die UV-B-Strahlung, die auf die Erde trifft. Die Ozonschicht der Erde absorbiert 99% der UV-B Strahlen mit der Länge 291nm-320nm. Mit steigendem Breitengrad wird im Winter der Einfallswinkel der Strahlung flacher und der Weg durch die Ozonschicht länger.²⁷ Dies hat zur Folge, dass die Absorption der UV-B-Strahlung weiter steigt und somit sehr wenige bis gar keine UV-B-Photonen die Erdoberfläche erreichen. "In den Wintermonaten ist eine Vitamin-D-Synthese oberhalb und unterhalb des 33. Breitengrads nicht mehr möglich."²⁷ Deutschland liegt zwischen dem 47. und 55. Breitengrad und somit weit oberhalb der Grenze für ausreichende UV-B-Strahlung in den Wintermonaten. Die Problematik des Vitamin-D-Mangels hierzulande ist zu einem großen Teil allein durch die geographische Lage Deutschlands bedingt. Hier zeigt sich die Bedeutung aktueller Studien zur Vitamin-D-Versorgung in Deutschland, insbesondere bei Risikogruppen, wie den hier untersuchten Schwangeren. Eine Untersuchung aus dem Jahr 2016 liefert aktuelle Daten zur UV-B-Verfügbarkeit für Europa vom 35.-69. Breitengrad.⁷⁵ Die Verfügbarkeit für UV-B-Strahlung steigt mit fallendem Breitengrad an, während in allen Gegenden eine signifikante, saisonale Abhängigkeit zu finden ist. Mit dem Breitengrad steigt die Länge des Vitamin-D-Winters und verkürzt somit die Zeitspanne des Jahres in der eine Vitamin-D-Synthese möglich ist.⁷⁴ "Innerhalb von Europa variiert der Vitamin-D-Winter von 0 Monaten am 35. Breitengrad bis zu 8 Monaten auf dem 69 Breitengrad."⁷⁵ "In Deutschland ist ca. 6 Monate im Jahr gar keine bzw. keine ausreichende Vitamin-D-Synthese möglich."⁷⁶ Die verfügbare UV-B-Strahlung erreicht in Deutschland etwa Mitte März die Schwelle, welche eine Vitamin-D-Synthese möglich macht und hält über die Sommermonate an. Gegen Ende Oktober wird dann der Schwellenwert unterschritten und der Vitamin-D-Winter beginnt.⁷⁵

Das IOM hat Ergebnisse einiger Studien zur saisonalen Variation des Vitamin-D-Status aufgelistet und ausgewertet und kommt zu dem Schluss, "dass zwischen dem Winter-

Tiefpunkt und dem Sommer-Höhepunkt des Vitamin-D-Spiegels im Durchschnitt eine Differenz von 25nmol/L (bzw. 10ng/ml) liegt" ⁶, die je nach Basisspiegel signifikante Auswirkungen haben kann. Mehrere Untersuchungen zum Vitamin-D-Spiegel in der Schwangerschaft zeigen eine signifikante saisonale Abhängigkeit, ^{77,78,79,80} die bei Schwangerschaften über das Winterhalbjahr ein Risiko für Mutter und Kind darstellt. Eine gezielte Supplementation über die Wintermonate kann ein Ansatz sein, den Vitamin-D-Status ganzjahreszeitlich aufrecht zu erhalten und eine Prävention für Schwangerschaftskomplikationen zu schaffen.

Pigmentierung

Der Mensch hat während der Evolution in seiner Haut mit dem Melanin einen körpereigenen Sonnenschutz entwickelt. Das Pigment absorbiert UV- Strahlen im Bereich von 290-700nm. ⁸¹ Auch die, zur Vitamin-D-Produktion wichtige, UV-B-Strahlung fällt mit 290-320nm in dieses Spektrum. Das Melanin konkurriert mit dem 7-DHC um die UV-B-Strahlen. Je höher die Pigmentierung, umso niedriger ist die Vitamin-D-Produktion, da die größere Menge an Melanin die Strahlen vermehrt absorbiert.¹⁴ Damit auch stark pigmentierte Menschen Vitamin D über die Haut produzieren können müssen sie 5-10 fach länger den UV-B-Strahlen ausgesetzt werden.^{82, 26}

Wenn der Vitamin-D-Mangel bei Schwangeren schon in der vorwiegend hellhäutigen, kaukasischen Bevölkerung hierzulande stark verbreitet ist, so ist die Pigmentierung ein zusätzlicher Risikofaktor, der in der Prävention und Korrektur des Vitamin-D-Mangels große Bedeutung hat.

Schon 1922 zeigte Hess, dass "eine Hautpigmentierung bei Ratten die antirachitischen Eigenschaften von Sonnenlicht beeinflusst." ⁸³ Durch Levinsohn 1927 ⁸⁴ wurden klinische Beobachtungen zur Inzidenz der Rachitis bei dunkelhäutigen Kindern gemacht, die zeigen, dass das Risiko an Rachitis zu erkranken mit zunehmender Pigmentierung steigt.

Holick berichtet 1981 über "die Rolle der Pigmentierung, des Breitengrades und anderer Faktoren in der endogenen Vitamin-D-Synthese über die Haut".¹⁴ Er untersuchte den Einfluss der Hautpigmentierung in vitro ¹⁴ und in vivo ²⁶. Die in vitro Studie beinhaltete die Bestrahlung von Hautproben der verschiedenen Hauttypen III (hypopigmentiert) und IV, V (hyperpigmentiert). Dabei war die Bestrahlungszeit für ein Maximum der Vitamin-D-Synthese bei der hyperpigmentierten Haut um 1/2 bis 6 fach erhöht.¹⁴ In vivo wurden zwei hellhäutige, kaukasische Probanden und drei dunkelhäutige Probanden der gleichen Dosis an UV-B-Strahlung ausgesetzt. Während die hellhäutigen Probanden ihren Vitamin-D-Spiegel signifikant anheben konnten, wurde bei den pigmentierten Probanden keine signifikante Änderung verzeichnet.²⁶

Obwohl diese Erkenntnisse bereits vor über 30 Jahren gewonnen wurden, ist der Einfluss der Hautpigmentierung auf den Vitamin-D-Spiegel weiterhin Bestandteil aktueller Forschung.^{85,86,82,87,88}

Eine Studie von Richard et al.⁶⁷ greift das Thema speziell für schwangere Frauen in der Schweiz auf. "Die Ergebnisse dienen dazu, zukünftig eine gute Strategie gegen den Vitamin-D-Mangel in der Schwangerschaft zu haben, beispielsweise durch eine Vitamin-D-Supplementation speziell für Frauen mit dunklerer Hautfarbe." ⁶⁷ 2/3 der schwangeren Frauen aus der Studienpopulation waren Vitamin-D-defizient (<20 ng/ml). Eine dunkle Hautpigmentierung war assoziiert mit einer höheren Prävalenz des Vitamin-D-Mangels und das Problem stellte sich ganzjahreszeitlich dar.⁶⁷

Die Forderung nach einem "konsequentem Screening- und Supplementationsprogramm für schwangere Frauen und insbesondere für diejenigen mit dunklerer Hautpigmentierung" ⁶⁷ ist auch ein Anlass dieser Dissertation, da bislang keine belastbaren Daten für Deutschland vorliegen.

2.2.3.2 Nahrungsmittel als Vitamin-D-Quelle

Wenn durch ausreichende Sonneneinstrahlung eine endogene Vitamin-D-Synthese gesichert ist, machen Nahrungsmittel als Vitamin-D-Quelle einen unbedeutenden Teil aus. Da jedoch, wie bereits dargestellt, zahlreiche Faktoren diese endogene Synthese beeinflussen oder in den Wintermonaten hierzulande sogar komplett verhindern, kommt der Aufnahme von Vitamin D über die Nahrung eine größere Bedeutung zu.

Allerdings ist Vitamin D nur in bestimmten Lebensmitteln natürlicherweise vorhanden. Zu den Vitamin-D-Quellen zählen vor allem fettiger Seefisch, Eier, Pilze und einige Milchprodukte.⁷² Der überwiegende Teil an natürlicherweise Vitamin-D-haltigen Nahrungsmitteln kann den Bedarf nicht decken, sodass eine gezielte Anreicherung bestimmter Lebensmittel mit Vitamin D an Bedeutung gewinnt. Hierzu gibt es den Ansatz Pilze, die natürlicherweise Ergosterin enthalten, mit UV-Strahlung zu behandeln und so Ergocalciferol (Vitamin D₂) zu erhalten, welches durch den Verzehr vom Körper aufgenommen wird.⁸⁹

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) hat 2011 eine Stellungnahme zu "Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten" ⁹⁰ herausgegeben und 2012 Richtwerte zur empfohlenen Vitamin-D-Zufuhr definiert.⁹¹ Die empfohlene tägliche Vitamin-D-Zufuhr für Erwachsene bis 65 Jahre ist danach 20µg bzw. 800IU. Diese Empfehlung gilt auch für schwangere Frauen. Der Richtwert für die Vitamin-D-Zufuhr schließt alle möglichen Vitamin-D-Quellen mit ein. Somit ist im Sommer bzw. bei ausreichender Sonnenexposition eine alimentäre Zufuhr weniger bedeutend, während

vor allem im Winterhalbjahr die 20µg komplett durch Nahrungsmittel und Supplemente gedeckt werden müssen.⁹¹

"Nach aktuellen Daten der Nationalen Verzehrsstudie (NVS II) liegt die mediane Vitamin-D-Zufuhr bei Männern im Alter von 14 bis 80 Jahren bei 2,9 µg (P5 - P95 0,9 - 9,6 µg) pro Tag (n = 7 093) und bei gleichaltrigen Frauen bei 2,2 µg (P5 - P95 0,7 - 7,0 µg) pro Tag (n = 8 278)."⁹⁰ Die Differenz dieser Angabe der natürlichen Vitamin-D-Zufuhr über die Nahrung zum empfohlenen Wert entfällt auf medikamentöse Supplemente.

2.3 Literaturüberblick und Folgen des Vitamin-D-Mangels

2.3.1. Literaturüberblick

Die Untersuchungen dieser Dissertation dienen dazu, belastbare Daten zur Prävalenz des Vitamin-D-Mangels in der Schwangerschaft in Deutschland zu erhalten. In der Folge soll hierzulande zukünftig die Prävalenz für einen Vitamin-D-Mangel in der Schwangerschaft durch eine medikamentöse Korrektur verringert werden. Die Brisanz des Themas wird durch einen Literaturüberblick veranschaulicht.

Der Vitamin-D-Mangel ist ein weltweites Problem mit hoher Prävalenz. Holick spricht in diesem Zusammenhang von einer "erschreckenden Chronik"³. Ein Review über den Vitamin-D-Status in sechs Regionen (Europa, Asien, Naher Osten und Afrika, Lateinamerika, Nordamerika und Ozeanien) verdeutlicht die "weltweite Verbreitung"⁴ des Vitamin-D-Mangels und erklärt diesen zu einem "globalen, bedeutenden Gesundheitsproblem"⁴. 25OHD-Werte von <30 ng/ml waren in allen sechs Regionen weit verbreitet, während schwerer Vitamin-D-Mangel (<10ng/ml) vor allem in Südostasien und dem Nahen Osten auftrat.

Zur Prävalenz des Vitamin-D-Mangels in der deutschen, erwachsenen Normalbevölkerung wurde im Zeitraum von Februar bis Mai 2007 eine große, deutschlandweite Kohortenstudie durchgeführt (DeViD-Studie)⁹². Die Studie umfasste 1343 Probanden aus der Routinesprechstunde von 264 deutschen Hausärzten. Dabei hatten 75% einen Vitamin-D-Mangel (<20ng/ml) und 92% waren Vitamin-D-insuffizient (<30ng/ml). Das Studienergebnis zeigt, dass der "Vitamin-D-Mangel in Deutschland besonders zum Ende der Winterzeit (hier: Feb.-Mai) extrem verbreitet ist. [...] Der Vitamin-D-Mangel existiert mit hoher Prävalenz in der gesamten deutschen Bevölkerung."⁹²

Schwangere Frauen bilden in der Bevölkerung eine eigene Kohorte mit speziellen Bedürfnissen und Risikofaktoren. Die Prävalenz des Vitamin-D-Mangels in der allgemeinen Bevölkerung ist somit nicht auf schwangere Frauen übertragbar. Folglich ist

der gezielte Blick auf den Vitamin-D-Status in der Schwangerschaft von großer Bedeutung, um den speziellen Bedürfnissen gerecht zu werden und eine gute Prävention zu schaffen.

Saraf et al. untersuchten in einem Review die Daten zum globalen Vitamin-D-Spiegel schwangerer Frauen in den Jahren 1959-2014 und fanden eine weltweite Prävalenz des manifesten Vitamin-D-Mangels mit einer Konzentration von $<20\text{ng/ml}$ bei 54% der Frauen.⁹³ Bei 18% der schwangeren Frauen weltweit liegt ein schwerer Vitamin-D-Mangel mit einer Konzentration $<10\text{ng/ml}$ vor. Es zeigte sich eine große Variabilität im Vitamin-D-Status verschiedener Regionen. Die niedrigsten Vitamin-D-Spiegel fanden sich im Nahen Osten, Südostasien und Europa.⁹³ Die höchsten Vitamin-D-Spiegel bei schwangeren Frauen zeigten sich in Afrika, wobei die Menge an bisher vorhandenen Daten aus dieser Region unzureichend ist.

Ein Review zum Vitamin-D-Status bei schwangeren Frauen in der Mittelmeer-Region schließt die Länder Griechenland, Spanien, Türkei, Italien und Tunesien ein.⁹⁴ "Auch in der Mittelmeer-Region, mit ausreichendem Sonnenschein über das ganze Jahr, ist der Vitamin-D-Mangel prävalent."⁹⁴ Die Prävalenzen der eingeschlossenen Studien variieren aufgrund von verschiedenen Messmethoden und unterschiedlichen Einteilungen des Vitamin-D-Status. Für die Vitamin-D-Insuffizienz ergeben sich Prävalenzen von 9,3%-41,4%. Der Vitamin-D-Mangel zeigte sich bei 22,7%-90,3%.⁹⁴

Eine Studie aus den Niederlanden berichtet über eine Prävalenz des Vitamin-D-Mangels (hier: $<10\text{ng/ml}$) in der Schwangerschaft je nach Ethnie zwischen 8% und 84%.⁹⁵ Dabei hatten Frauen mit westlicher Herkunft signifikant höhere Vitamin-D-Spiegel und Frauen mit türkischen Wurzeln (22% der Gesamtkohorte) zeigten die niedrigsten Werte. Dies verdeutlicht die Bedeutung der Prävention für Frauen nicht-westlicher Herkunft und dunklerer Hautpigmentierung.

In Belgien wurde der Vitamin-D-Status bei 1311 schwangeren Frauen bestimmt. Hier zeigte sich eine Prävalenz des Vitamin-D-Mangels (hier: $<20\text{ng/ml}$) von 44,6%. Eine Insuffizienz ($<30\text{ng/ml}$) wurde bei 74,1% der Frauen festgestellt.⁷⁸ Die, in Belgien ermittelten, hohen Prävalenzen traten auf, obwohl 62% der schwangeren Frauen über die Einnahme von Multivitamin-Präparaten mit Vitamin-D-Anteil berichteten.⁷⁸ Dieser Aspekt unterstreicht die Brisanz der aktuellen Lage, da ein generalisierter Vitamin-D-Mangel in der Schwangerschaft festzustellen ist, der trotz der bisherigen Supplementationsansätze weiter besteht. Eine flächendeckendes und vor allem ausreichendes Supplementationskonzept sollte etabliert werden.

In Dänemark hatten 10,1% einer Subkohorte (n=1494) an schwangeren Frauen aus der Danish National Birth Cohort (DNBC) einen schweren Vitamin-D-Mangel ($<10\text{ng/ml}$),

42,3% einen Vitamin-D-Mangel (<20ng/ml) und 23,1% hatten suffiziente Vitamin-D-Spiegel.⁹⁶

Ergebnisse aus Finnland zeigen einen Vitamin-D-Mangel (<20ng/ml) in der Schwangerschaft bei 71% der Frauen und eine Insuffizienz (<30ng/ml) bei 27,3%.⁴⁰ Eine Besonderheit war, dass nur Frauen mit "kaukasischer Herkunft" ⁴⁰ in die Studie eingeschlossen wurden. Hier zeigt sich unabhängig von der Ethnie eine hohe Prävalenz, die dafür spricht, dass auch hellhäutige, schwangere Frauen in Europa dringend bezüglich ihres Vitamin-D-Status überwacht werden müssen. In dieser Studie wurden jedoch ausschließlich Frauen beobachtet, deren Schwangerschaftsbeginn im Winter zwischen Januar und März lag. Somit können die gemessenen Vitamin-D-Spiegel zu Beginn der Schwangerschaft durch saisonale Faktoren beeinflusst worden sein.

Eine Studie aus Schweden schließt eine multiethnische Kohorte an schwangeren Frauen ein.⁹⁷ Hier war die Gesamtprävalenz der Kohorte (n=1985) für einen Vitamin-D-Mangel niedrig, während Frauen aus Afrika und Asien hohe Prävalenzen aufwiesen (10% <12ng/ml; 25% <20ng/ml für die Gesamtkohorte; 51% und 46% <12ng/ml für afrikanische und asiatische Frauen).⁹⁷

In Deutschland wurden im Rahmen der LINA Studie (Lifestyle and environmental factors and their Influence on Newborns Allergy risk) in den Jahren 2006-2008 die Vitamin-D-Spiegel von schwangeren Frauen bestimmt.⁹⁸ Der mittlere 25OHD-Spiegel in der Schwangerschaft war 22,19ng/ml und die Prävalenz für einen Vitamin-D-Mangel (<20ng/ml) lag bei 44,4%.

Obwohl zahlreiche Studienergebnisse weltweit und aus Europa seit vielen Jahren vorliegen, besteht der Vitamin-D-Mangel in der Schwangerschaft weiterhin mit oft hoher Prävalenz und eine ausreichende Supplementation fehlt. Um Gründe hierfür zu untersuchen, wurde eine Beobachtungsstudie zum Vitamin-D-Screening und zur Supplementation in den USA durchgeführt.⁹⁹ 101 praktizierende Gynäkologen in den USA beantworteten einen Online-Fragebogen zu Vitamin-D-Screening und zur Supplementation im klinischen Alltag. 68,4% gaben an, dass Vitamin-D-Insuffizienz ein Problem Ihrer schwangeren Patientinnen sei und 66,3% glauben an einen Benefit für schwangere Patientinnen durch Supplementation. Nur etwa ein Viertel (25,8%) der befragten Gynäkologen führen ein Routine-Screening zum Vitamin-D-Mangel durch und nur die Hälfte der Befragten würde eine Supplementation für bestimmte Patientinnen tatsächlich empfehlen. Die Studienautoren führen diese Ergebnisse vor allem auf die "undeutlichen Leitlinien"⁹⁹ zurück, die es schwer machen eine eindeutige klinische Entscheidung zu fällen. Ziel der Ergebnisse sollte es sein, eine Grundlage für eindeutige Leitlinien schaffen, die die praktizierenden Ärzte aufklären und in ihren klinischen Entscheidungen unterstützen.

2.3.2. Folgen des Vitamin-D-Mangels

Vitamin D erlangte Bekanntheit vor allem in seiner Rolle als Knochenhormon und wichtiger Faktor der Calcium-Homöostase.³⁹ Als Folgen eines Vitamin-D-Mangels sind daher Krankheiten wie Rachitis, Osteomalazie und Osteoporose geläufig.⁷ In der Pathophysiologie dieser Erkrankungen spielt ein Hyperparathyreoidismus in Folge eines Vitamin-D-Mangels eine zentrale Rolle, da ein erhöhter PTH-Spiegel eine Knochenresorption zur Aufrechterhaltung des Calcium-Spiegels zur Folge hat. Ein adäquater Vitamin-D-Spiegel wird über einen normwertigen PTH-Spiegel definiert. Eine Vitamin-D-Supplementation soll die Calciumabsorption aufrechterhalten und so eine PTH-Sekretion verhindern.¹⁰⁰

Es sind weitere Wirkungen von Vitamin D im Körper bekannt, wodurch ein Vitamin-D-Mangel Folgen an zahlreichen Organen haben kann. "Durch die Wirkung als Genregulator in verschiedenen Geweben beeinflusst Vitamin D eine Vielzahl an physiologischen Prozessen unter anderem: Muskel- und Keratinozyten-Differenzierung, Insulinsekretion, Blutdruckregulation und die Immunantwort."¹⁰¹ Mittlerweile werden unzählige Krankheiten mit einem Vitamin-D-Mangel in Verbindung gebracht. Das Spektrum reicht dabei von den klassischen Muskel- und Knochenkrankheiten über Krebserkrankungen¹⁰², Herz-Kreislauf-Störungen¹⁰³ bis hin zu Autoimmun-Erkrankungen¹⁰⁴, Infektionskrankheiten¹⁰⁵ und neurologisch - psychiatrischen Erkrankungen.¹⁰⁶

Studien beschäftigen sich damit, wie ein adäquater Vitamin-D-Spiegel die Sterberaten effektiv senken und so ein Benefit sowohl ökonomisch als auch gesellschaftlich bewirkt werden kann.¹⁰⁷ Wie bereits dargestellt, können die Auswirkungen eines Vitamin-D-Mangels weitreichend sein und betreffen alle Bevölkerungsschichten und Altersklassen. Ein konsequentes Vitamin-D-Screening und die ausreichende Versorgung der Bevölkerung ist eine dringend notwendige und erfolgsversprechende Maßnahme zum Gesundheitserhalt.

2.3.3. Vitamin-D-Mangel und Folgen in der Schwangerschaft

"Nirgends ist eine adäquate Mineralstoffaufnahme so wichtig, wie in der Schwangerschaft. Dies zeigte sich in der Vergangenheit eindrucksvoll am Beispiel des Folsäuremangels in der Schwangerschaft mit der schwerwiegenden Folge eines Neuralrohrdefektes."¹⁰⁸

Die Wirkungen des Calcitriols während der Schwangerschaft wurden bereits vorgestellt und lassen den Schluss zu, dass ein Mangelzustand bedeutende Auswirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf haben kann und Komplikationen auslöst.

Ein Vitamin-D-Mangel in der Schwangerschaft kann Folgen für die werdende Mutter und den Fetus, sowie für die weitere Entwicklung des Kindes nach der Geburt über Jahre haben. "Der mütterliche Vitamin-D-Spiegel korreliert gut mit dem Vitamin-D-Spiegel des Fetus" ^{109,93}. Dies ist der Grund dafür, dass ein Vitamin-D-Mangel der Mutter auch den Fetus betrifft und schädigen kann. ⁴⁴

Die möglichen Komplikationen für die Mutter sind Glukoseintoleranz, Gestationsdiabetes und Präeklampsie ¹¹⁰ Als mögliche Folgen für das Kind werden "eingeschränkte Knochenentwicklung, verminderte neurokognitive Entwicklung, geringes Geburtsgewicht und erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Autoimmunerkrankung in der Kindheit (Asthma, Keuchhusten, Typ I Diabetes)" ¹¹⁰ diskutiert.

Eine Metaanalyse über den Einfluss des Vitamin-D-Status auf den Schwangerschaftsausgang definierte "einen Vitamin-D-Spiegel von <30ng/ml als Auslöser für Schwangerschaftskomplikationen und einen Vitamin-D-Spiegel von < 15 ng/ml als mögliche Ursache von Geburtsvariablen." ¹¹¹

2.4 Supplementation

2.4.1. Richtlinien zur Supplementation

Die Richtlinien zur Supplementation sind sehr inkongruent und machen es den praktizierenden Ärzten schwer klinische Entscheidungen zu treffen. Obwohl sie laufend aktualisiert und erweitert werden, besteht trotz umfangreicher Studienlage weiterhin Uneinigkeit.

Wesentliche Werte, die in den Richtlinien festgelegt werden, sind:

EAR (estimated average requirement) ist die Dosis an Vitamin D, die die Bedürfnisse von 50% der Bevölkerung stillt

RDA (recommended dietary allowance) ist die Dosis an Vitamin D, die die Bedürfnisse von 97,2% der Bevölkerung stillt

UL (tolerable upper intake level) als höchste tägliche Dosis, bei der eine Sicherheit vor Überdosierung gegeben ist

"Bei der Herausgabe von Empfehlungen zur Vitamin-D-Supplementation muss stets berücksichtigt werden, dass die Menschen in der Lage sind, Vitamin D mithilfe des Sonnenlichts endogen zu produzieren. Somit ist es zur Festlegung des RDA notwendig, dass sowohl Faktoren, die die Sonnenexposition beeinflussen, berücksichtigt werden,

als auch generelle Empfehlungen, die eine Vermeidung von direkter Sonnenexposition zur Senkung des Hautkrebsrisikos beinhalten." ⁶

Außerdem hat der aktuelle RDA keinen direkten Zusammenhang zum Gesundheits- und Krankheitsverlauf, lediglich die Messung des 25OHD kann eine Aussage dazu machen, ob die Supplementation greift.

Das IOM ⁶ legt den durchschnittlichen Vitamin-D-Bedarf (EAR) für die erwachsene Bevölkerung und speziell auch für schwangere Frauen auf 400IU/Tag fest. Dazu wird ein RDA von 600IU/Tag empfohlen. Diese Werte gelten unter der Annahme einer minimalen Sonnenexposition, da anderenfalls ein großer Teil des Vitamin D durch UV-Strahlung endogen synthetisiert wird und dieser Anteil aufgrund von zahlreichen Einflussfaktoren nicht zu bestimmen ist.

"Ziel der Vitamin-D-Supplementation ist es ein heutzutage bestehendes, umgebungsbedingtes Defizit (zu wenig Sonnenexposition) zu korrigieren." ⁶⁵ Zu beachten ist, dass diese Empfehlungen zur Supplementation auf den Effekten von Vitamin D auf den Knochen- und Calciumstoffwechsel basieren und es bisher schwierig ist, eine adäquate Vitamin-D-Versorgung festzulegen, die auch extraskeletale Funktionen gewährleistet. ^{57, 58}

Der empfohlene EAR (400IU) ist die Dosis, die laut IOM die Bedürfnisse von 50% der Bevölkerung stillt und eine Knochengesundheit erwarten lässt, unabhängig vom tatsächlich erreichten 25OHD-Spiegel. Der RDA mit 600IU führt bei 97,5% der Bevölkerung zu einem Vitamin-D-Spiegel der einen adäquaten Knochenstoffwechsel gewährleistet. ⁵⁸

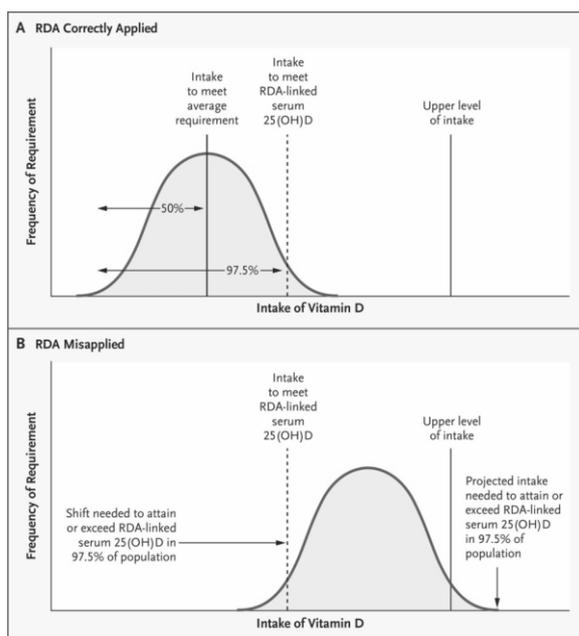


Abbildung 6: "Distribution of Vitamin D Intake Requirements in a Healthy Population (Panel A) and the Upward Shift in Distribution Required to Attain the RDA-Linked Serum 25(OH)D Concentration in 97.5% of the Population (Panel B)." ⁵⁸

Abbildung 6 trägt diese Verteilung in A auf. Graph B der Abbildung 6 zeigt eine Verteilung, wie sich bei Missinterpretation der aktuellen Leitlinien zu erwarten ist. Dort wird davon ausgegangen, dass der RDA-assozierte 25OHD-Spiegel (20ng/ml) als ein Cut-off gesetzt werden kann, der mittels Supplementation erreicht werden muss. Dieser Wert besagt jedoch lediglich, dass 97,5% der Bevölkerung eine Knochengesundheit mit diesem Wert erreichen und es durchaus Menschen gibt, die mit einem niedrigeren 25OHD-Spiegel bereits adäquat versorgt sind. Somit führt die Festlegung eines Grenzwertes des 25OHD-Spiegels für die Supplementation auf 20ng/ml zu einer Verschiebung der benötigten Vitamin-D-Dosis und zu erhöhten Prävalenzen für einen Vitamin-D-Mangel. (Graph B, Abbildung 6) In den folgenden Ausführungen ist dieser Aspekt bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Die herausgegebenen Richtwerte führen dazu, dass in den gängigen Multivitamin-Präparaten, die von schwangeren Frauen zur Prävention eingenommen werden, nur die empfohlenen 400IU EAR enthalten sind.¹¹² Jedoch ist dieser Anteil für Frauen mit einem bereits bestehenden Vitamin-D-Mangel oder für Risikopatientinnen nicht ausreichend, um die Vitamin-D-Spiegel zu normalisieren.¹¹³

In einer Suppletions-Studie von Hollis et al. "brachte die Gabe von 400IU/Tag über die gesamte Schwangerschaft ab der 12. Schwangerschaftswoche (SSW) nur einen minimalen Anstieg des 25OHD-Spiegels von 5ng/ml." ¹¹³ Das Ziel einen adäquaten 25OHD-Spiegel (hier >32ng/ml) zu erreichen wurde durch die 400IU/Tag nur in 50% der Fälle erreicht, während die Gabe von 2000IU/Tag bzw. 4000IU/Tag in 70,8% bzw. 82% zur Normalisierung der Spiegel führte. Die Untersuchungen von Hollis et al. zeigten somit, dass auch eine Supplementation von bis zu 4000IU/Tag in der Schwangerschaft sicher durchgeführt werden kann und regen dazu an die geltenden Richtlinien kritisch zu hinterfragen, da 50% der Patientinnen nach der aktuellen Leitlinie des IOM nicht adäquat behandelt werden konnten.¹¹³ Außerdem wurden nach den Ergebnissen von Hollis et. al. weitere Studien mit einer Vitamin-D-Supplementation von 4000IU/Tag in der Schwangerschaft durchgeführt und belegten die Sicherheit und Effektivität dieser Dosis.^{114,115,116}

Eine Untersuchung aus dem Iran, in der die schwangeren Frauen viele Risikofaktoren für einen Vitamin-D-Mangel erfüllten und bei der Basismessung 60% Vitamin-D-defizient sowie 100% Vitamin-D-insuffizient waren, zeigt, dass die IOM Empfehlungen für diese Kohorte mit speziellen Voraussetzungen nicht ausreichend ist.¹¹⁷ Eine ausreichende Supplementation muss besonders im Hinblick auf Risikopatientinnen gesichert werden. In dieser Studie wurde der Gedanke aufgefasst, eine Supplementation abhängig vom 25OHD-Basispiegel zu etablieren.¹¹⁷

Ein solches, individuelles Supplementationskonzept, wurde auch in den vorliegenden Untersuchungen ausgewertet.

Im Gegensatz zum IOM empfiehlt die Endocrine Society für schwangere Frauen eine EAR von 600IU/Tag und legt fest, dass mindestens 1500-2000IU/Tag notwendig sind, um den 25OHD-Spiegel >30ng/ml im adäquaten Bereich zu halten.⁷

Das American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) erklärt eine 25OHD-Messung in der Schwangerschaft für Risikopatientinnen für sinnvoll und befürwortet bei einem Vitamin-D-Mangel eine Supplementation von 1000-2000IU/Tag.¹¹⁸

"Die Leitlinien für die Vitamin-D-Supplementation und die Korrektur von Vitamin-D-Defiziten in Zentraleuropa"⁷² besagen, dass eine Supplementation von 1500-2000IU/Tag mindestens ab dem 2. Trimester gegeben werden sollte. Außerdem wird hier erwähnt, dass die Supplementation von Vitamin D nach verschiedenen Einnahme-Schemata durchgeführt werden kann (bspw. täglich, wöchentlich), da 25OHD als Speicherform agiert.⁷²

Die Inkongruenz der Leitlinien zeigt auf, dass bisher keine ausreichende Evidenz zur Vitamin-D-Supplementation in der Schwangerschaft vorhanden ist und in weiteren Studien erforscht werden muss.¹¹⁹ Weiterhin kann bis jetzt keine eindeutige Aussage zur Auswirkung der Supplementation auf das Outcome von Mutter und Kind gemacht werden.

2.4.2. Medikamente zur Supplementation

Vitamin D kann als Cholecalciferol (D3) oder Ergocalciferol (D2) supplementiert werden. Eine Untersuchung von Oliveri et al. hat gezeigt, dass bei einer einmaligen Startdosis von 100.000IU Vitamin D2 und D3 den 25OHD-Spiegel gleich effektiv angehoben haben. Im weiteren Verlauf konnte bei einer Folgesupplementation von 4800IU/Tag für 2 Wochen Vitamin D3 langfristig bessere Ergebnisse erzielen.¹²⁰

Auch ein Review zur Vitamin-D-Supplementation konnte bestätigen, dass "Vitamin D3 den 25OHD-Spiegel effektiver steigert als Vitamin D2."¹²¹ In den Untersuchungen dieser Dissertation wurde eine Supplementation mit D3 durchgeführt.

Da es möglich ist, Vitamin D in verschiedenen Intervallen zu verabreichen, gab es zwei verschiedene Supplemente mit täglicher bzw. wöchentlicher Einnahme.

Das Vitaminpräparat VIGANTOLETTEN® 1000 I.E. wird 1x täglich verabreicht und enthält Vitamin D3. Dekristol® 20.000 IE wird in den ersten zwei Wochen bei schweren Mangelzuständen täglich verabreicht, danach erfolgt die Einnahme 1x wöchentlich. "Zugelassen ist das Medikament zur Anfangsbehandlung bei Mangelzuständen [...] bei regelmäßigen labormedizinischen Kontrollen ist auch eine Langzeitanwendung kein Off-

lable-use im eigentlichen Sinne, sondern dient zur Prävention und Therapie des Vitamin-D-Mangels."¹²²

2.5 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Diese Dissertation beleuchtet die aktuelle Lage des Vitamin-D-Status bei schwangeren Frauen in Deutschland. Die Datenerhebung zielt darauf ab, die Prävalenz des Vitamin-D-Mangels in der Schwangerschaft unter mitteleuropäischen Routinebedingungen zu bestimmen.

Die Frage nach der Prävalenz des Vitamin-D-Mangels in der Schwangerschaft ist sehr wichtig. Große Studien haben bereits eine weitreichende Verbreitung des Vitamin-D-Mangels in der Bevölkerung sowohl weltweit⁴ als auch in Deutschland⁹² belegt. Die Schwangerschaft, als ein Zustand mit speziellen Bedürfnissen und Risikofaktoren, stellt hierbei eine Sonderrolle dar und es gibt bisher wenig fundierte Ergebnisse zum Vitamin-D-Mangel in der Schwangerschaft aus Deutschland.

Es ist wichtig belastbare Daten zu bekommen, da eine unzureichende Vitamin-D-Versorgung in der Schwangerschaft mit Komplikationen in Verbindung gebracht wird, die sowohl die Mutter als auch das Kind betreffen.¹¹⁰ Durch die Erhebung der Prävalenz des Vitamin-D-Mangels in der Schwangerschaft soll eine eventuelle Problematik hierzulande frühzeitig erkannt werden. So können Mutter und Kind zukünftig besser überwacht und bei einem inadäquaten Vitamin-D-Status gezielt behandelt werden. Außerdem ist es wichtig, dass praktizierende Ärzte für das Thema Vitamin D sensibilisiert werden.

Diese Dissertation stützt sich auf zwei Hypothesen zur Prävalenz des Vitamin-D-Mangels in der Schwangerschaft.

Zum einen geht es um die besondere Berücksichtigung ethnischer Faktoren, da eine erhöhte Prävalenz des Vitamin-D-Mangels bei Frauen mit dunklerer Hautpigmentierung zu erwarten ist. Die Annahme zu dieser Hypothese wird von Untersuchungen durch Hess 1922 unterstützt, der beobachtete, dass eine Hautpigmentierung bei Ratten, das Vermögen zur Vitamin-D-Synthese durch Sonnenlicht herabsetzte.⁸³ Außerdem stellte Holick Untersuchungen über die Rolle der Pigmentierung in der endogenen Vitamin-D-Synthese an¹⁴, die einen Zusammenhang nahelegen.

Die zweite Hypothese zur Prävalenz des Vitamin-D-Mangels in der Schwangerschaft geht davon aus, dass die Saison ein entscheidender Einflussfaktor auf den Vitamin-D-Status ist.²⁷ Dies ist besonders in Deutschland von Bedeutung, da, durch die Abhängigkeit der UV-B-Verfügbarkeit vom Breitengrad, hierzulande ca. 6 Monate im Jahr keine ausreichende Vitamin-D-Synthese möglich ist.⁷⁶ Somit gliedert sich die Saison in Bezug auf Vitamin D in Deutschland in einen "Vitamin-D-Winter", ohne

adäquate Vitamin-D-Synthese, und einen "Vitamin-D-Sommer" ,mit ausreichender UV-B-Strahlung zur Vitamin-D-Synthese.

Ziel der vorliegenden Untersuchungen ist es, saisonale Unterschiede in der Prävalenz auszuwerten. Es besteht die Frage danach, ob es signifikante jahreszeitliche Unterschiede in der Vitamin-D-Versorgung gibt und ob die Sonnenexposition im Sommer hierzulande ausreichend ist, um einen adäquaten Vitamin-D-Spiegel zu erreichen.

Neben der Bestimmung der Prävalenz, untersucht diese Dissertation die medikamentöse Korrektur des Vitamin-D-Mangels in der Schwangerschaft.

Die Frage nach einer adäquaten Vitamin-D-Versorgung durch medikamentöse Korrektur ist sehr interessant, da die aktuellen Richtlinien zur Supplementation sehr inkongruent und in der Praxis teilweise schwer umzusetzen sind. Weiterhin zeigen große Studien auf, dass die bisher empfohlene Vitamin-D-Supplementation für schwangere Frauen meist inadäquat ist und es nicht schafft, den Vitamin-D-Spiegel zu normalisieren.¹¹³

Ziel dieser Untersuchungen ist die Auswertung einer gezielten Supplementation mit Vitamin D in der Schwangerschaft. Basierend darauf soll eine Antwort auf die Frage gegeben werden, wie viele schwangere Frauen durch die gezielte Supplementation ihre Vitamin-D-Spiegel normalisieren konnten und wie infolgedessen eine adäquate Supplementation auszusehen hat. Dies bildet die Grundlage für eine zukünftige Prävention und Korrektur von Vitamin-D-Mangelzuständen.

3. Material und Methoden

Es handelt sich um eine retrospektive, longitudinale Beobachtungsstudie zur Prävalenz und medikamentösen Korrektur des Vitamin-D-Mangels in der Schwangerschaft unter mitteleuropäischen Routinebedingungen. Besondere Berücksichtigung finden dabei saisonale und ethnische Faktoren.

3.1 Kollektiv

Die Datenerhebung fand zwischen November 2016 und Januar 2017 statt. Es wurden schwangere Patientinnen aus der Routinesprechstunde der frauenärztlichen Gemeinschaftspraxis PD. Dr. med. CM Kurbacher und Jutta Kurbacher in Bonn eingeschlossen. Die Schwangerschaften erstreckten sich über den Zeitraum von Januar 2014 - Oktober 2016. Einschlusskriterien waren eine intakte Schwangerschaft und die Bedingung an mindestens einer Blutabnahme zur Vitamin-D-Bestimmung teilgenommen zu haben. Ausschlusskriterien waren eine fehlende Blutentnahme oder fehlende Informationen zum Vitamin-D-Status bzw. der Supplementation.

Es konnten insgesamt 170 Patientinnen eingeschlossen werden.

3.1.1. Ethnie

Um den Einfluss der Pigmentierung auf den Vitamin-D-Status in der Schwangerschaft zu bestimmen, erfolgte eine Aufteilung des Gesamtkollektivs in zwei Kohorten.

Aufgrund der retrospektiven Datenauswertung bestand keine Möglichkeit den Hauttyp der Patientinnen nach Fitzpatrick zu bestimmen. Somit erfolgte eine Einteilung je nach Herkunftsland bzw. Ethnie, um dadurch das Gesamtkollektiv annähernd in eine Kohorte mit hellerer und eine Kohorte mit dunklerer Hautpigmentierung einteilen zu können.

121 Patientinnen waren hellhäutig und kaukasischer bzw. ostasiatischer Herkunft und wurden der Kohorte A zugeteilt. Der Begriff kaukasisch beschreibt Frauen mit heller Hautpigmentierung, die vorwiegend mitteleuropäischer Herkunft sind. Als Rassenbezeichnung ist der Begriff 'kaukasisch' sicherlich als veraltet einzustufen, er wird jedoch in dieser Dissertation verwendet, um neben der Hautpigmentierung eine Aussage zur Herkunft der Patientinnen zu treffen. Dies entspricht außerdem vergleichbaren Untersuchungen zum Vitamin-D-Mangel.^{40,118, 123}

Die Kohorte B enthielt Patientinnen mit dunklerer Hautpigmentierung und orientalischer (Nordafrika, Türkei, naher und mittlerer Osten) bzw. afrikanischer oder südamerikanischer (Kolumbien) Herkunft. Kohorte B misst 49 Patientinnen.

Die Auswertung der Ethnie als Einflussfaktor wird ermöglicht durch die große Variabilität der Ethnien im vorliegenden Kollektiv. Die 170 schwangeren Patientinnen dieser Studie vertreten 27 Herkunftsländer.

Die Einteilung der Länder wurde wie folgt vorgenommen:

Ethnie	Herkunftsland	Kohorte
kaukasisch	Deutschland, Polen, Tschechien, Serbien, Kosovo, Russland, Kasachstan, Ukraine, Kroatien, Frankreich, Niederlande, Griechenland, Bulgarien, USA	A
ostasiatisch	Südkorea, China, Vietnam	A
orientalisch	Türkei, Syrien, Marokko, Iran, Irak, Algerien, Indien	B
afrikanisch	Kenia, Somalia	B
südamerikanisch	Kolumbien	B

Tabelle 2: Herkunftsländer der 170 Patientinnen und Einteilung der Kohorten

3.2 Methoden

3.2.1. Blutentnahme

Der Vitamin-D-Status wurde anhand der 25OHD-Konzentration im Serum bestimmt. Nach dem Einverständnis zur Vitamin-D-Bestimmung, erfolgten die Blutentnahmen im Rahmen der Routinesprechstunde für schwangere Patientinnen. Alle 170 eingeschlossenen Patientinnen nahmen an mindestens einer Blutentnahme teil (B1). Bei 102 Patientinnen wurde eine zweite Blutentnahme (B2) nach Supplementation durchgeführt. Bei immerhin noch 39 bzw. 10 Patientinnen konnte eine dritte (B3) bzw. vierte Blutentnahme (B4) zur Verlaufskontrolle ausgewertet werden.

3.2.2. 25OHD-Serumspiegel

Entsprechend international gültiger Kriterien wurden folgende Kategorien der Vitamin-D-Versorgung definiert:

Vitamin D Status	25OHD (ng/ml)	25OHD (nmol/L)
Schwerer Mangel	<11	<27,5
Mittelschwerer Mangel	>11 - ≤16	27,5-40
Leichter Mangel	>16 - ≤20	40-50
Suboptimale Versorgung	>20 - ≤30	50-75
Optimale Versorgung	>30	>75

vgl. Abb. 5 : Vitamin-D-Status und Einteilung dieser Dissertation

Die Auswertung der Patientinnen nach den Kategorien der Vitamin-D-Versorgung erfolgte nach dem 25OHD-Spiegel der ersten Blutentnahme (B1). Somit spiegeln die Kategorien den basalen Vitamin-D-Status wider.

3.2.3. Saison

Die 170 Blutentnahmen vor Supplementation (B1) wurden jahreszeitlich dokumentiert, um den Einfluss der Saison auf den basalen Vitamin-D-Status zu bestimmen. Die Einordnung der Blutentnahmen erfolgte dabei monatsweise.

3.2.4. Supplementation

Um nach der Prävalenz auch die medikamentöse Korrektur des Vitamin-D-Mangels in der Schwangerschaft zu bestimmen, wurde eine durchgeführte Vitamin-D-Supplementation mit Tabletten ausgewertet.

Basierend auf den basalen 25OHD-Spiegeln wurde eine individualisierte Vitamin-D-Supplementation durchgeführt.

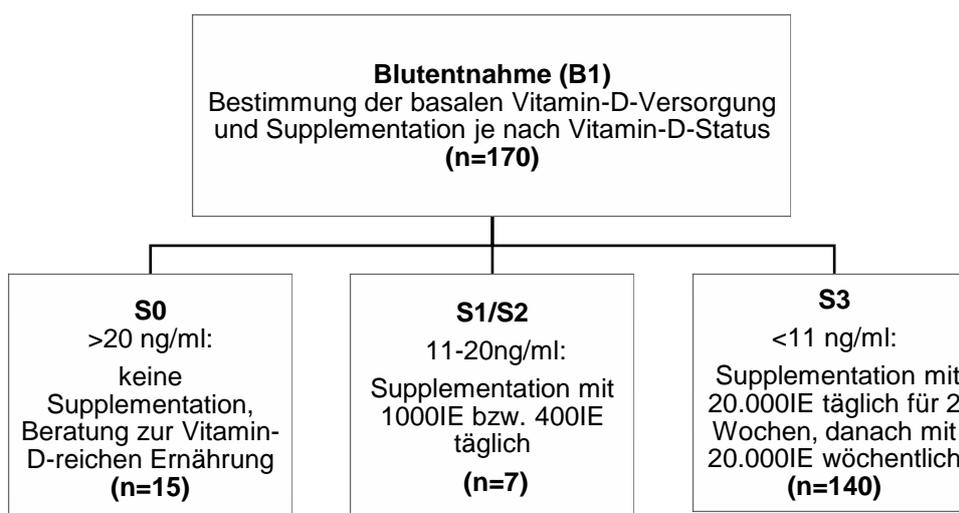


Abbildung 7: individualisierte Vitamin-D- Supplementation

Auswertung der Supplementation

Die Kontrolle des 25OHD-Spiegels (B2) war 4-7 Wochen (Gruppe 1 (G1)), 8-12 Wochen (Gruppe 2 (G2)) oder 13-20 Wochen (Gruppe 3 (G3)) nach Supplementationsbeginn in Folge einer vorangegangenen dreitägigen Einnahmekarenz erfolgt. Weitere Blutentnahmen (B3,B4) zur Verlaufsbeurteilung waren nach Blutentnahme 2 erfolgt. Es wurde für jede der schwangeren Patientinnen, die mindestens eine Kontrolle (B2) nach Supplementation bekommen hat, eine individuelle Verlaufsgrafik des 25OHD-Spiegels erstellt. Hiermit wurde die Effektivität der Supplementation ermittelt.

Es gab keine eindeutigen Informationen zur Compliance der Patientinnen. Es wurde aber in einem Beratungsgespräch auf die Wichtigkeit der Supplementation und die Probleme eines schlechten Vitamin-D-Status hingewiesen, womit an die Compliance der Patientinnen appelliert wurde. Die Einnahmeschemata wurden mit den Patientinnen genau besprochen.

3.2.5. statistische Methoden

Die gemessenen basalen Vitamin-D-Spiegel wurden sowohl im Gesamtkollektiv als auch je nach Ethnie in den Teilkollektiven Kohorte A und Kohorte B untersucht.

Zur Beschreibung der Verteilung der gemessenen 25-OH-Vitamin-D-Spiegel diente die Kohortenanalyse mit Bestimmung der jeweiligen mittleren und basalen Vitamin-D-Spiegel und deren Standardabweichungen.

Zur Untersuchung der Ethnie als Einflussfaktor auf den Vitamin-D-Status bei Schwangeren wurden die Unterschiede zwischen Kohorte A und Kohorte B mit Hilfe des Student's t-Test für unverbundene Stichproben verglichen.

Um den Einfluss der Saison auf den Vitamin-D-Status in der Schwangerschaft zu bestimmen, wurden die gemessenen basalen 25OHD-Spiegel monatsweise protokolliert. Veränderungen im zeitlichen Verlauf wurden mittels Uni-Varianzanalyse (ANOVA) analysiert. Außerdem kam der Student's t-Test beim Vergleich des jeweiligen Jahresminimum zum Jahresmaximum des Vitamin-D-Spiegels zum Einsatz.

Für die Auswertung der individualisierten Supplementation wurden die 25OHD-Spiegel vor und nach Supplementation mit dem t-Test für verbundene Stichproben untersucht.

Für alle statistischen Berechnungen galt ein p-Wert $\leq 0,05$ als Hinweis für Signifikanz.

4. Ergebnisse

4.1 Prävalenz des Vitamin-D-Mangels

Getestet wurden 170 schwangere Patientinnen der Routinesprechstunde einer gynäkologischen Gemeinschaftspraxis in Bonn. In Tabelle 3 sind die basalen 25OHD-Werte im Serum subsummiert.

Vitamin-D-Versorgung	25OHD-Spiegel (ng/ml)	n	in %
schwerer Mangel	<11	104	61,2
mittelschwerer Mangel	≥11 - <16	36	21,2
leichter Mangel	≥16 - <20	15	8,8
suboptimale Versorgung	≥20 - <30	13	7,6
optimale Versorgung	> 30	2	1,2

Tabelle 3: Verteilung der basalen 25OHD-Spiegel bei 170 Schwangeren

Der überwiegende Anteil (n= 155; 91,2%) der Patientinnen wies bei der Erstuntersuchung der Vitamin-D-Spiegel einen manifesten Vitamin-D-Mangel auf, der in 104 Fällen (61,2%) sogar schwerwiegend war. Nur 15 Patientinnen (8,8%) hatten initial keinen Vitamin-D-Mangel, davon waren nur 2 Patientinnen (1,2%) optimal versorgt. Der durchschnittliche 25OHD-Spiegel lag bei $10,21 \pm 6,88$ ng/ml.

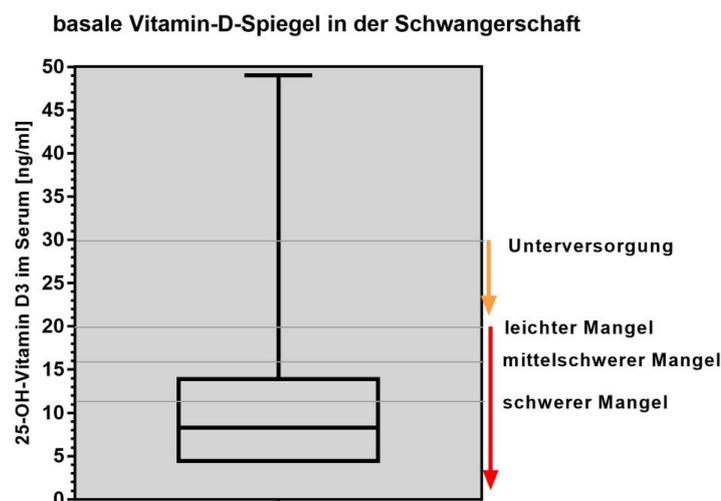


Abbildung 8: basale Vitamin-D-Spiegel in der Schwangerschaft im Gesamtkollektiv

4.2 Ethnie als Einflussfaktor

In den Untersuchungen wurden fünf verschiedene Ethnien definiert (kaukasisch, ostasiatisch, orientalisch, afrikanisch und südamerikanisch) (vgl. Abb. 9).

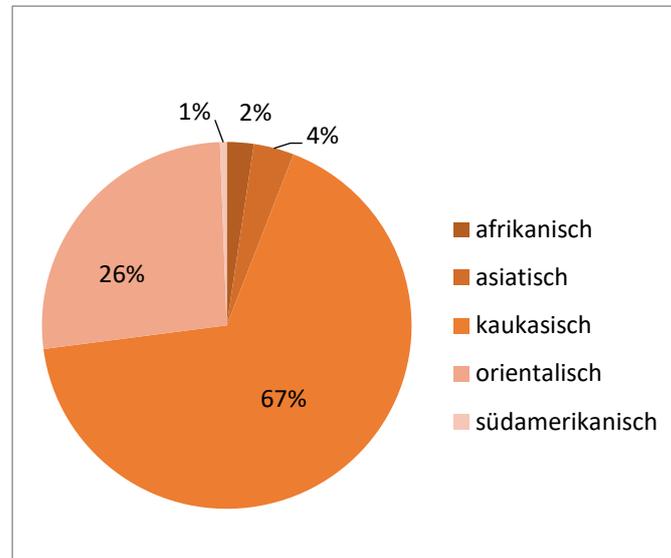


Abbildung 9: Verteilung der Ethnien

Die 170 Patientinnen wurden je nach Ethnie in zwei Kohorten eingeteilt. Kohorte A enthält die hellhäutigen Patientinnen mit kaukasischer und ostasiatischer Herkunft. Dieser Kohorte konnten 120 Frauen zugeteilt werden. Dies entspricht 70,59% des Gesamtkollektivs (vgl. Abb. 10).

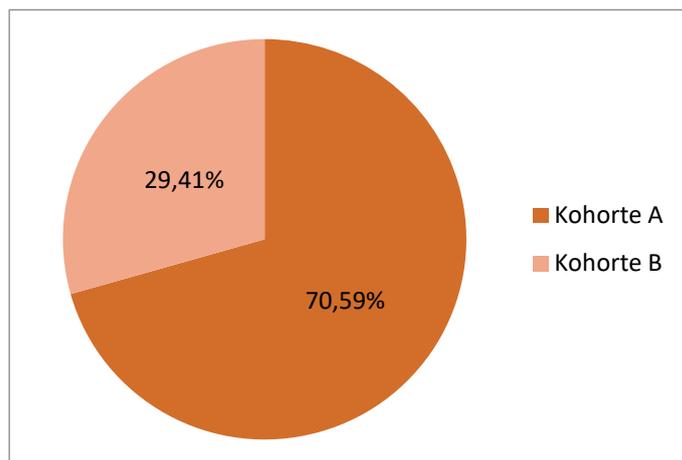


Abbildung 10: Verteilung der Kohorten

Den größten Teil dieser Kohorte machten Patientinnen mit kaukasischer Herkunft aus (n= 114; 95%), wobei 14 Herkunftsländer in diese Kategorie fielen. Diese waren: Deutschland, Bulgarien, Russland, Griechenland, Serbien, Polen, Kosovo, Kasachstan, Ukraine, Kroatien, Tschechien, Frankreich, Niederlande und die USA. Den weitaus größten Teil der kaukasischen Frauen aus Kohorte A machten Patientinnen mit deutscher Abstammung aus (n= 86; 75,44%). Im übrigen Anteil waren Kasachstan und Russland mit 5,26% und 4,39% an zweiter und dritter Stelle der Herkunftsländer. Aus den restlichen 11 Herkunftsländern, die als kaukasisch definiert wurden, war die Anzahl an Patientinnen mit n= {1;3} jeweils sehr gering.

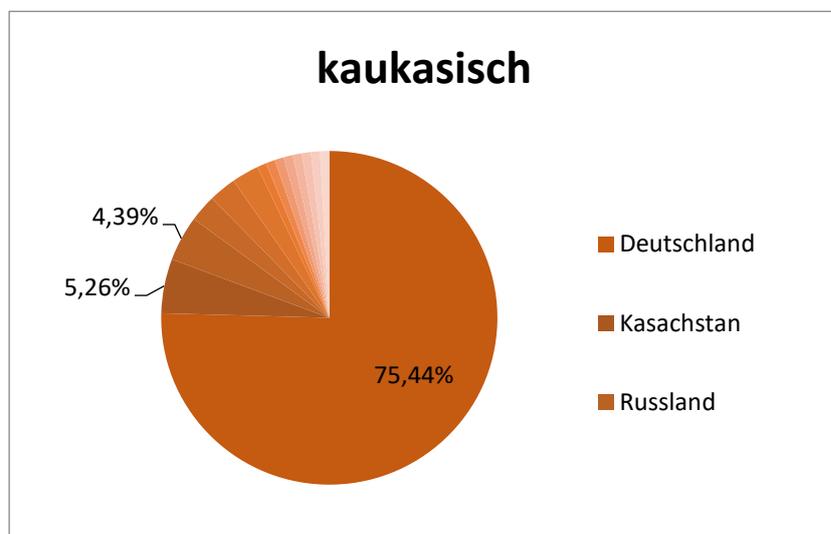


Abbildung 11: Verteilung der kaukasischen Herkunftsländer

6 Patientinnen der Kohorte A waren ostasiatischer Herkunft, dies entspricht einem Anteil von 5%. Die Herkunftsländer waren Vietnam, Südkorea und China.

Die Kohorte B umfasst Patientinnen mit dunklerer Hautpigmentierung und orientalischer, afrikanischer und südamerikanischer Herkunft. Hier wurden 50 Frauen zugeteilt. Dies entspricht 29,41% des Gesamtkollektivs. (vgl. Abb. 10)

Den größten Teil der Kohorte B machen, mit 90% (n=45), Patientinnen mit orientalischer Herkunft aus. Mit 42,22% (n=19) und 22,22% (n=10) spiegeln die Türkei und Marokko die am häufigsten vertretenden Herkunftsländer dieser Kategorie wider. Zur orientalischen Ethnie wurden außerdem 7 Frauen zugeordnet, deren genaues Herkunftsland nicht zu ermitteln war, die jedoch von dunklerer Hautpigmentierung waren und weder kaukasische noch ostasiatische Wurzeln hatten. Somit waren diese Patientinnen auch ohne die genaue Angabe des Herkunftslandes eindeutig der Kohorte

B zuzuordnen. 4 Patientinnen waren afrikanischer Ethnie und nur eine Patientin südamerikanischer Herkunft.

Die gemessenen basalen Vitamin-D-Spiegel in der Schwangerschaft wurden in die Kohorten A und B unterteilt. Kohorte A hatte einen durchschnittlichen 25OHD-Spiegel von $11,79 \pm 7,21$ ng/ml und liegt damit durchschnittlich im schweren bis mittelschweren Mangelbereich. Die Spannweite geht in Kohorte A von 4,2 ng/ml (wobei 4,2 ng/ml den kleinsten im Labor messbaren Wert darstellt) bis 49 ng/ml. Nur 2 Patientinnen (1,67%) dieser Kohorte wiesen optimale Spiegel auf und 12 Patientinnen (10%) lagen mit 20 - 30 ng/ml im Bereich der suboptimalen Versorgung. Die übrigen 106 Patientinnen (88,33%) dieser Kohorte hatten einen manifesten Vitamin-D-Mangel. Von allen Patientinnen dieser Kohorte mit einem manifesten Vitamin-D-Mangel wies der überwiegende Teil (n= 106, 56,60%) einen schweren Vitamin-D-Mangel (definiert als <11 ng/ml) auf (vgl. Tab. 4, Abb. 12, Abb. 13).

Vitamin-D-Versorgung	25OHD-Spiegel (ng/ml)	n	in %
schwerer Mangel	<11	60	50,0
mittelschwerer Mangel	$\geq 11 - <16$	33	27,5
leichter Mangel	$\geq 16 - <20$	13	10,8
suboptimale Versorgung	$\geq 20 - <30$	12	10,0
optimale Versorgung	> 30	2	1,7

Tabelle 4: Verteilung der basalen 25OHD-Spiegel der Kohorte A

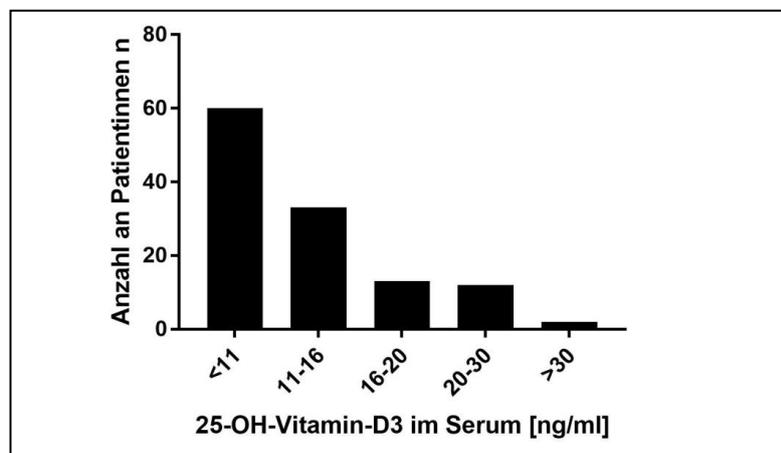


Abbildung 12: Verteilung des basalen 25OHD-Spiegels in Kohorte A

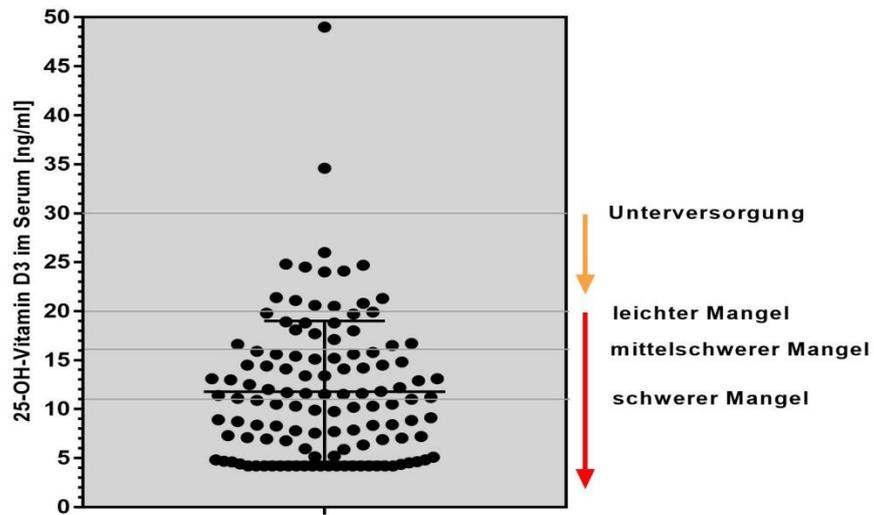


Abbildung 13: basale Vitamin-D-Spiegel in der Schwangerschaft in der Kohorte A

Die Patientinnen der Kohorte B hatten einen durchschnittlichen 25OHD-Spiegel von $6,41 \pm 4,03$ ng/ml mit einer Spannweite von 4,2 ng/ml bis 20 ng/ml. Nur in einem Fall lag in dieser Kohorte eine suboptimale Versorgung vor, während alle anderen Patientinnen der Kohorte B einen manifesten Vitamin-D-Mangel aufwiesen. Dies entspricht 98% (n= 49) der Patientinnen von Kohorte B. In 44 Fällen (88,0%) lag ein schwerer Vitamin-D-Mangel vor. (vgl. Tab.5, Abb. 14, Abb. 15)

Vitamin-D-Versorgung	25OHD-Spiegel (ng/ml)	n	in %
schwerer Mangel	<11	44	88,0
mittelschwerer Mangel	≥ 11 - <16	3	6,0
leichter Mangel	≥ 16 - <20	2	4,0
suboptimale Versorgung	≥ 20 - <30	1	2,0
optimale Versorgung	> 30	0	0

Tabelle 5: Verteilung der basalen 25OHD-Spiegel der Kohorte B

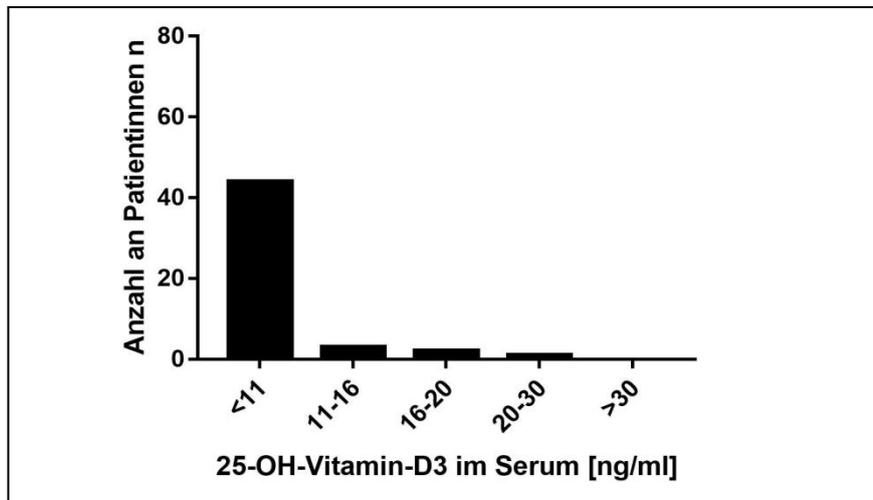


Abbildung 14: Verteilung des basalen 25OHD-Spiegels in Kohorte B

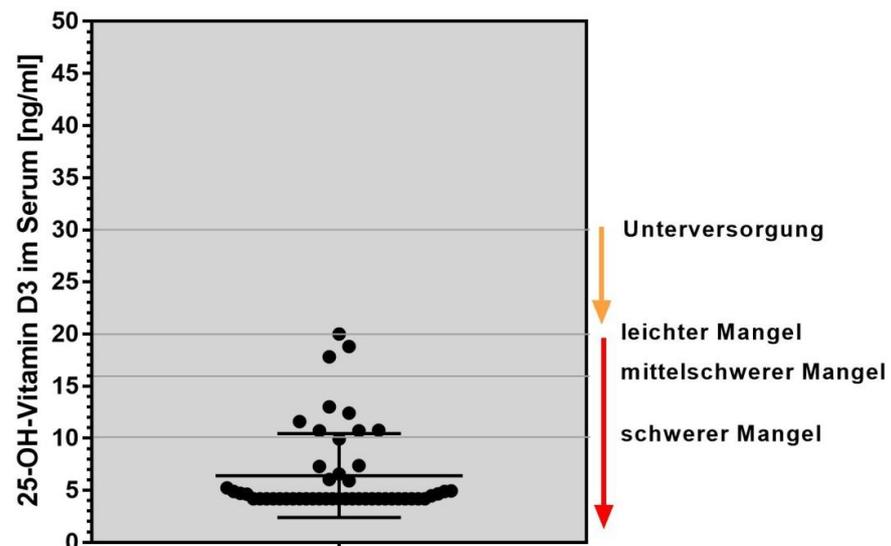


Abbildung 15: basale Vitamin-D-Spiegel in der Schwangerschaft in der Kohorte B

Die basalen 25OHD-Spiegel in der Schwangerschaft in Kohorte B waren signifikant niedriger ($p < 0,0001$) als in Kohorte A. Somit wiesen Patientinnen mit kaukasischer bzw. ostasiatischer Abstammung signifikant höhere Vitamin-D-Spiegel auf als Patientinnen mit orientalischer, afrikanischer oder südamerikanischer Herkunft. Die durchschnittliche Differenz der 25OHD-Werte im Serum lag zwischen den Kohorten bei $5,38 \pm 1,09$ ng/ml.

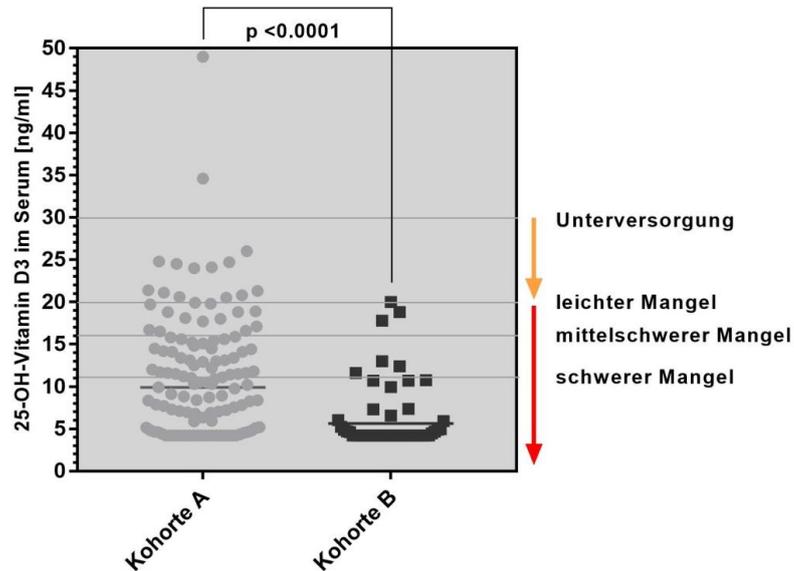


Abbildung 16: Vergleich der basalen Vitamin-D-Spiegel zwischen den Kohorten

4.3 Saison als Einflussfaktor

Die gemessenen basalen 25OHD-Spiegel wurden monatsweise protokolliert. Im untersuchten Gesamtkollektiv fanden sich dabei signifikante jahreszeitliche Schwankungen der mittleren 25OHD-Spiegel. Der niedrigste monatliche Mittelwert fand sich im April mit $4,64 \pm 0,87$ ng/ml, während die höchsten Monatsmittel im Oktober und Juli mit $14,69 \pm 11,43$ ng/ml bzw. $14,65 \pm 7,21$ ng/ml beobachtet wurden. Diese jahreszeitliche Differenz der 25OHD-Spiegel war signifikant mit $p=0,0339$ (April vs. Oktober) und $p=0,0016$ (April vs. Juli).

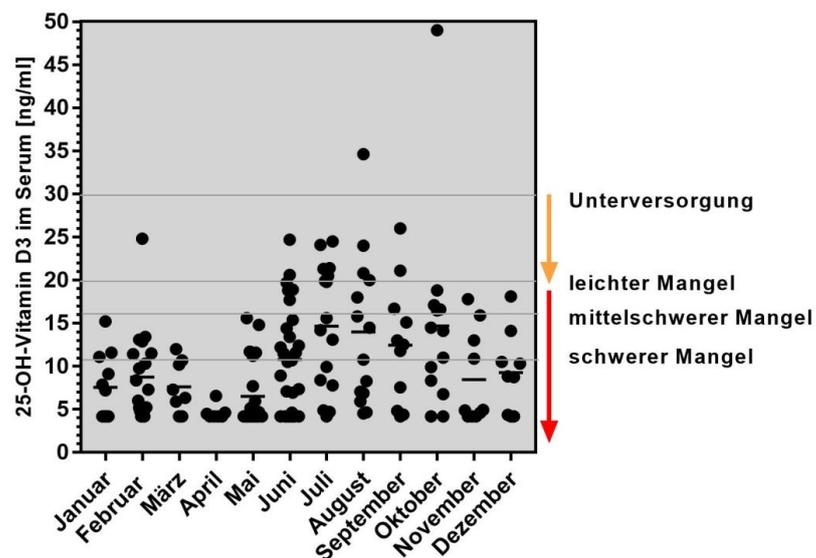


Abbildung 17: monatliche Verteilung der basalen Vitamin-D-Spiegel

Der überwiegende Anteil der Patientinnen (87%) wies auch in den Sommermonaten (April-September: definiert als Vitamin-D-Sommer in Deutschland ⁷⁵) einen initialen Vitamin-D-Mangel auf. Bei nur einer Patientin (1%) konnte eine optimale Versorgung

festgestellt werden, dieser Wert lag im August. (vgl. Abb. 18) 12% der Schwangeren hatten eine suboptimale Versorgung in den Sommermonaten. Das jahreszeitliche Mittel der Vitamin-D-Sommermonate lag bei $10,67 \pm 6,97$ ng/ml.

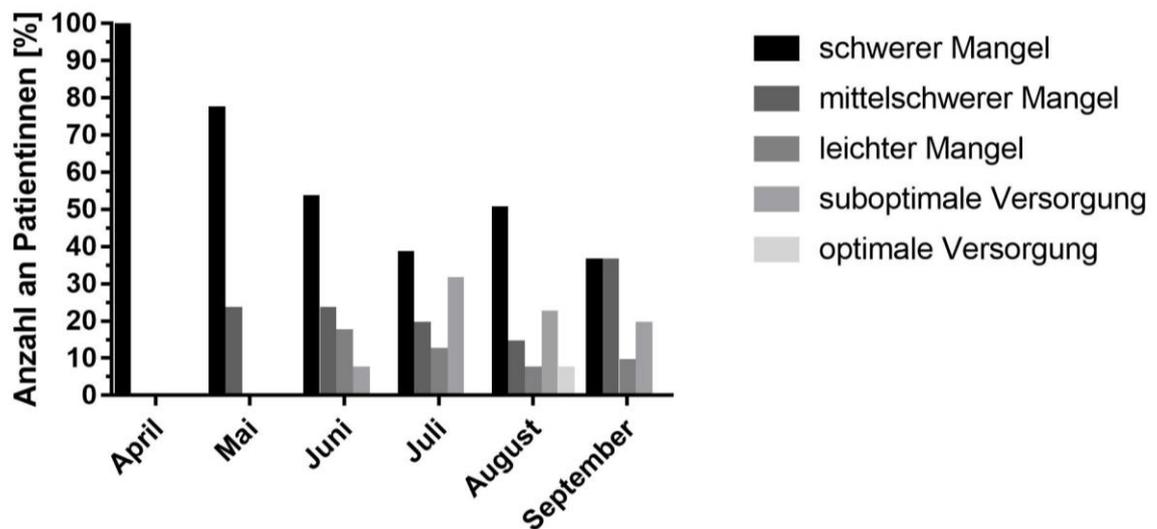


Abbildung 18: Vitamin-D-Versorgung in den Sommermonaten

Die basalen 25OHD-Spiegel in der Schwangerschaft im Sommer (April-September) waren nicht signifikant höher ($p= 0,3012$) als im Winter (Oktober-März). Somit wiesen Patientinnen auch in den Sommermonaten, in denen die UV-B-Strahlung eine endogene Vitamin-D-Synthese möglich macht, signifikant niedrige Vitamin-D-Spiegel auf. Dies macht den Vitamin-D-Mangel in der Schwangerschaft, trotz saisonaler Schwankungen, zu einem ganzjahreszeitlichen Problem.

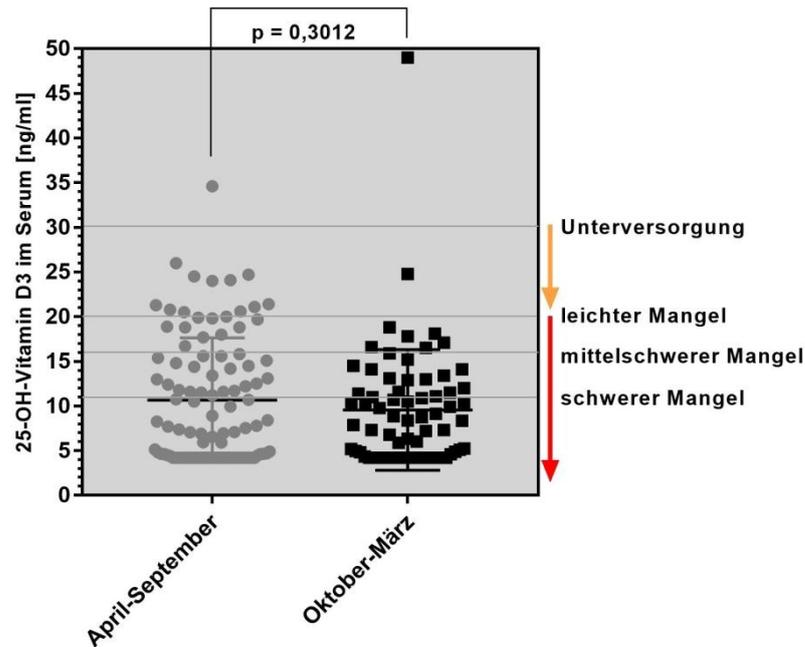


Abbildung 19: Vergleich der basalen Vitamin-D-Spiegel im Sommer und Winter

4.4 Auswertung des individualisierten Supplementations-Konzepts

Als Kollektiv für die individualisierte Supplementation dienten die 170 schwangeren Patientinnen, deren basale Vitamin-D-Spiegel bestimmt wurden. Die Patientinnen wurden anschließend individuell, basierend auf der initialen Vitamin-D-Versorgung, supplementiert. (siehe Abb. 7)

15 der Patientinnen hatten einen ausreichenden basalen Vitamin-D-Status (>20 ng/ml) und wurden somit nicht supplementiert.

7 Patientinnen wurden mit Vigantolekten 1000IE supplementiert und 6 Patientinnen mit Dekristol 400IE. Hier war das Einnahmeschema mit 1 Tablette pro Tag vorgesehen. Dies entspricht somit 1000IE/Tag bzw. 400IE/Tag an Supplementation. 140 Patientinnen haben zur Supplementation Dekristol 20.000IE verordnet bekommen. Diese Tabletten wurden nach dem Schema: 1 Woche täglich, ab der 2. Woche 1x wöchentlich eingenommen. Somit ergab sich in der ersten Einnahmewoche eine Supplementation von 20.000IE/Tag. Ab der zweiten Woche entsprach die Supplementation mit 20.000IE/Woche ca. 2850IE/Tag.

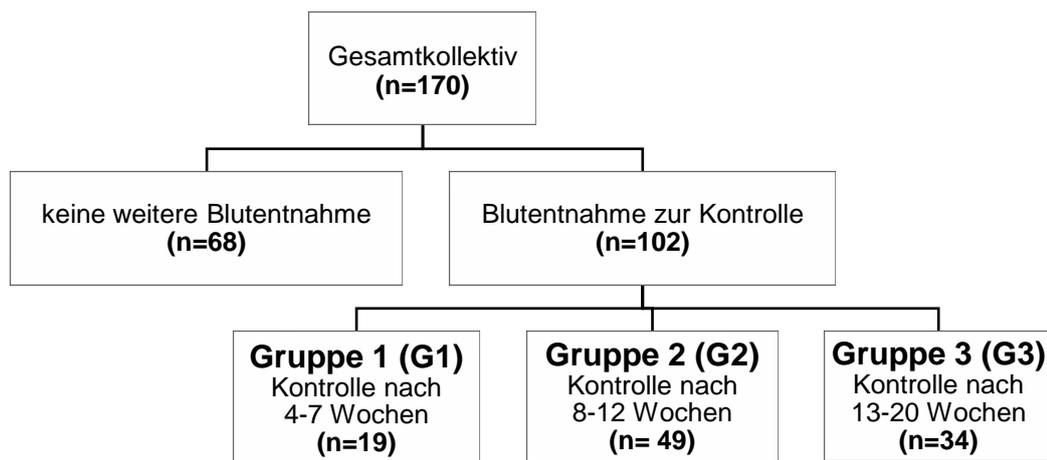


Abbildung 20: Schema zur Kontrolle der Vitamin-D-Spiegel nach Supplementation

Von den 170 Patientinnen, die an der individualisierten Supplementation teilnahmen, bekamen 102 Patientinnen eine zweite Blutentnahme zur 25OHD-Kontrolle. 19 Patientinnen wurden nach 4-7 Wochen getestet, weitere 49 Patientinnen nach 8-12 Wochen und 34 Patientinnen nach mehr als 13 Wochen. (vgl. Abb. 20)

In Gruppe 1 lag der durchschnittliche basale 25OHD-Wert bei 6,56 ng/ml (95% CI: 5,07 - 8,06). Der 25OHD-Spiegel nach 4-7 Wochen individualisierter Supplementation lag bei 23,33 ng/ml (95% CI: 18,56 - 28,1). Dies entspricht einer absoluten Steigerung des 25OHD-Spiegels um 16,77 ng/ml. (Tab.6) Die Patientinnen der Gruppe 2 und 3 hatten jeweils höhere basale mittlere Vitamin-D-Spiegel (9,33 ng/ml G2; 11,26 ng/ml G3) und eine geringere totale Steigerung nach längerer Supplementation (12,82 ng/ml G2; 9,12 ng/ml G3).

	25OHD-Spiegel vor Supplementation [Mittelwert]	25OHD-Spiegel nach Supplementation [Mittelwert]	Verbesserung
Gruppe 1 (nach 4-7 Wochen)	6,56 ng/ml (95% CI: 5,07-8,06)	23,33 ng/ml (95% CI: 18,5 - 28,1)	16,77 ng/ml
Gruppe 2 (nach 8-12 Wochen)	9,33 ng/ml (95% CI: 7,22-11,43)	22,15 ng/ml (95% CI: 19,1-25,5)	12,82 ng/ml
Gruppe 3 (nach 13-20 Wochen)	11,26 ng/ml (95% CI: 9,14-13,37)	20,38 ng/ml (95% CI: 17,2-23,56)	9,12 ng/ml

Tabelle 6: mittlere 25OHD-Spiegel vor und nach Supplementation

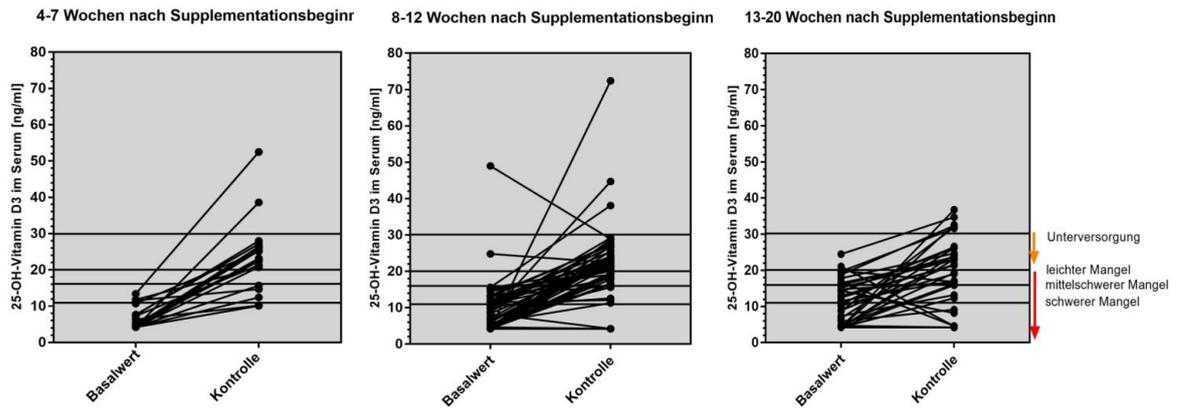


Abbildung 21: Effekte der Vitamin-D-Supplementation auf den 25OHD-Spiegel

Die Steigerungen der 25OHD-Spiegel nach Supplementationsbeginn wurden in allen drei Gruppen (G1-G3) mithilfe des t-Tests für verbundene Stichproben auf Signifikanz geprüft. In allen Gruppen war der Anstieg des 25OHD-Spiegels statistisch hochsignifikant (G1: $p < 0.0001$; G2: $p < 0.0001$; G3: $p < 0.0001$). (Abb. 22)

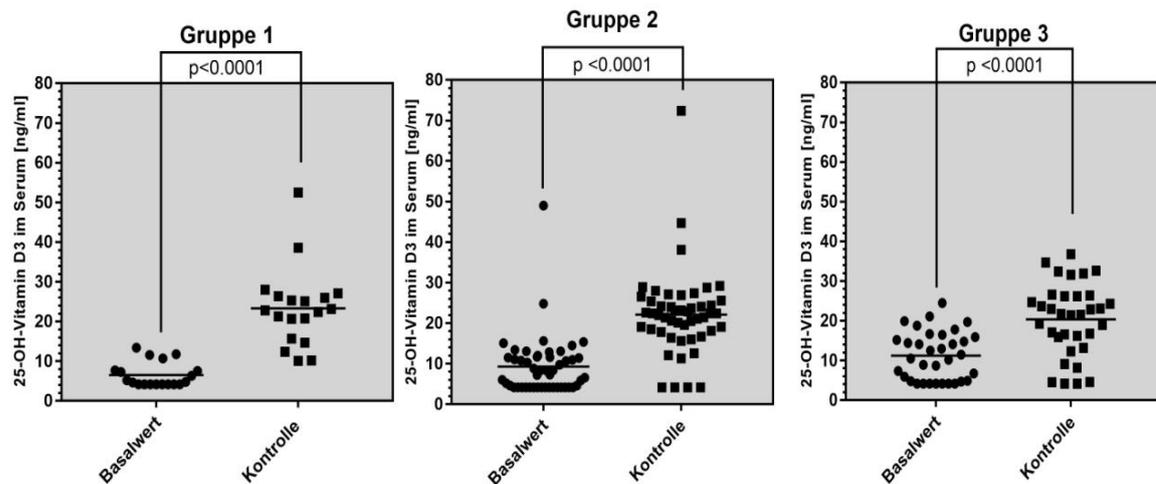


Abbildung 22: Steigerung des 25OHD-Spiegels nach Supplementationsbeginn

Um bei der individualisierten Supplementationsbeginn auch die Ethnie als Einflussfaktor zu untersuchen wurden die basalen Vitamin-D-Spiegel sowie die zugehörige Kontrolle nach Kohorte A und B unterteilt und der jeweilige Anstieg des 25OHD-Spiegels auf Signifikanz geprüft. In beiden Kohorten stiegen die Vitamin-D-Spiegel nach individualisierter Supplementationsbeginn signifikant an. ($p < 0.0001$)

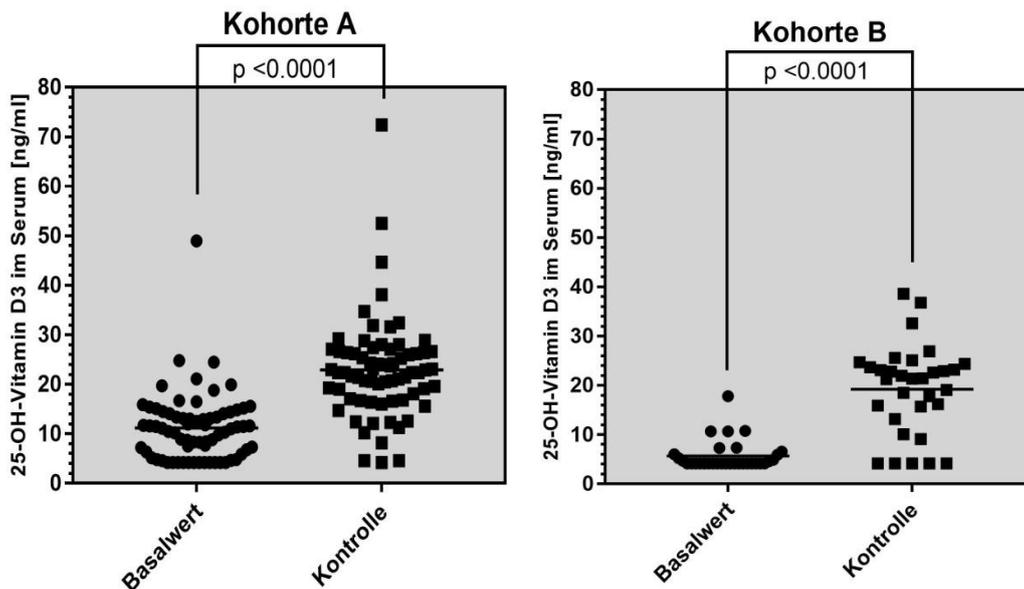


Abbildung 23: Steigerung des 25OHD-Spiegels nach Supplementation in Kohorte A und B

Der initiale Mittelwert des Vitamin-D-Spiegels in Kohorte A war mit $11,17 \pm 6,90$ ng/ml höher als in Kohorte B mit $5,70 \pm 2,97$ ng/ml. Jedoch fiel die absolute Verbesserung des Vitamin-D-Wertes nach Supplementation in Kohorte B mit 13,54 ng/ml etwas besser aus als in Kohorte A mit 11,77 ng/ml, sodass letztendlich die Patientinnen beider Kohorten eine signifikante Steigerung des Vitamin-D-Spiegels bis hin zur Normalisierung (≥ 20 ng/ml) erreichen konnten. (Tab.7)

	25OHD-Spiegel vor Supplementation [Mittelwert]	25OHD-Spiegel nach Supplementation [Mittelwert]	Verbesserung
Kohorte A	11,17 ng/ml (95% CI:9,53-12,82)	22,94 ng/ml (95% CI: 20,51-25,38)	11,77 ng/ml
Kohorte B	5,70 ng/ml (95% CI:4,63-6,77)	19,24 ng/ml (95% CI:15,97-22,51)	13,54 ng/ml

Tabelle 7: mittlere 25OHD-Spiegel vor und nach Supplementation in Kohorte A und B

Da die Supplementation in beiden Kohorten (A und B) sowie in allen drei Gruppen (G1-3) hochsignifikante, vergleichbare Steigerungen des 25OHD-Spiegels erbrachte, konnten die Patientinnen in der folgenden Analyse als Gesamtkollektiv gemeinsam ausgewertet werden. Von besonderem Interesse war die Frage, wie oft durch eine individualisierte Vitamin-D-Supplementation eine Normalisierung der 25OHD-Spiegel, d.h. eine Anhebung auf mindestens 20 ng/ml, erreicht werden konnte. Wie in Tabelle 8 zu sehen, konnten 37 von 62 Patientinnen (59,67%) mit einem schweren Vitamin-D-Mangel ihre 25OHD-Spiegel durch gezielte Supplementation normalisieren. Von den

übrigen 35 Patientinnen wiesen 24 (68,57%) bei Kontrolle einen normalen 25OHD-Spiegel auf.

Basaler 25OHD-Spiegel	Normalisiert n(%)	nicht normalisiert n(%)
<11 ng/ml	37 (59,67)	25 (40,32)
≥11 ng/ml	24 (68,57)	11 (31,42)

Tabelle 8: Qualitativer Effekt der individualisierten Vitamin-D-Supplementation

Eine Vitamin-D-Überdosierung mit 25OHD-Spiegeln über 80 ng/ml wurde in keinem Fall beobachtet.

5. Diskussion

5.1 Prävalenz des Vitamin-D-Mangels

Die vorliegende Studie stellt eine systematische Evaluation der Vitamin-D-Versorgung von Schwangeren in Deutschland dar und dient dazu, belastbare Daten zur Prävalenz des Vitamin-D-Mangels während der Schwangerschaft unter mitteleuropäischen Routinebedingungen zu erhalten. Zukünftig kann so ein Präventionskonzept für den Vitamin-D-Mangel in der Schwangerschaft hierzulande geschaffen werden.

Eine unzureichende Vitamin-D-Versorgung ist ein "weltweites Gesundheitsproblem." ² Zu diesem Ergebnis kamen zahlreiche Reviews, die die Vitamin-D-Versorgung und Prävalenz des Vitamin-D-Mangels weltweit untersuchten.^{4,124,125,93,126}

Auch die Vitamin-D-Versorgung in Europa wurde in zahlreichen Studien bereits analysiert. Die Ergebnisse zeigen eine weitreichende Unterversorgung an Vitamin D, so dass "der Vitamin-D-Mangel in Europa als eine Pandemie anzusehen ist." ⁵

Wesentliche Unterschiede zur Prävalenz des Vitamin-D-Mangels in einzelnen europäischen Ländern sind auf Einflussfaktoren wie Breitengrad, Saison und Haut-Pigmentierung zurückzuführen.¹²⁵ Der Breitengrad ist entscheidend für die UV-B-Strahlen-Verfügbarkeit zur Vitamin-D-Synthese. "Während auf dem 20. Breitengrad nur noch 50% der maximalen Dosis an UVB-Strahlung der Äquatorhöhe verfügbar sind, fällt dieser Anteil auf dem 40. Breitengrad auf gerade einmal 10% ab." ¹²⁷ Ein Leben ohne Vitamin-D-Supplementation ist nur bis zum 42. Breitengrad möglich.

Da Europa zwischen dem 35. und 69. Breitengrad liegt, ist es gerade in nördlichen Ländern nicht möglich auf eine endogene Vitamin-D-Synthese zurückzugreifen. Dennoch zeigen Studien aus Finnland, Schweden und Norwegen höhere 25OHD-Spiegel als Untersuchungen aus südeuropäischen Ländern.¹²⁵ "Dieser Aspekt ist wahrscheinlich auf die erhöhte Zufuhr an Vitamin D über die Nahrung in Form von fettigem Fisch und Lebertran in nordeuropäischen Ländern zurückzuführen. In südeuropäischen Ländern hingegen kommt der Einflussfaktor der Hautpigmentierung stärker zum Tragen und die Bevölkerung schützt sich in diesen Ländern vermehrt vor der Sonne und vermeidet eine direkt Sonnenexposition." ¹²⁵

Durch seine zentrale Lage innerhalb von Europa nimmt Deutschland eine gewisse Sonderstellung ein. Es gibt hierzulande kaum Möglichkeiten Vitamin D über die Nahrung aufzunehmen, wie es im Norden von Europa üblich ist.¹²⁸ Weiterhin ist mit der Lage deutlich über dem 42. Breitengrad die UV-B-Strahlung nicht ausreichend vorhanden, um eine endogene Vitamin-D-Synthese sicherzustellen. Ein Vitamin-D-Mangel ist somit auch in der deutschen Bevölkerung ein großes Problem.⁹² Mit einem durchschnittlichen

25OHD-Spiegel von 18,24 ng/ml liegt ein großer Teil der Menschen in Deutschland im schweren und mittelschweren Mangelbereich (30,2% bzw. 61,6%) für Vitamin D.¹²⁹

Schwangere Frauen bilden eine eigene Risikogruppe, deren Vitamin-D-Versorgung von der Normalbevölkerung abweicht. In einem Review zum Vitamin-D-Status weltweit, wurden die 25OHD-Spiegel von schwangeren und stillenden Frauen ausgewertet und die Prävalenzen für einen Vitamin-D-Mangel geographisch aufgetragen.²

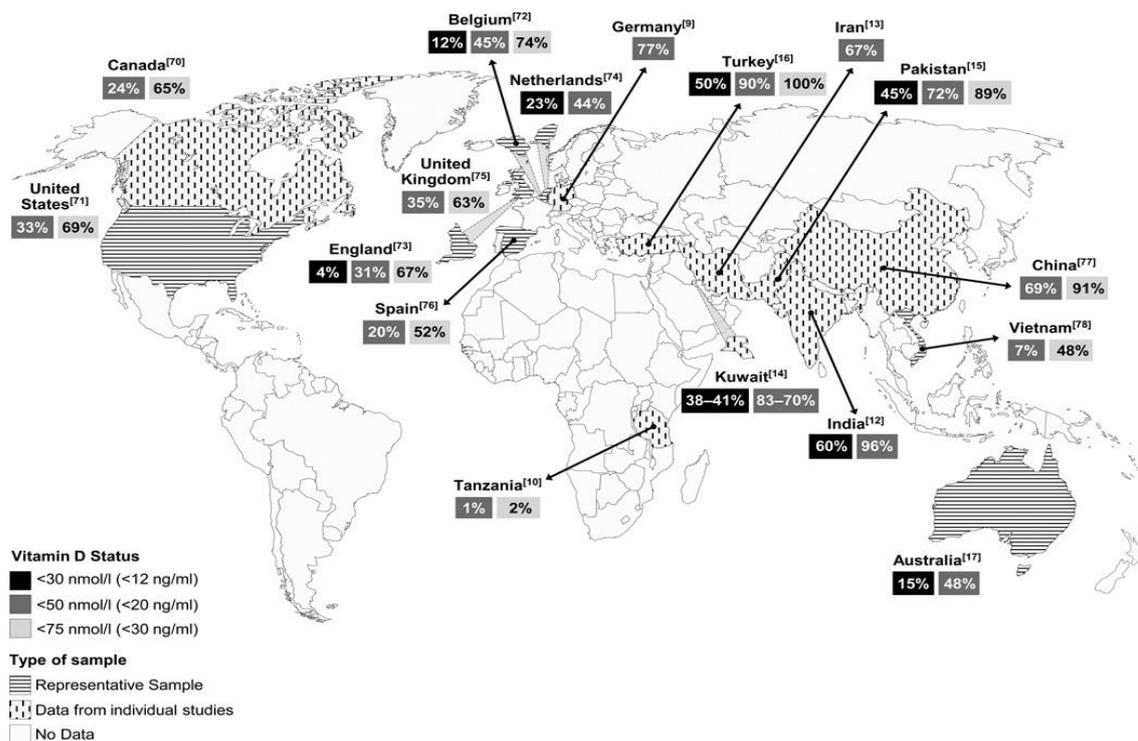


Abbildung 24: "Prevalence of low vitamin D status in pregnant or lactating women worldwide."²

Teil dieses Reviews ist auch eine Studie zum Vitamin-D-Status von schwangeren Frauen in Deutschland.¹³⁰ In dieser Querschnitts-Studie wurde bei 261 schwangeren Frauen der 25OHD-Spiegel zum Zeitpunkt der Geburt oder innerhalb der ersten 72 Stunden postpartum gemessen. 77% der Frauen hatten einen manifesten Vitamin-D-Mangel. Es wurde eine saisonale Abhängigkeit diskutiert und außerdem physikalische Inaktivität und nicht-europäische Herkunft als Risikofaktoren für den Vitamin-D-Mangel identifiziert.¹³⁰

Die vorliegende Untersuchung diente der Bestimmung der Prävalenz des Vitamin-D-Mangels zu Beginn und im Verlauf der Schwangerschaft, sowie der Auswertung einer medikamentösen Korrektur.

91,2% aller Patientinnen wiesen bei der Erstuntersuchung einen manifesten Vitamin-D-Mangel auf, der bei 61,2% (n=104) sogar schwerwiegend war.(Tab. 3; Abb.8) Diese Zahl

ist noch gravierender als die Prävalenz des Vitamin-D-Mangels, die am Ende der Schwangerschaft von Wuertz et al.¹³⁰ gefunden wurden.

Somit ist schon während der Schwangerschaft durch einen Vitamin-D-Mangel ein erhöhtes Risiko von Komplikationen für Mutter und Kind gegeben und die adäquate Entwicklung des Feten durch eine ausreichende Versorgung nicht sichergestellt. Eine Kontrolle des 25OHD-Spiegels erst am Ende der Schwangerschaft bzw. bei der Geburt sollte somit kritisch hinterfragt werden, da ein ausreichender Vitamin-D-Status schon in der frühen Schwangerschaft von Bedeutung ist.^{44,50} Weiterhin ist durch einen veränderten Vitamin-D-Metabolismus während der Schwangerschaft eine Modulation der 25OHD-Spiegel im Verlauf möglich.¹³¹

In den Untersuchungen von Gellert et al.¹³² wurde der Vitamin-D-Spiegel von schwangeren Frauen aus Deutschland in allen drei Trimestern mit dem Spiegel nicht-schwangerer Frauen verglichen. 78,1% der schwangeren Frauen wiesen einen Vitamin-D-Mangel auf. Hier ist der Anteil an schwangeren Frauen mit einem manifesten Vitamin-D-Mangel etwas niedriger als in unseren Ergebnissen, jedoch sind beide Werte extrem hoch und alarmierend.

Eine Studie aus Irland hat den 25OHD-Spiegel von kaukasischen Frauen zu drei Zeitpunkten während der Schwangerschaft bestimmt (12., 20. und 35.SSW).⁴⁵ Die Prävalenz für einen Vitamin-D-Mangel war mit 35%, 44% und 16% jeweils hoch, vor allem jedoch waren die Raten an insuffizienter Vitamin-D-Versorgung mit 96%, 96% und 75% extrem hoch. Die 25OHD-Spiegel stiegen zum Ende der Schwangerschaft an, wobei der 3. Messzeitpunkt meist im Sommer lag, während die Messungen zu Beginn der Schwangerschaft im Winter und Frühjahr stattfanden.

In der vorliegenden Untersuchung sind die Raten an manifestem Vitamin-D-Mangel bei annähernd gleichem Breitengrad deutlich höher. Ein Grund hierfür könnte sein, dass in der Gesamtauswertung im vorliegenden Kollektiv ein erheblicher Anteil von Frauen mit nicht-kaukasischer Herkunft (29,41%) mit einbezogen ist. Jedoch ist die Prävalenz des Vitamin-D-Mangels bei Frauen mit kaukasischer Abstammung, einzeln betrachtet, mit 88,33% in unseren Ergebnissen ebenfalls deutlich höher als in der irischen Studie.

Eine Studie aus Belgien untersuchte 1311 schwangere Frauen aus einem Mischkollektiv (20% nicht-kaukasischer Herkunft) im 1. und 3. Trimester der Schwangerschaft.⁷⁸ Der mittlere 25-OHD-Spiegel war im 1. Trimester mit 20,4 ng/ml signifikant niedriger als im 3. Trimester mit 22,7 ng/ml.

Dieser Anstieg des 25OHD-Spiegels wurde auch in einer Studie aus Malaysia belegt, in der ein signifikanter Anstieg des Vitamin-D-Spiegels vom 2. zum 3. Trimester beobachtet wurde.¹³³ Als Erklärung wird ein gesteigerter Vitamin-D-Metabolismus während der

Schwangerschaft angeführt, der einen adäquaten Vitamin-D-Spiegel für einen komplikationslosen Schwangerschaftsverlauf aufrechterhalten soll.

In der Untersuchung aus Belgien waren die Raten an einer unzureichenden Vitamin-D-Versorgung (74,1% insuffizient und 44,6% defizient) bis hin zum schweren Mangel (12%) groß, obwohl 62% des Kollektivs angegeben hatten, Vitamin-D-haltige Multivitamin-Präparate einzunehmen.⁷⁸ Die Rate an Patientinnen mit einem schweren Mangel in den vorliegenden Ergebnissen (61,2%) übersteigt dieses um ein Vielfaches. In unserem Kollektiv haben wir keine genauen Zahlen darüber, ob die Frauen bereits regelmäßig Multivitamin-Präparate zur Prävention eingenommen haben. Dies erscheint, angesichts der hohen Prävalenz für einen Vitamin-D-Mangel, eher unwahrscheinlich und könnte somit ein Grund für die vorliegenden Zahlen sein.

Flood-Nichols et al. haben in einer Untersuchung den 25OHD-Spiegel am Anfang der Schwangerschaft gemessen, um eine Verfälschung des Wertes durch den natürlichen Anstieg des Vitamin D im Verlauf der Schwangerschaft und durch die Einnahme von Vitamin-D-Supplementen zu verhindern. Es sollte eine Aussage zum Vitamin-D-Status zu Beginn der Schwangerschaft in Zusammenhang zu Schwangerschaftskomplikationen gemacht werden.¹³⁴ Der durchschnittliche 25OHD-Spiegel war mit 27,6 ng/ml vergleichsweise hoch, lies jedoch 70% der Patientinnen weiterhin als Vitamin-D-Insuffizient kategorisieren. Es wurde kein Zusammenhang zum Ausgang der Schwangerschaft festgestellt.¹³⁴

Der richtige Zeitpunkt für eine Vitamin-D-Kontrolle ist im Hinblick auf all diese Aspekte nicht eindeutig festzulegen. Eine Messung zu Beginn der Schwangerschaft ist, im Zusammenhang mit einer anschließenden Supplementation, sicherlich zu befürworten. Dabei muss bedacht werden, dass die Prävalenz für einen Vitamin-D-Mangel zu Beginn der Schwangerschaft besonders hoch sein kann, welches ein Grund für unterschiedliche Studienergebnisse zur Rate an Patientinnen mit einem manifestem Vitamin-D-Mangel darstellen könnte.

In einem Review zum Vitamin-D-Spiegel in der Frühschwangerschaft kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass viele Studien von größtenteils mangelhaften 25OHD-Spiegeln bei Schwangeren berichten, jedoch weiterhin Uneinigkeit über die Festlegung von Normwerten herrscht und bei vielen Studien eine zu geringe Fallzahl sowie ein zu homogenes Kollektiv untersucht wurde.¹³⁵ Weiterhin wurde bei wenigen Untersuchungen der Einfluss des 25OHD-Spiegels auf den Schwangerschaftsverlauf bestimmt und es gibt somit bisher keine Evidenz, um Schlussfolgerungen zur Bedeutung des Vitamin-D-Spiegels in der Frühschwangerschaft zu ziehen. Der hohen Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels im überwiegenden Teil der bisherigen Studien sollte jedoch Beachtung

geschenkt werden und durch eine Etablierung in der medizinischen Fachwelt können die Folgen und Therapiemöglichkeiten evaluiert werden.

5.2 Prävalenz des Vitamin-D-Mangels unter dem Einflussfaktor Ethnie

Um schwangere Frauen, die gefährdet sind einen manifesten Vitamin-D-Mangel zu entwickeln, in Zukunft schneller zu erkennen und somit eine deckende Prävention zu ermöglichen, ist es wichtig Risikofaktoren herauszuarbeiten. Dies kann dazu beitragen, die Patientinnen nach ihrem individuellen Risikoprofil zu untersuchen und zu supplementieren.

Ein wesentlicher Risikofaktor, der in der Literatur diskutiert wird, ist der Einfluss der Ethnie auf den Vitamin-D-Status.^{136,135} Im Zusammenhang mit der Herkunft einer schwangeren Frau stehen unter anderem die individuelle Hautpigmentierung als auch kulturspezifische Handlungsweisen wie beispielsweise religiöse Verschleierung, die den Vitamin-D-Spiegel beeinflussen können.⁸⁷

Es ist bereits hinreichend bekannt, dass das Melanin in der Haut stark pigmentierter Menschen einen erheblichen Anteil der, zur Vitamin-D-Produktion wichtigen, UV-B-Strahlen abfängt⁸¹ und eine stärkere Hautpigmentierung als eigener Risikofaktor für einen Vitamin-D-Mangel gilt.

Weiterhin führt auch die Vermeidung direkter Sonnenexposition (ob aus religiösen, kulturellen oder anderen Gründen) zu einer Beeinträchtigung der Vitamin-D-Synthese und damit zu Mangelzuständen.⁸⁷

Zu beachten ist außerdem, dass genetische Variablen von Menschen unterschiedlicher Abstammung einen Einfluss auf den Vitamin-D-Metabolismus haben. So konnte gezeigt werden, dass bei Amerikanern mit dunkler Hautpigmentierung die Konzentration des Vitamin-D-Bindeproteins signifikant niedriger war als bei einem Kollektiv hellhäutiger Probanden. Dies hat einen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit des aktiven Vitamin D und kann bei Menschen mit dunklerer Hautpigmentierung dazu führen, dass trotz signifikant niedrigerer 25OHD-Serumspiegel ein ausreichender Teil metabolisiert wird.¹³⁷

Die vorliegende Studie untersucht ein Mischkollektiv aus dem Köln-Bonner-Raum mit einem hohen Anteil an Patientinnen mit dunklerer Hautpigmentierung (29,41%) (Tab.2, Abb.10). Somit konnten diese Patientinnen in einer eigenen Kohorte untersucht und der Einfluss ethnischer Faktoren auf den basalen Vitamin-D-Spiegel bestimmt werden.

Während in Kohorte A die hellhäutigen Patientinnen, vorwiegend kaukasischer Herkunft, einen durchschnittlichen 25OHD-Spiegel von $11,79 \pm 7,21$ ng/ml aufwiesen, war dieser in Kohorte B mit $6,41 \pm 4,03$ ng/ml signifikant niedriger. Außerdem lag bei 98% (n=49) der Frauen aus Kohorte B ein manifester Vitamin-D-Mangel vor, der bei 88% (n=44)

sogar schwerwiegend war. (Tab. 5; Abb.14) Es liegt somit ein Einfluss der Ethnie auf den Vitamin-D-Status nahe und eine extrem hohe Prävalenz für einen Vitamin-D-Mangel im Gesamtkollektiv sowie speziell unter Frauen mit dunklerer Hautpigmentierung und orientalischer sowie afrikanischer Herkunft wurde beobachtet. Keine der Frauen aus Kohorte B hatte eine ausreichende Versorgung, so dass eine routinemäßige Vitamin-D-Supplementation bei Risikopatientinnen in Erwägung gezogen werden kann.

Das Ergebnis zum Einfluss der Ethnie auf den Vitamin-D-Status spiegelt sich auch in anderen Studien wider.

Ein zu dieser Studie sehr ähnliches Studiendesign findet sich bei einer Untersuchung aus den Niederlanden.⁹⁵ Dort wurde bei 358 schwangeren Frauen im Rahmen der Routineblutuntersuchung zu Beginn der Schwangerschaft die 25OHD-Spiegel mitbestimmt. Die Frauen wurden je nach Ethnie in 4 Gruppen geteilt (westlich, türkisch, marokkanisch, nicht-westlich). Die Verteilung der Ethnien wies einen hohen Anteil an Frauen aus türkischer (22%) und marokkanischer (19%) Herkunft auf. Diese Länder waren auch in der vorliegenden Studie führend unter den Herkunftsländern der Kohorte B. Es zeigte sich eine hohe Prävalenz für den Vitamin-D-Mangel (<10ng/ml) bei türkischen, marokkanischen und anderen nicht-westlichen Frauen in den Niederlanden (türkisch: 84%, marokkanisch: 81%; andere nicht-westliche Ethnien: 59%). Auch in der vorliegenden Untersuchung waren die 25OHD-Spiegel der nicht-westlichen Frauen signifikant niedriger als die der westlichen Kaukasierinnen. "Die 25OHD-Serumkonzentration war signifikant assoziiert mit der Ethnie."⁹⁵

Eine Studie aus Italien führte zu ähnlichen Ergebnissen, wie in der vorliegenden Untersuchung. In die Untersuchung von Cadario et al. wurden 533 Mutter-Kind-Paare eingeschlossen und der 25OHD-Spiegel zum Zeitpunkt der Geburt gemessen. 64,2% der Probandinnen waren italienischer Herkunft und 35,8% der Frauen waren Migranten (vorwiegend aus Nordafrika, Osteuropa und Asien)¹³⁸, dies kommt dem Mischkollektiv der vorliegenden Studie sehr nahe. Die 25OHD-Spiegel der italienischen Frauen waren signifikant höher als die Spiegel der Migranten. Frauen aus Nordafrika hatten die niedrigsten Vitamin-D-Spiegel. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass "der 25OHD-Spiegel in der Schwangerschaft eher mit dem Aspekt der Immigration an sich zusammenhängt und weniger mit den einzelnen Ethnien im Speziellen, sodass für den Vitamin-D-Status vor allem die Umweltfaktoren im jeweiligen Einwanderungsland von Bedeutung sind."¹³⁸

Eine Untersuchung aus den USA bestimmte die 25OHD-Spiegel in zwei Kohorten von schwangeren Frauen, je nach Pigmentierung (hellhäutig vs. dunkelhäutig), jedoch unabhängig von der Ethnie.¹³⁹ Das Gesamtkollektiv war von einer Vitamin-D-

Unterversorgung betroffen, wobei ein manifester Vitamin-D-Mangel eher bei den dunkelhäutigen Frauen auftrat. Hellhäutige Probandinnen waren eher von einer Insuffizienz betroffen und wiesen signifikant höhere mittlere 25OHD-Spiegel auf.¹³⁹

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stimmten außerdem überein mit aktuellen Studien aus Norwegen und Schweden zum Einfluss der Ethnie auf den Vitamin-D-Status in der Schwangerschaft.^{140,97}

Nach Bärebring et al. ist die Prävalenz des Vitamin-D-Mangels in Schweden mit einem mittleren 25OHD-Spiegel von 64.5 ± 24.5 nmol/L im 1. Trimester und 74.6 ± 34.4 nmol/L im 3. Trimester niedrig⁹⁷. Ein Vitamin-D-Mangel ist verbreitet unter Frauen afrikanischer und asiatischer Herkunft in Schweden, welche in dieser Studie jedoch einen kleinen Anteil am Kollektiv hatten.

In der Untersuchung aus Norwegen war der Anteil an Frauen mit nicht-westlicher Ethnie mit 59% des Gesamtkollektivs sehr hoch. Ein Vitamin-D-Mangel wurde vor allem bei Frauen aus Südostasien, dem mittleren Osten und Afrika gefunden. Die Frauen aus West-Europa hatten signifikant höhere 25OHD-Spiegel.¹⁴⁰

Im Unterschied zu den bisher vorgestellten Studien und den hier vorliegenden Ergebnissen fand eine Studie aus Marokko keinen Zusammenhang zwischen der Hautpigmentierung und dem Vitamin-D-Status in der Schwangerschaft¹⁴¹, wobei keine Unterscheidung nach Ethnie erfolgte. Die Prävalenz des Vitamin-D-Mangels war mit 90,1% des Gesamtkollektivs extrem hoch, sodass die Vermutung nahe liegt, dass "die hohe Frequenz an unzureichender Vitamin-D-Versorgung den Effekt der Hautpigmentierung bei dunkelhäutigen Frauen im Vergleich zu hellhäutigen Frauen verfälschen könnte."¹⁴¹ Außerdem waren 2/3 der Studienpopulation verschleiert. Dies spricht in Anbetracht der hohen Fallzahl des Vitamin-D-Mangels für einen Zusammenhang dieser Variable zum Vitamin-D-Status. Es bekräftigt somit den Einfluss von kulturspezifischen Parametern bei verschiedenen Ethnien.

Einschränkend zu diesen Ergebnissen ist zu erwähnen, dass in der vorliegenden Untersuchung lediglich der Gesamtserumspiegel des 25OHD bestimmt wurde, ohne dabei den tatsächlich ungebundenen und somit bioverfügbaren Anteil zu bestimmen. Da Menschen mit dunklerer Hautpigmentierung jedoch niedrigere Konzentrationen an Vitamin-D-Bindeprotein aufweisen kann man durch den Gesamtserumspiegel des 25OHD nur eingeschränkt eine Aussage zur klinischen Relevanz dieses Messwertes machen.¹³⁷

Zusammenfassend können die Unterschiede der 25OHD-Konzentrationen zwischen ethnischen Gruppen aus verschiedenen Variablen resultieren, wie Hauttyp und Pigmentierung, Verhüllung der Haut, Frequenz und Dauer direkter Sonnenexposition und genetische Variablen des Vitamin-D-Metabolismus. Viele Studien belegen diesen

Einfluss und zeigen eine erhöhte Prävalenz des manifesten Vitamin-D-Mangels bei schwangeren Frauen mit dunklerer Hautpigmentierung, Verschleierung und weitestgehender Vermeidung direkter Sonnenexposition.^{95,138,139,140,97}

Zum spezifischen Einfluss der einzelnen Variablen konnten in der vorliegenden Studie keine Informationen gewonnen werden, jedoch ist der basale 25OHD-Spiegel in der Schwangerschaft in Kohorte B signifikant niedriger als in Kohorte A (Abb. 16) sodass ein Einfluss der Ethnie, mit all ihren Variablen, auf den Vitamin-D-Status anzunehmen ist.

5.3 Prävalenz des Vitamin-D-Mangels unter dem Einflussfaktor Saison

Die Saison wird als ein weiterer Einflussfaktor auf den Vitamin-D-Spiegel in der Schwangerschaft diskutiert. Grundlage dieser Hypothese ist die hierzulande unterschiedliche Verfügbarkeit von UV-B-Strahlung je nach Jahreszeit, die abhängig vom Breitengrad ist.

"In Deutschland ist ca. 6 Monate im Jahr gar keine bzw. keine ausreichende Vitamin-D-Synthese möglich."⁷⁶ Die verfügbare UV-B-Strahlung erreicht in Deutschland etwa Mitte März die Schwelle, welche eine Vitamin-D-Synthese möglich macht und hält über die Sommermonate an. Gegen Ende Oktober wird dann der Schwellenwert unterschritten und der Vitamin-D-Winter beginnt.⁷⁵ Diese jahreszeitlichen Schwankungen der verfügbaren UVB-Strahlung legen die Vermutung nahe, dass der Vitamin-D-Mangel als ein saisonales Problem aufzufassen ist, welches vor allem für Schwangerschaften über das Vitamin-D-Winterhalbjahr zum Problem werden kann.

Ziel der hier vorliegenden Untersuchung war es, die Prävalenz für einen Vitamin-D-Mangel in der Schwangerschaft monatlich aufzutragen und so eine Grundlage für eine ganzjahreszeitliche Prävention zu schaffen.

Im untersuchten Gesamtkollektiv fanden sich dabei signifikante jahreszeitliche Schwankungen der mittleren gemessenen 25OHD-Spiegel. Die niedrigsten Vitamin-D-Werte fanden sich mit $4,64 \pm 0,87$ ng/ml im April, während die höchsten Monatsmittel im Oktober mit $14,69 \pm 11,43$ ng/ml und Juli mit $14,65 \pm 7,21$ ng/ml gemessen wurden. (Abb. 17) Jedoch wies auch im Sommer (April-September) der überwiegende Anteil der Patientinnen (87%) bei Erstuntersuchung pathologisch niedrige Vitamin D-Spiegel auf. (Abb. 18) Diese Tatsache spricht eindeutig dafür, dass der Vitamin D-Mangel in der Schwangerschaft in Deutschland kein saisonales Phänomen mehr ist, sondern als ganzjahreszeitliches Problem aufgefasst werden sollte.

Signifikante saisonale Schwankungen des Vitamin-D-Spiegels, wie in der vorliegenden Untersuchung, wurden auch in anderen Studien belegt. So wurde in der Untersuchung von Eggemoen et al.¹⁴⁰ ein signifikanter Unterschied der 25OHD-Spiegel im Sommer

verglichen mit dem Winter festgestellt. Dieser Aspekt ließ sich nur für die westeuropäischen Frauen aus der Studienpopulation nachweisen. Bei Frauen anderer Herkunft konnten keine saisonalen Schwankungen belegt werden und diese hatten generell niedrigere 25OHD-Spiegel.

In der vorliegenden Untersuchung wurde der Einfluss der Saison auf den Vitamin-D-Status nur im Gesamtkollektiv untersucht, sodass keine Aussage über spezifische saisonale Abhängigkeiten des 25OHD-Spiegels je nach Ethnie gemacht werden kann. Um hierzu eine Aussage zu machen wären weitere Untersuchungen sinnvoll. Jedoch ist trotz signifikanter saisonaler Abhängigkeit der manifeste Vitamin-D-Mangel im Gesamtkollektiv ein ganzjahreszeitliches Problem, welches unabhängig von der Ethnie behandlungswürdig ist.

Eine Studie aus den USA hat ebenfalls eine signifikante Abhängigkeit des Vitamin-D-Status von der Saison (Sommer vs. Winter) belegt.¹⁴² Eine Interaktion von Ethnie und Saison, wie in der Studie von Eggemoen et al.¹⁴⁰ konnte hier jedoch nicht beobachtet werden.

Eine weitere Untersuchung aus den USA fand signifikante jahreszeitliche Schwankungen des 25OHD-Spiegels mit einem Peak im August und einem Tiefpunkt im März.⁸⁰ Diese Verteilung nähert sich der hier vorliegenden Untersuchung an, in der ein Peak in den Monaten Juli und Oktober gefunden wurde und der Jahrestiefpunkt im April. Weiterhin fand die Studie eine saisonale Abhängigkeit des Vitamin-D-Spiegels vor allem für hellhäutige Frauen, während dunkelhäutige Frauen ganzjahreszeitlich niedrigere Vitamin-D-Spiegel mit wenig Schwankungen aufwiesen. Dies legt wiederum den Zusammenhang zwischen Ethnie und Saison nahe.⁸⁰

Rodríguez-Dehli et al.¹⁴³ beobachteten einen Einfluss der Saison auf den Vitamin-D-Spiegel bei schwangeren Frauen in Spanien. Die höchsten Spiegel wurden im Juli und September gemessen, während die niedrigsten 25OHD-Spiegel im April vorlagen. In den Wintermonaten (hier: Oktober bis Mai) war eine Supplementation mit Vitamin D assoziiert mit höheren Vitamin-D-Spiegeln, jedoch war der Anteil an Frauen, die eine Supplementation einnahmen mit 8,6% des Gesamtkollektivs sehr gering.

Eine Studie aus Schweden hat die Einflussfaktoren auf den Vitamin-D-Status bei hellhäutigen, schwangeren Frauen untersucht.⁷⁹ Der 25OHD-Spiegel wies zwischen dem Sommer und dem Winter signifikante Unterschiede auf. Die höchsten Vitamin-D-Spiegel wurden im August gefunden, während die niedrigsten Spiegel im April beobachtet wurden. Dies stimmt mit den vorliegenden Ergebnissen überein. Trotz signifikanter jahreszeitlicher Abhängigkeit hatten 41% der Frauen im Sommer einen manifesten Vitamin-D-Mangel. Diese Beobachtung wurde auch in der hier vorliegenden Studie gemacht, wobei der Anteil an Frauen mit pathologischen Vitamin-D-Werten mit

87% hier deutlich höher ausfiel. Dieser Unterschied könnte darauf zurückzuführen sein, dass in der Untersuchung von Brembeck et al.⁷⁹ der Vitamin-D-Status nur zum Ende der Schwangerschaft bestimmt wurde, während unsere Ergebnisse den basalen Vitamin-D-Status zu Beginn oder während der Schwangerschaft aufzeigen.

Eine Untersuchung aus Polen hat die 25OHD-Konzentration von schwangeren Frauen im Winter und im Sommer miteinander verglichen.¹⁴⁴ Die 25OHD-Spiegel waren im Sommer signifikant höher. Jedoch erreichten nur 16% der Studienpopulation im Sommer ausreichende Vitamin-D-Spiegel. Dies führte die Autoren zu der Schlussfolgerung, "dass die Vitamin-D-Spiegel im Sommer zwar verbessert werden, jedoch keine Garantie für eine ausreichende Versorgung gegeben ist und somit eine Supplementation das ganze Jahr über zu empfehlen ist."¹⁴⁴

Sowohl in unseren Ergebnissen, als auch in einigen anderen hier vorgestellten Studien, war, trotz signifikanter jahreszeitlicher Abhängigkeit, auch im Sommer ein erheblicher Anteil an schwangeren Frauen von einem manifesten Vitamin-D-Mangel betroffen. Wierzejska et al. sehen Gründe hierfür "in der Vermeidung von direkter Sonnenexposition zwischen 10 Uhr morgens und 15 Uhr am Nachmittag sowie im Gebrauch von Sonnencreme."¹⁴⁴ Die Angst vor der Sonne ist ein Hauptgrund für eine unzureichende Vitamin-D-Versorgung auch im Sommer und eine Supplementation zur Prävention von Vitamin-D-Mangelzuständen ist anzustreben.¹⁴⁴

Im Kontrast zu unseren Untersuchungen fand eine andere Studie aus Polen keinen signifikanten Einfluss der Saison auf den Vitamin-D-Status. Zwar waren die 25OHD-Spiegel im Sommer besser als im Winter, jedoch war dieser Unterschied nicht-signifikant.¹⁴⁵ Die Autoren sehen jedoch den Vitamin-D-Mangel in der Schwangerschaft unabhängig von Trimester und Saison als weit verbreitet an und stufen die derzeitige Supplementation als insuffizient ein. Dieses Ergebnis deckt sich mit einer Untersuchung aus Kanada.¹⁴⁶ Es kann in Übereinstimmung zu unseren Ergebnissen von einem ganzjahreszeitlichen Problem des Vitamin-D-Mangels trotz signifikantem Einfluss der Saison ausgegangen werden.

Der Einfluss der Saison auf den Vitamin-D-Spiegel wird im Wesentlichen durch den Breitengrad und die variable Verfügbarkeit an UVB-Strahlung, die mit diesem assoziiert ist, bestimmt. Aus diesem Grund wurden in diesem Teil der Diskussion ein besonderes Augenmerk auf Studien aus Europa und den USA gelegt, die einen, mit Deutschland vergleichbaren Breitengrad aufweisen.

Die Vermeidung von direkter Sonnenexposition wird als ein wesentlicher Grund für schlechte Vitamin-D-Spiegel im Sommer angesehen.^{2,3,144} Die vorliegende

Untersuchung enthält jedoch keine Angaben dazu, wie oft oder wie lange die Probandinnen sich im Sommer dem Sonnenlicht ausgesetzt haben.

"Eine Supplementation mit Vitamin D ist die beste Methode zur Sicherung eines adäquaten Vitamin-D-Spiegels, da die jeweiligen Wetterkonditionen und eine ausreichende Sonnenexposition schwer zu kontrollieren sind."¹⁴⁴ Dies wird deutlich daran, dass eine erschreckend hohe Prävalenz für einen Vitamin-D-Mangel in der Schwangerschaft über das ganze Jahr besteht und eine ausreichende Verfügbarkeit an UV-B-Strahlung in den Sommermonaten die adäquate Versorgung mit Vitamin D nicht gewährleistet.

5.4 Medikamentöse Korrektur des Vitamin-D-Mangels durch Supplementation

5.4.1. Sollte eine Vitamin-D-Supplementation in der Schwangerschaft zur Routine werden?

Die Ergebnisse zur hohen Prävalenz des manifesten Vitamin-D-Mangels in der Schwangerschaft rufen, im Hinblick auf die adäquate Versorgung von Mutter und Kind zur Vermeidung von Schwangerschaftskomplikationen, zu einer sichernden und präventiven Supplementation mit Vitamin D auf.

Die bisherigen Richtlinien zur Supplementation in der Schwangerschaft sind sehr inkongruent und angesichts der Datenlage zum Vitamin-D-Status von schwangeren Frauen unzureichend.

Das IOM empfiehlt einen EAR von 400IU/Tag⁶ und einen RDA von 600IU/Tag, wodurch laut einer Studie von Hollis et. al.¹¹³ 50% der schwangeren Frauen nicht adäquat behandelt werden konnten.

Die Endocrine Society empfiehlt mindestens 600IU/Tag und hält eine Supplementation von 1500-2000IU/Tag für notwendig, um den 25OHD-Spiegel im optimalen Bereich zu halten.⁷

Das ACOG¹¹⁸ und die "Leitlinien für Zentraleuropa zur Vitamin-D-Supplementation"⁷² gehen ebenfalls von 1500-2000IU/Tag als sinnvolle Dosis für eine Supplementation mit Vitamin D in der Schwangerschaft aus.

Die deutsche Gesellschaft für Ernährung hält 800IU/Tag als Supplementation für schwangere und stillende Frauen in Anlehnung an den Bedarf der Normalbevölkerung für angemessen.⁹¹

Die Leitlinien der WHO sprechen sich generell gegen eine routinemäßige Vitamin-D-Supplementation in der Schwangerschaft aufgrund mangelnder Evidenz aus. Bei einem manifesten Vitamin-D-Mangel soll eine Supplementation mit 200IU/Tag stattfinden.¹⁴⁷

In Übereinstimmung mit den Empfehlungen des IOM enthalten herkömmliche Multivitamin-Präparate für Schwangere im Durchschnitt eine Dosis von maximal 400IU/Tag¹¹² und eine strukturierte Supplementation ist noch nicht etabliert. "Viele praktizierende Gynäkologen empfehlen den schwangeren Frauen Multivitamin-Präparate, welche auch Vitamin D enthalten, für eine ausreichende Versorgung.[...] Diese bisher gängige Art der pränatalen Supplementation reicht nicht aus um einen Abfall des 25OHD-Spiegels bis zur Geburt zu verhindern." ¹¹² Die Autoren berichten in diesem Fall von einem Abfall der 25OHD-Konzentration von der Mitte der Schwangerschaft bis zur Geburt um 61%, trotz Supplementation mit den empfohlenen 400IU/Tag laut IOM.

In einer randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) von Hollis et. al. ¹¹³ wurde, im Gegensatz dazu, zwar ein Anstieg des 25OHD-Spiegels mit 400IU/Tag als Supplementation beobachtet, jedoch war auch hier die Versorgung der schwangeren Frauen nicht adäquat. Dies deckt sich weiterhin mit einer Studie aus Kanada in der trotz Einnahme gängiger Vitamin D und Calcium Präparate eine insuffiziente Versorgung der Schwangeren zu verzeichnen war. Die Supplementation mit 400IU/Tag zeigten über einen Zeitraum bis zu 12 Monate postpartum keinen signifikanten Anstieg des 25OHD-Spiegels, welcher bei einem signifikanten Anteil des Kollektivs im insuffizienten oder mangelhaften Bereich lag.¹⁴⁶

Die Frage danach, ob eine gezielte Supplementation, die über die verbreiteten pränatalen Multivitamin-Präparate hinausgeht, in der Schwangerschaft zur Routine werden sollte wird scharf diskutiert. ¹⁴⁸ Ein Review über die Vitamin-D-Supplementation in der Schwangerschaft mit 76 eingeschlossenen Studien kommt zu der Schlussfolgerung, dass "die Evidenz für eine Vitamin-D-Supplementation in der Schwangerschaft aktuell noch zu gering ist, um definitive klinische Empfehlungen auszusprechen." ¹¹⁹

In Polen wird eine Supplementation mit Vitamin D von 800IU-1000IU/Tag ab dem 2. Trimester angeraten. ¹⁴⁹ Eine aktuelle Untersuchung kam zu dem Ergebnis, dass 35,2% der schwangeren Frauen gar keine Supplemente während der Schwangerschaft einnehmen. Von den Frauen, die eine Supplementation durchgeführt haben, blieben 46,2% unter der 30 ng/ml-Schwelle für einen optimalen 25OHD-Spiegel und waren somit insuffizient oder mangelhaft versorgt. ¹⁴⁹ Die Autoren sehen einen Grund für diese inadäquate Versorgung in einer insuffizienten Anreicherung von pränatalen Multivitamin-Präparaten. Diese enthalten in Polen durchschnittlich 400IU-500IU, was abermals zeigt, dass diese Dosis an Vitamin D inadäquat ist.

In Dänemark kam eine Studie zu dem Ergebnis, dass 67,6% der schwangeren Frauen Vitamin-D-Supplemente einnehmen, jedoch wurde die Supplementation nur von 36,9%

der Frauen in der empfohlenen Menge eingenommen. ¹⁵⁰ "Die Ärzte sollten die schwangeren Frauen bei der Supplementation unterstützen und einen speziellen Fokus auf Risikogruppen legen." ¹⁵⁰ Dadurch kann unter anderem verhindert werden, dass Frauen durch zu niedrige Dosen an Vitamin D in den gängigen Multivitamin-Präparaten unzureichend versorgt werden.

Damit Ärzte alle Frauen ausreichend supplementieren können sind klare Leitlinien wichtig, die auf der Basis von randomisierten, kontrollierten Studien gebildet werden müssen.

5.4.2. Wie sollte eine adäquate Supplementation aussehen?

Um eine adäquate Supplementation zu schaffen, ist es unter anderem wichtig einen Zielwert für den 25OHD-Spiegel in der Schwangerschaft festzulegen.

Das IOM sagt, dass bei einem 25OHD-Spiegel von 20 ng/ml 97,5% der Bevölkerung adäquat versorgt sind ⁵⁷, sodass man diesen Wert als Zielwert für eine sichernde Supplementation sehen kann.

Laut der Endocrine Society ist ein 25OHD-Spiegel von mindestens 32 ng/ml notwendig⁷ und weitere Autoren vermuten eine optimale Vitamin-D-Versorgung in der Schwangerschaft erst ab einem Spiegel von 40ng/ml. ^{148,116}

In den vorliegenden Untersuchungen gelten 25OHD-Spiegel von ≥ 20 ng/ml - < 30 ng/ml als insuffizient und Spiegel ab 30 ng/ml als optimal.

Weiterhin ist die Frage nach der richtigen Dosierung weit verbreitet. Die tägliche Zufuhr an Vitamin D muss zum einen die adäquate Versorgung für Mutter und Kind in der Schwangerschaft gewährleisten und zum anderen eine Sicherheit vor Überdosierung bieten.

Hollis, BW und Wagner, CL et al. haben zur Vitamin-D-Supplementation in der Schwangerschaft zwei große RCT's durchgeführt. ¹⁵¹ In der ersten Studie wurde eine Supplementation mit Vitamin D ab der 12.-16.SSW bis zur Geburt mit 400IU, 2000IU oder 4000IU/Tag durchgeführt.¹¹³ Die zweite Studie untersuchte eine Supplementation von 2000IU oder 4000IU/Tag mit Vitamin D ebenfalls ab der 12.-16. SSW.¹¹⁶ Eine Kontrollgruppe mit einer Vitamin-D-Dosis von 400IU/Tag war, vor allem aus ethischen Gründen, nicht mehr Teil der zweiten Studie, da diese Dosis sich bereits in der ersten Studie als ineffektiv erwiesen hatte. In beiden Studien konnte eine Dosis von 4000IU/Tag als effektiv und sicher gezeigt werden. Frauen mit einer Vitamin-D-Supplementation von 4000IU/Tag hatten signifikant höhere 25OHD-Spiegel am Ende der Schwangerschaft als Frauen aus den anderen Kontrollgruppen (400IU und 2000IU/Tag). Darüber hinaus wurde in keiner von beiden Studien eine Hypervitaminose von Vitamin D oder andere schwere Nebenwirkungen festgestellt. Es konnte bei der

Supplementation mit 4000IU/Tag ein Trend zu weniger Schwangerschaftskomplikationen gezeigt werden, der jedoch nicht signifikant war.

Eine Untersuchung von Mithal et al.¹¹⁵ kommt zu dem Schluss, dass 4000IU/Tag zur Behandlung eines Vitamin-D-Mangels in der Schwangerschaft als sicher und effektiv empfohlen werden sollten. Für gesunde, schwangere Frauen sollte eine Dosis von 1000IU - 2000IU/Tag zur Sicherung einer adäquaten Vitamin-D-Versorgung gegeben werden.¹¹⁵

Zu dem gleichen Ergebnis kommt ein Review über die Vitamin-D-Supplementation in der Schwangerschaft in der MENA-Region (= Middle East und North Africa).¹⁵² Der Vergleich von 10 Studien zeigte, dass mit einer Supplementation von <800IU/d weniger als 50% der schwangeren Frauen einen 25OHD-Spiegel von >20ng/ml erreichten. Eine mittlere Dosis von 1000-200IU/d hingegen konnte bei 73% der Frauen zu einer Normalisierung der Vitamin-D-Spiegel führen. Es zeigte sich ein Anstieg des 25OHD-Wertes um 1ng/ml pro 100IU/d.¹⁵² Auch in einer Untersuchung aus UK erwies sich eine Dosis von 1000IU/d als effektiv um eine Mehrzahl der schwangeren Frauen adäquat zu versorgen.¹⁵³

Im aktuellen Cochrane Review über die Vitamin-D-Supplementation in der Schwangerschaft kommen die Autoren zu dem Schluss, dass eine Einnahme von bis zu 4000IU Vitamin D pro Tag in der Schwangerschaft sicher ist und kein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen bei dieser Dosis zu erwarten ist.¹²³ Die Evidenz für aktuelle Empfehlungen wird von den Autoren bisher als niedrig eingestuft, da die Unterschiede der ausgewerteten Studien groß sind und wenig einheitliche Parameter existieren, um Schlussfolgerungen zu ziehen.

Neben der Dosis wird auch das Einnahmeschema des Vitamin D diskutiert. Ein Cochrane Review zur Vitamin-D-Supplementation in der Schwangerschaft¹⁵⁴ untersuchte 9 RCT's mit unterschiedlichen Schemata der Vitamin-D-Supplementation (400IU/Tag, 800IU/Tag, 1000IU/Tag, 2000IU/Tag, 35.000IU/Woche, 60.000IU Einmalgabe, 200.000IU Einmalgabe, 600.000IU Einmalgabe, 120.000IU zweimal, 120.000IU viermal). Die Subgruppen-Analyse ergab, dass "Frauen, die eine tägliche Vitamin-D-Supplementation einnahmen, höhere 25OHD-Spiegel am Ende der Schwangerschaft erreichen konnten, als Frauen mit einer Einmalgabe an Vitamin D. Jedoch war dieser Effekt zwischen den einzelnen Studien sehr heterogen ausgeprägt."¹⁵⁴ Eine andere Untersuchung zeigte nur einen minimalen Unterschied zwischen einer täglichen Supplementation und einer Einmalgabe in der Schwangerschaft. Beide Einnahmeschemata erwiesen sich jedoch als effektiv und konnten den 25OHD-Spiegel im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant steigern.¹⁵⁵

Nach diesen allgemeinen Aspekten einer Vitamin-D-Supplementation müssen auch interindividuelle Unterschiede der Patientinnen betrachtet werden. So können individuelle Risikofaktoren die Antwort des Körpers auf eine Vitamin-D-Supplementation beeinflussen. Die Effektivität einer Vitamin-D-Supplementation hängt ab vom initialen 25OHD-Spiegel sowie von Unterschieden in Bezug auf die Vitamin-D-Absorption, die Verstoffwechslung in der Leber und weiteren genetischen Variablen.⁶⁰

Eine Untersuchung von Moon et al.¹⁵⁶ hat diese Faktoren in der individuellen Antwort auf eine Vitamin-D-Supplementation untersucht. "Frauen, die einen höheren initialen 25OHD-Spiegel hatten, eine geringere Gewichtszunahme in der Schwangerschaft aufwiesen, ihr Kind im Sommer zur Welt brachten und eine höhere Compliance bei Einnahme der Supplemente hatten, sprachen am besten auf die Vitamin-D-Supplementation an. [...] Dunkelhäutige Frauen hatten ein höheres Risiko für unzureichende Vitamin-D-Spiegel auch nach Supplementation."¹⁵⁶ In Zukunft sollten schwangere Frauen individuell supplementiert werden, um auch Risikopatientinnen ausreichend zu versorgen.

Eine Untersuchung aus dem Iran zeigt, dass die gegenwärtigen Empfehlungen für Vitamin-D-Supplementation in der Schwangerschaft besonders für Frauen im Nahen Osten, wo kaum Sonnenexposition stattfindet (durch Verschleierung und Meidung von direkter Sonnenexposition) und Vitamin D auch nicht regelhaft über die Nahrung aufgenommen wird, absolut unzureichend sind.¹¹⁷ Die Prävalenzen für einen Vitamin-D-Mangel in diesen Kulturen sind extrem hoch (60% <20 ng/ml, 100% <30 ng/ml)¹¹⁷ und eine Supplementation muss auch diese Risikogruppen erreichen.

5.4.3. Ergebnisse der Vitamin-D-Supplementation

In dieser Dissertation wurde ein individualisiertes Supplementationskonzept ausgewertet, nach dem die Patientinnen basierend auf dem initialen 25OHD-Spiegel behandelt wurden. Die Auswertung erfolgte durch Blutkontrollen zu unterschiedlichen Zeitpunkten in der Schwangerschaft (G1-G3) und das Ansprechen auf die Supplementation mit Vitamin D wurde unter dem Aspekt der Ethnie und dem Aspekt der Schwere des initialen Vitamin-D-Mangels kontrolliert.

Der Anstieg des 25OHD-Spiegels war bei der Blutkontrolle in allen drei Gruppen signifikant (Abb. 21, 22), wobei die höchste, totale Steigerung des Vitamin-D-Spiegels nach 4-7 Wochen zu beobachten war. (Tab. 6)

Dieses Ergebnis ist vereinbar mit einer Studie von Roth et. al.¹⁵⁷, in der die Vitamin-D-Spiegel nach Supplementation in den ersten drei Wochen am stärksten ansteigen. Zu beachten ist jedoch, dass in dieser Studie eine Einmaldosis von Vitamin D gegeben

wurde. Diese Art der Dosierung kann Auswirkungen auf die Pharmakokinetik der Vitamin-D-Antwort haben.

Vieth konnte in einer Auswertung verschiedener Supplementationsstudien zeigen, dass der 25OHD-Spiegel nach 4 Wochen täglicher Vitamin-D-Einnahme ein Plateau erreicht.⁶⁵

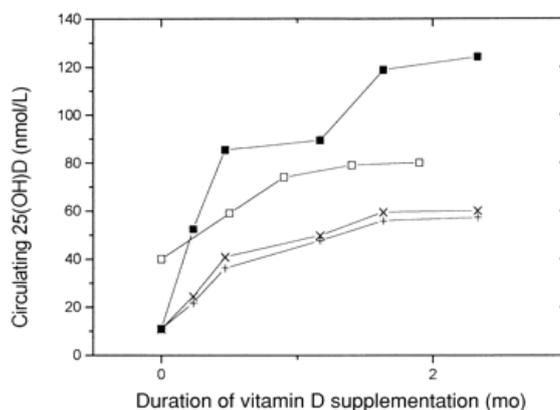


Abbildung 25: "Effect of the duration of vitamin D supplementation on the mean serum vitamin D [25(OH)D] concentration achieved."⁶⁵

Vitamin D intakes for the groups were as follows: 10 µg (400 IU)/d (+; 28), 25 µg (1000 IU)/d (x; 28), 50 µg (2000 IU)/d (□; 64), 250 µg (10000 IU)/d (■; 28).

Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass bereits nach 4-7 Wochen einer individualisierten Supplementation eine signifikante Steigerung des 25OHD-Spiegels zu beobachten ist. Eine effektive Supplementation sollte somit für mindestens 4 Wochen konsequent durchgeführt werden.

Die geringere totale Steigerung des Vitamin-D-Spiegels in den Gruppen 2 und 3 nach 8-12 bzw. 13-20 Wochen kann auch auf einen höheren basalen Vitamin-D-Spiegel dieser Gruppen zurückzuführen sein. Dies stimmt überein mit den Ergebnissen eines Reviews von Mazahery et al.¹⁵⁸, in dem bei 17 von 20 eingeschlossenen Studien ein signifikant stärkerer Anstieg des 25OHD-Spiegels bei niedrigerem Ausgangswert zu verzeichnen war.

Im Gegensatz dazu zeigte sich in einem Review von Gallo et al.¹⁵⁹ der stärkste Anstieg des 25OHD-Spiegels bei schwangeren Frauen mit initial insuffizienten Vitamin-D-Spiegeln im Vergleich zu Frauen mit initialem Vitamin-D-Mangel oder suffizientem Spiegel. Ein Grund hierfür könnte darin liegen, dass bei den Frauen mit insuffizienten Vitamin-D-Spiegeln die Vitamin-D-Dosis der Supplementation höher war als bei den Probandinnen, die einen Vitamin-D-Mangel aufwiesen.¹⁵⁹

Die signifikante Steigerung des 25OHD-Spiegels in allen drei Gruppen stimmt mit anderen Studienergebnissen überein, die gezeigt haben, dass eine Supplementation mit Vitamin D signifikante Auswirkungen auf den 25OHD-Spiegel im Blut hat.^{154,156,160,161,162}

Ein Review zur Frage nach einer adäquaten Vitamin-D-Supplementation in der Schwangerschaft kommt zu dem Ergebnis, dass laut derzeitigen Erkenntnissen lediglich eine Evidenz hinsichtlich einer absoluten Steigerung des 25OHD-Spiegels durch Supplementation gegeben ist.¹⁵⁹ Es können bisher keine evidenten Aussagen dazu gemacht werden, wie sich eine Supplementation auf den Schwangerschaftsverlauf und die Entwicklung des Kindes auswirkt.^{147, 163}

Einige Studien kommen zu dem Schluss, dass eine Supplementation mit Vitamin D in der Schwangerschaft das Auftreten eines Gestationsdiabetes verhindern kann.^{159,154,123}

Weiterhin wurde ein dosisabhängiger, positiver Einfluss der Supplementation auf das Geburtsgewicht diskutiert.¹⁵⁹ Bei Einnahme einer hohen Vitamin-D-Dosis konnte ein signifikanter Anstieg des Geburtsgewichts und des fetalen Wachstums gezeigt werden^{164,165}, der bei einer Supplementation mit geringerer Dosis nicht zu verzeichnen war.¹⁶⁶

Im Gegensatz dazu kommt der aktuelle Cochrane Review zur Vitamin-D-Supplementation in der Schwangerschaft zwar zu dem Schluss, dass ein positiver Einfluss auf die Entwicklung eines Gestationsdiabetes ab einer Dosis von mehr als 600IU Vitamin D /Tag zu erwarten ist. Dieser Effekt konnte jedoch nicht für die Schwangerschaftskomplikationen Präeklampsie, Frühgeburtlichkeit und geringes Geburtsgewicht gezeigt werden.¹²³

Die Ergebnisse der Supplementation wurden auch im Hinblick auf die Ethnie in den jeweiligen Kohorten A und B getrennt dargestellt. In beiden Kohorten konnte mit der individualisierten Supplementation eine signifikante Steigerung des 25-OHD-Spiegels erreicht werden. (Abb. 23) Dass der Vitamin-D-Spiegel durch Supplementation bei hellhäutigen und dunkelhäutigen Frauen gleichermaßen gesteigert werden kann, wurde auch in einer Untersuchung aus den USA und einer RCT aus UK gezeigt.^{167, 168}

Obwohl die initialen Vitamin-D-Spiegel in Kohorte B niedriger waren als in Kohorte A, war die absolute Steigerung des Vitamin-D-Spiegels mit 13,54 ng/ml besser als in Kohorte A mit 11,77 ng/ml. (Tab. 7)

Dieses Ergebnis ist inkonsistent zu einer Untersuchung von Moon et al.¹⁵⁶, in der ein höherer initialer Vitamin-D-Spiegel zu einem besseren Ansprechen auf die Vitamin-D-Supplementation geführt hat. Außerdem war der Effekt der Supplementation bei dunkelhäutigen Frauen schlechter als bei hellhäutigen Frauen, während in unserer Untersuchung beide Kollektive signifikant auf die Supplementation angesprochen haben. Dieser Aspekt könnte darin begründet sein, dass bei der Untersuchung von Moon et al.

der Anteil an dunkelhäutigen Probandinnen gering war (5,2% und 4,4% in den jeweiligen Gruppen). Somit wurde hier kein repräsentatives Mischkollektiv im Hinblick auf die Ethnie untersucht.

Besonders interessant war die Frage, wie oft durch die individualisierte Vitamin-D-Supplementation (mit 1000IE/Tag, 400IE/Tag, oder 20.000IE/Woche) eine Normalisierung der Vitamin-D-Spiegel (>20ng/ml) erreicht werden konnte. Dies war bei 59,67% der Patientinnen mit einem initial schweren Vitamin-D-Mangel (<11 ng/ml) und 68,57% der Patientinnen mit einem initialen Spiegel von >11 ng/ml der Fall. (Tab. 8)

In einer Studie von Wagner et al.¹¹⁶ konnten 37,4% der Frauen mit 2000IU/Tag und 46,2% der Frauen mit 4000IU/Tag ihre Spiegel normalisieren. Es wurde dabei ein Cut-off von 40 ng/ml zur Definition der Normalisierung verwendet.

In einer Untersuchung aus London konnten mit 800IU/Tag nur 30% der Probandinnen normalisiert werden.^{169,168} Der Cut-off lag hier bei 30 ng/ml.

In der Studie von Grant et al.¹⁶⁰ erreichten 90% der Frauen eine Normalisierung auf 20 ng/ml mit entweder 1000IU/Tag oder 2000IU/Tag. Durch eine Supplementation mit 5000IU/Tag konnten in einer weiteren Untersuchung 90% der Frauen auf >20 ng/ml normalisiert werden.¹⁷⁰

Diese Zahlen zeigen, dass erst ab einer Dosis von 1000IU/Tag von einer sichernden Supplementation ausgegangen werden kann, die es schafft einen Großteil der Patientinnen ausreichend abzudecken. Dies deckt sich auch mit einer Untersuchung aus Irland¹⁷¹ in der sich eine Dosis von 1200IU/Tag als effektiv erwies, um einen suffizienten Vitamin-D-Spiegel zu erreichen.

In der vorliegenden Auswertung wurde in keinem Fall eine Vitamin-D-Überdosierung (>80 ng/ml) beobachtet, so dass eine Dosis von bis zu 20.000IU/Woche als sicher angesehen werden kann. Diesen Aspekt unterstützen auch zahlreiche weitere Studienergebnisse^{114,151,170}

In einer Auswertung von Vieth konnte gezeigt werden, dass in einem Bereich von 800IU bis 20.000IU Vitamin D-Einnahme pro Tag der 25OHD-Serumspiegel eine Plateau-Konzentration erreicht und nur in einer sehr engen Spanne weiter ansteigt. Durch endogene Regulationsmechanismen des Vitamin-D-Stoffwechsels kann ein Schutz vor toxischen 25OHD-Spiegeln gegeben werden.⁶⁵

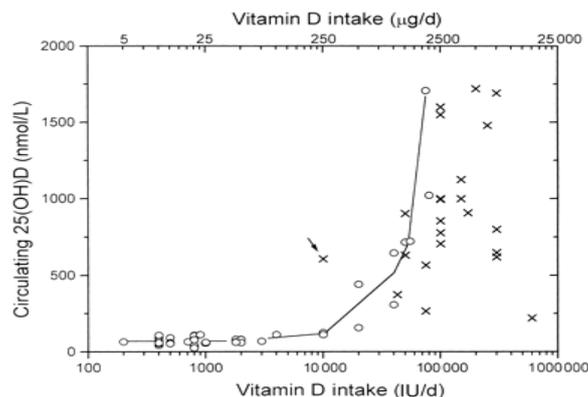


Abbildung 26 Dose response for vitamin D intake versus final serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] concentration reported.⁶⁵

5.4.4. Compliance

Um eine eindeutige Aussage darüber zu machen, wie effektiv eine Supplementation wirkt, muss die Compliance der Patienten als Einflussfaktor berücksichtigt werden.

Ein Nachteil der vorliegenden Untersuchung ist somit, dass keine genauen Angaben zur Compliance der Patientinnen vorhanden waren. Es wurde aber in einem Beratungsgespräch auf die Bedeutung der Supplementation und die Komplikationen eines schlechten Vitamin-D-Status hingewiesen und somit an die Compliance appelliert. Außerdem wurde bei Folgeuntersuchungen diese stets abgefragt und auf die Wichtigkeit der konsequenten Umsetzung der Vitamin-D-Einnahme nochmals aufmerksam gemacht.

In einer Untersuchung von Moon et. al.¹⁵⁶ wurde die Compliance anhand der übrig gebliebenen Tabletten untersucht. Die Autoren kamen zu sehr guten Ergebnissen der Compliance.

Weiterhin ist auch in der vorliegenden Studie von einer guten Compliance auszugehen, da die 25OHD-Spiegel effizient und signifikant angehoben werden konnten.

5.4.5. Fazit zur Vitamin-D-Supplementation

Nach derzeitigem Wissen ist dies die erste systematische Auswertung einer Vitamin-D-Supplementation in der Schwangerschaft in Deutschland.

Aktuelle Studien zur Supplementation mit Vitamin D sind vor allem in den USA, Australien, Neuseeland und vielen Schwellenländern (Libanon¹⁷², Bangladesh^{173,157,166}, Pakistan¹⁶², Arabische Emirate¹¹⁴, Iran^{174,175}) durchgeführt worden.

In einem aktuellen Review zur Vitamin-D-Supplementation in der Schwangerschaft

waren von 20 eingeschlossenen RCT's 14 Studien aus Asien. (Iran, Vereinigte Arabische Emirate, Pakistan, Indien und Bangladesh). Dies zeigt, dass Asien derzeit als Vorreiter der Untersuchungen zu einer adäquaten Vitamin-D-Versorgung in der Schwangerschaft agiert.¹⁵⁹ Randomisierte, kontrollierte Studien aus Europa fehlen bisher, da dort hauptsächlich Beobachtungsstudien zur Versorgung der schwangeren Frauen mit gängigen pränatalen Multivitamin-Präparaten durchgeführt wurden.

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Frauen nach einem individualisierten Supplementationskonzept behandelt und das Verhalten der 25OHD-Spiegel protokolliert. Diese Art der individuellen Supplementation ist bisher nicht ausreichend verbreitet¹⁵⁹ und Risikofaktoren werden oftmals nicht berücksichtigt, obwohl eine risikoadaptierte und individuelle Supplementation allgemein empfohlen wird.¹¹⁸

Ein positiver Einfluss der Vitamin-D-Supplementation in der Schwangerschaft auf den Schwangerschaftsverlauf konnte bisher bei Studien gezeigt werden, die ein individualisiertes, vom Basisspiegel des 25OHD abhängiges Supplementationskonzept verwendeten.^{176,164}

Somit ist es als ein Vorteil der vorliegenden Studie anzusehen, dass die Supplementation basierend auf der initialen Vitamin-D-Versorgung individuell durchgeführt wurde.

Als Nachteil ist zu werten, dass bei der Einteilung in die Supplementationsgruppen außer dem basalen 25OHD-Wert keine weiteren Risikofaktoren mit einbezogen wurden. Jedoch ist eine Beachtung aller Risikofaktoren nicht praktikabel und unter Studienbedingungen auch nicht durchführbar. Es wurde somit der Einfluss der Ethnie, als ein Risikofaktor, im Nachhinein bestimmt und es zeigten sich keine Unterschiede im Ansprechen auf die Supplementation.

Weiterhin wurde in dieser Dissertation kein selektives Kollektiv untersucht, sondern ein Mischkollektiv, welches für die Bevölkerung repräsentativ ist. Dies bringt den Vorteil, dass in der vorliegenden Studie eine Supplementation für schwangere Frauen in Deutschland auf ihre Machbarkeit und Effektivität getestet wurde.

Es wurde gezeigt, dass gegenwärtige Empfehlungen nicht adäquat sind und viele Frauen in der Schwangerschaft einen manifesten Vitamin-D-Mangel aufweisen. Eine individualisierte Supplementation konnte in diesem Fall einen Großteil der Patientinnen adäquat behandeln und führte darüber hinaus in keinem Fall zu einer Überdosierung bzw. pathologisch hohen 25OHD-Spiegeln.

Optimierungsmöglichkeiten sind bei der Dosierung des Vitamin D zu sehen. So könnte eine Gabe von 3000IE - 4000IE jeden 2. - 3. Tag eine gute Alternative zur wöchentlichen Einnahme von 20.000IE sein. Weiterhin wurde bisher unzureichend untersucht inwiefern

eine Aufnahme von Vitamin D über angereicherte Nahrungsmittel eine Alternative zur Supplementation darstellt.¹⁵⁹ In Deutschland ist jedoch eine Anreicherung von Nahrungsmitteln mit Vitamin D, wie es in anderen Ländern üblich ist, bisher nicht verbreitet und es wurden keine Daten zur Ernährung der schwangeren Probandinnen erhoben.

Außerdem wurde in der vorliegenden Studie die Wirkung der Vitamin-D-Supplementation nur anhand des 25OHD-Spiegels im Blut gezeigt, jedoch konnten bisher keine Aussagen zur Auswirkung auf das Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen gemacht werden.¹⁵⁹ Dieser Aspekt muss in künftigen Untersuchungen analysiert werden.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Spitz J. Superhormon Vitamin D. So aktivieren Sie Ihren Schutzschild gegen chronische Erkrankungen. München: GRÄFE UND UNZER VERLAG GmbH, 2011.
- 2 Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 144: 138–45.
- 3 Gröber U, Holick MF. Vitamin D. Die Heilkraft des Sonnenvitamins, 2. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2013.
- 4 Mithal A, Wahl D, Bonjour J, *et al.* Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1807–20.
- 5 Cashman KD, Dowling KG, Skrabáková Z, *et al.* Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 1033–44.
- 6 IOM: (Institute of Medicine), Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. Calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press., 2003 DOI:10.17226/13050.
- 7 Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911–30.
- 8 Funk C. The etiology of the deficiency diseases. *J State Med* 1912; : 341–68.
- 9 Rassow, J., Hauser, K., Netzker, R., Deutzmann R. Duale Reihe, Biochemie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2012.
- 10 Moan J, Porojnicu AC, Dahlback A, Setlow RB. Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 668–73.
- 11 Königshoff M, Brandenburger T. Vitamine und Spurenelemente, 7.2.2 Vitamin D - die Calciferole. In: Kurzlehrbuch Biochemie, 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2012: 168.
- 12 Mortimer, C.E, Müller U. Chemie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2010.
- 13 Lowe K, Maiyar A, Norman A. Vitamin D-mediated gene expression . *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1992; 2: 65–109.
- 14 Holick MF. The cutaneous photosynthesis of previtamin D3: a unique photoendocrine system. *J Invest Dermatol* 1981; 76: 51–8.
- 15 Brown AJ. Regulation of vitamin D action. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 11–6.
- 16 DeLuca HF. The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine. *FASEB J* 1988; 2: 224–36.
- 17 Whistler D. Morbo puerili Anglorum, quem patrio idiomate indigenae vocant The Rickets. Lugduni Batavorum, 1645.
- 18 Glisson F. De Rachitide suivie morbo puerili, qui vulgo The Rickets diciteur. London,

1650.

- 19 Chesney RW. Theobald palm and his remarkable observation: How the sunshine vitamin came to be recognized. *Nutrients* 2012; 4: 42–51.
- 20 Huldschinsky K. Heilung von Rachitis durch Künstliche Höhensonne. *Dtsch Med Wochenschr* 1919; 45: 712–3.
- 21 Mellanby E. Experimental investigation on rickets. *Lancet* 1919; 193: 407–12.
- 22 Fieser L, Fieser M. Vitamin D. In: In: Steroids. New York: Reinhold, 1959: 90–168.
- 23 Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, *et al.* Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science (80-)* 1980; 210: 203–5.
- 24 Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens Suppress Cutaneous Vitamin D3 Synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1165–8.
- 25 MacLaughlin J, Holick MF. Aging Decreases the Capacity of Human-Skin to Produce Vitamin-D3. *J Clin Invest* 1985; 76: 1536–8.
- 26 Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF. Increased Skin Pigment Reduces the Capacity of Skin To Synthesise Vitamin D3. *Lancet* 1982; : 74–6.
- 27 Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol* 2013; 5: 51–108.
- 28 Holick M. Vitamin D deficiency. *NEnglJMed* 2007; 357: 266–81.
- 29 Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency : a worldwide health problem. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080S-1086S.
- 30 Francis R, Aspray T, Fraser W, *et al.* Vitamin D and Bone Health: A Practical Clinical Guideline for Patient Management. *Natl Osteoporos Soc* 2013.
- 31 Choi R, Kim S, Yoo H, *et al.* High prevalence of Vitamin D deficiency in pregnant Korean women: The first trimester and the winter season as risk factors for Vitamin D deficiency. *Nutrients* 2015; 7: 3427–48.
- 32 Fraser D, Kooh S, Kind H, Holick M, Tanaka Y, DeLuca H. Pathogenesis of Hereditary Vitamin-D- Dependent Rickets - An Inborn Error of Vitamin D Metabolism Involving Defective Conversion of 25-Hydroxyvitamin D to 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med* 1973; 289: 817–22.
- 33 Bikle DD, Gee E, Halloran B, Kowalski MA, Ryzen E, Haddad JG. Assessment of the Free Fraction of 25-Hydroxyvitamin D in Serum and Its Regulation by Albumin and the Vitamin D-Binding Protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 954–9.
- 34 Zehnder D, Bland R, Williams M, *et al.* Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 888–94.
- 35 Hewison M, Burke F, Evans K, *et al.* Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in human health and disease . *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 316–21.

- 36 Weisman Y, Harell A, Edelstein S, David M, Spirer Z, Golander A. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D₃, and 24,25-dihydroxyvitamin D₃ in vitro synthesis by human decidua and placenta. *Nature* 1979; 281: 317–9.
- 37 Safadi FF, Thornton P, Magiera H, *et al.* Osteopathy and resistance to vitamin D toxicity in mice null for vitamin D binding protein. *J Clin Invest* 1999; 103: 239–51.
- 38 Fraser WD, Milan AM. Vitamin D assays: Past and present debates, difficulties, and developments. *Calcif Tissue Int* 2013; 92: 118–27.
- 39 Walters MR. Newly identified actions of the vitamin d endocrine system. *Endocr Rev* 1992; 13: 719–64.
- 40 Viljakainen HT, Saarnio E, Hytinantti T, *et al.* Maternal Vitamin D Status Determines Bone Variables in the Newborn. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1749–57.
- 41 Garabedian M, Holick MF, DeLuca HF, Boyle IT. Control of 25-hydroxycholecalciferol metabolism by parathyroid glands. *Proc Natl Acad Sci* 1972; 69: 1673–6.
- 42 Silver J, Naveh-Many T, Mayer H, Schmelzer HJ, Popovtzer MM. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *J Clin Invest* 1986; 78: 1296–301.
- 43 Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1706S-1709S.
- 44 Olmos-Ortiz A, Avila E, Durand-Carbajal M, Díaz L. Regulation of Calcitriol Biosynthesis and Activity: Focus on Gestational Vitamin D Deficiency and Adverse Pregnancy Outcomes. *Nutrients* 2015; 7: 443–80.
- 45 Holmes VA, Barnes MS, Alexander HD, McFaul P, Wallace JMW. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study. *Br J Nutr* 2009; 102: 876–81.
- 46 Kumar R, Cohen WR, Silva P, Epstein FH. Elevated 1, 25-Dihydroxyvitamin D Plasma Levels in Normal Human Pregnancy and Lactation. *J Clin Invest* 1979; 63: 342–4.
- 47 Weisman Y, Vargas A, Duckett G, Reiter E, Root A. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D in the nephrectomized pregnant rat. *Endocrinology* 1978; 103: 1992–6.
- 48 Gray T, Lester G, Lorenc R. Evidence for extra-renal 1 α -hydroxylation of 25-hydroxyvitamin D₃ in pregnancy. *Science (80-)* 1979; 204: 1311–4.
- 49 Seki K, Makimura N, Mitsui C, Hirata J, Nagata I. Calcium-regulating hormones and osteocalcin levels during pregnancy: a longitudinal study. *Am J Obs Gynecol* 1991; 164: 1248–52.
- 50 Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and Placental-Decidual Function. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11: 263–71.
- 51 Evans KN, Nguyen L, Chan J, *et al.* Effects of 25-Hydroxyvitamin D₃ and 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ on Cytokine Production by Human Decidual Cells. *Biol Reprod* 2006; 75: 816–22.

- 52 Barišić A, Pereza N, Hodžić A, Krpina MG, Ostojčić S, Peterlin B. Genetic variation in the maternal vitamin D receptor FokI gene as a risk factor for recurrent pregnancy loss. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 16: 1–6.
- 53 Zella LA, Shevde NK, Hollis BW, Cooke NE, Pike JW. Vitamin D-Binding Protein Influences Total Circulating Levels of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ but Does Not Directly Modulate the Bioactive Levels of the Hormone in Vivo. *Endocrinology* 2008; 149: 3656–67.
- 54 Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 466–79.
- 55 Giustina A, Adler RA, Binkley N, *et al.* Controversies in Vitamin D: Summary Statement from an International Conference. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 234–40.
- 56 Lamberg-Allardt CJE, Outila TA, Kärkkäinen MUM, Rita HJ, Valsta LM. Vitamin D Deficiency and Bone Health in Healthy Adults in Finland : Could This Be a Concern in Other Parts of Europe ? *J Bone Min Res* 2001; 16: 2066–73.
- 57 Ross AC, Manson JE, Abrams SA, *et al.* The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 53–8.
- 58 Manson J, Brannon P, Rosen C, Taylor C. Vitamin D Deficiency — Is There Really a Pandemic? *N Engl J Med* 2016; 375: 1815–7.
- 59 Hollis B. Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels Indicative of Vitamin D Sufficiency: Implications for Establishing a New Effective Dietary Intake Recommendation for Vitamin D. *J Nutr* 2005; 135: 317–22.
- 60 Dawson-Hughes B, Drezner MK, Rosen CJ, Mulder JE. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment. *Post TW, ed UpToDate Waltham, MA UpToDate Inc <https://www.uptodate.com> (Accessed Oct 20, 2019) 2019. DOI:10.1017/CBO9781107415324.004.*
- 61 Haddad JG. Vitamin D- solar rays, the milky way, or both? *NEnglJMed* 1992; 326: 1213–5.
- 62 Stamp TCB, Haddad JG, Twigg CA. Comparison of Oral 25-Hydroxycholecalciferol, Vitamin D, and Ultraviolet Light As Determinants of Circulating 25-Hydroxyvitamin D. *Lancet* 1977; : 1341–3.
- 63 Nair-Shalliker V, Clements M, Fenech M, Armstrong BK. Personal sun exposure and serum 25-hydroxy vitamin D concentrations. *Photochem Photobiol* 2013; 89: 208–14.
- 64 Binkley N, Novotny R, Krueger D, *et al.* Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2130–5.
- 65 Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842–56.

- 66 Terushkin V, Bender A, Psaty EL, Engelsen O, Wang SQ, Halpern AC. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 929.e1-e9.
- 67 Richard A, Rohrmann S, Quack Lötscher KC. Prevalence of Vitamin D Deficiency and Its Associations with Skin Color in Pregnant Women in the First Trimester in a Sample from Switzerland. *Nutrients* 2017; 9: 260.
- 68 Gür EB, Turan GA, Tatar S, *et al.* The effect of place of residence and lifestyle on vitamin d deficiency in pregnancy: Comparison of eastern and western parts of Turkey. *J Turkish Ger Gynecol Assoc* 2014; 15: 149–55.
- 69 Chailurkit L, Aekplakorn W, Ongphiphadhanakul B. Regional variation and determinants of vitamin D status in sunshine-abundant Thailand. *BMC Public Health* 2011; 11: 853.
- 70 Chaipraditkul N. Thailand: beauty and globalized self-identity through cosmetic therapy and skin light-ening. *Ethics Sci Environ Polit* 2013; 13: 27–37.
- 71 Matsuoka L, Wortsman J, Dannenberg M, Hollis B, Lu Z, Holick M. Clothing prevents ultraviolet-B radiation-dependent photosynthesis of vitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1099–103.
- 72 Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, *et al.* Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 319–27.
- 73 Holick MF, Matsuoka L, Wortsman J. Age, Vitamin D, and Solar Ultraviolet. *Lancet*; : 1104–5.
- 74 Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of Season and Latitude on the Cutaneous Synthesis of Vitamin D3: Exposure to Winter Sunlight in Boston and Edmonton Will Not Promote Vitamin D3 Synthesis in Human Skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 373–8.
- 75 O’Neill CM, Kazantzidis A, Ryan MJ, *et al.* Seasonal Changes in Vitamin D-Effective UVB Availability in Europe and Associations with Population Serum 25-Hydroxyvitamin D. *Nutrients* 2016; 8: 533.
- 76 Zittermann A. The estimated benefits of vitamin D for Germany. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 1164–71.
- 77 Haggarty P, Campbell DM, Knox S, *et al.* Vitamin D in pregnancy at high latitude in Scotland. *Br J Nutr* 2013; 109: 898–905.
- 78 Vandevijvere S, Amsalkhir S, Van Oyen H, Moreno-Reyes R. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Pregnant Women: A National Cross-Sectional Survey. *PLoS One* 2012; 7: e43868.

- 79 Brembeck P, Winkvist A, Olausson H. Determinants of vitamin D status in pregnant fair-skinned women in Sweden. *Br J Nutr* 2013; 110: 856–64.
- 80 Luque-Fernandez MA, Gelaye B, Weele T Vander, *et al.* Seasonal Variation of 25-Hydroxyvitamin-D among non-Hispanic Black and White Pregnant Women from Three U.S. Pregnancy Cohorts. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2014; 28: 166–76.
- 81 Kollias N. The spectroscopy of human melanin pigmentation. In: *Melanin: Its Role in Human Photoprotection*. Overland Park, KS: Valdenmar Publishing Co., 1995: 31–8.
- 82 Chen TC, Chimeh F, Lu Z, *et al.* Factors that Influence the Cutaneous Synthesis and Dietary Sources of Vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2007; 460: 213–7.
- 83 Hess AF. Newer aspects of the rickets problem. *J Am Med Assoc* 1922; 78: 1177–83.
- 84 Levinsohn SA. Rickets in the negro. Effect of treatment with ultraviolet rays. *Am J Dis Child* 1927; 34: 955–61.
- 85 Libon F, Cavalier E, Nikkels AF. Skin Color Is Relevant to Vitamin D Synthesis. *Dermatology* 2013; 227: 250–4.
- 86 Weishaar T, Rajan S, Keller B. Probability of Vitamin D Deficiency by Body Weight and Race / Ethnicity. *JABFM* 2016; 29: 226–32.
- 87 Klein, A-K.; Gardemann J. Migration und Vitamin-D-Mangel. *Westfälisches Ärzteblatt* 2018; 3: 26–7.
- 88 Velaphi SC, Izu A, Madhi SA, Pettifor JM. Maternal and neonatal vitamin D status at birth in black South Africans. *South African Med J* 2019; 109: 807–13.
- 89 Urbain P, Singler F, Ihorst G, Biesalski H, Bertz H. Bioavailability of vitamin D 2 from UV-B-irradiated button mushrooms in healthy adults deficient in serum 25-hydroxyvitamin D : a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 965–71.
- 90 Linseisen J, Bechthold A, Bischoff-Ferrari HA, *et al.* Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten. Bonn: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V, 2011.
- 91 German Nutrition Society. New Reference Values for Vitamin D. *Ann Nutr Metab* 2012; 60: 241–6.
- 92 Ringe JD, Kipshoven C. Vitamin D-insufficiency An estimate of the situation in Germany. *Dermatoendocrinol* 2012; 4: 77–85.
- 93 Saraf R, Morton SMB, Camargo CA, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status – a systematic review. *Matern Child Nutr* 2016; 12: 647–68.
- 94 Karras S, Paschou SA, Kandaraki E, *et al.* Hypovitaminosis D in pregnancy in the Mediterranean region : a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70: 979–86.
- 95 van der Meer IM, Karamali NS, Boeke AJP, *et al.* High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague, Netherlands. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 350–3.

- 96 Bjørn Jensen C, Thorne-Lyman AL, Vadgård Hansen L, *et al.* Development and Validation of a Vitamin D Status Prediction Model in Danish Pregnant Women: A Study of the Danish National Birth Cohort. *PLoS One* 2013; 8: e53059.
- 97 Bärebring L, Schoenmakers I, Glantz A, *et al.* Vitamin D status during pregnancy in a multi-ethnic population-representative Swedish cohort. *Nutrients* 2016; 8: 655.
- 98 Weisse K, Winkler S, Hirche F, *et al.* Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy* 2013; 68: 220–8.
- 99 Mohamed SA, Al-Hendy A, Schulkin J, Power ML. Opinions and Practice of US-Based Obstetrician-Gynecologists regarding Vitamin D Screening and Supplementation of Pregnant Women. *J Pregnancy* 2016; 2016: Article ID 1454707.
- 100 Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S, Dallal GE, Dawson-Hughes B. Effect of Vitamin D Intake on Seasonal Variations in Parathyroid Hormone Secretion in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 1989; 321: 1777–83.
- 101 Jones G. Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease : importance of blood 25-OH-D levels and extra-renal 1alpha-hydroxylase in the classical and nonclassical actions of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3). *Semin Dial* 2007; 20: 316–24.
- 102 Giovannucci E, Liu Y, Rimm E, *et al.* Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 451–9.
- 103 Parker J, Hashmi O, Dutton D, *et al.* Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders : Systematic review and meta- analysis. *Maturitas* 2010; 65: 225–36.
- 104 Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases ? A systematic review of the literature . *Autoimmun Rev* 2012 2012; 12: 127–36.
- 105 Cannell J, Vieth R, Umhau J, *et al.* Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 1129–40.
- 106 Nimitphong H, Holick M. Vitamin D , neurocognitive functioning and immunocompetence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14: 7–14.
- 107 Zittermann A, von Helden R, Grant W, Kipshoven C, Ringe JD. An estimate of the survival benefit of improving vitamin D status in the adult german population. *Dermatoendocrinol* 2009; 1: 300–6.
- 108 Hollis BW. Vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *J Bone Min Res* 2007; 22: V39–44.
- 109 Gupta MM, Kuppuswamy G, Subramanian AR. Transplacental transfer of 25-hydroxy-cholecalciferol. *Postgr Med J* 1982; 58: 408–10.
- 110 Karras SN, Anagnostis P, Petroczi A, Annweiler C, Naughton DP, Goulis DP. Maternal vitamin D status in pregnancy: a critical appraisal of current analytical data on maternal

- and neonatal outcomes. *Hormones* 2015; 14: 224–31.
- 111 Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O’Beirne M, Rabi D. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes : systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 346: f1169.
 - 112 Ozias MK, Kerling EH, Christifano DN, Scholtz SA, Colombo J, Carlson SE. Typical prenatal vitamin D supplement intake does not prevent decrease of plasma 25-hydroxyvitamin D at birth. *J Am Coll Nutr* 2014; 33: 394–9.
 - 113 Hollis B, Johnson D, Hulsey T, Ebeling M, Wagner C. Vitamin D Supplementation During Pregnancy: Double-Blind, Randomized Clinical Trial of Safety and Effectiveness. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2341–57.
 - 114 Dawodu A, Saadi HF, Bekdache G, Javed Y, Altaye M, Hollis BW. Randomized Controlled Trial (RCT) of Vitamin D Supplementation in Pregnancy in a Population With Endemic Vitamin D Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2337–46.
 - 115 Mithal A, Kalra S. Vitamin D supplementation in pregnancy. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; 18: 593–6.
 - 116 Wagner CL, McNeil R, Hamilton SA, *et al.* A Randomized Trial of Vitamin D Supplementation in Two Community Health Center Networks in South Carolina. *Am J Obs Gynecol* 2013; 208: 137.e1-137.13.
 - 117 Shakiba M, Iranmanesh MR. Vitamin D requirement in pregnancy to prevent deficiency in neonates: A randomised trial. *Singapore Med J* 2013; 54: 285–8.
 - 118 American College of Obstetricians and Gynecologists. Vitamin D: screening and supplementation during pregnancy. *Comm Opin* 2011; No. 495. DOI:10.1111/j.1365-2265.2008.03403.x.
 - 119 Harvey NC, Holroyd C, Ntani G, *et al.* Vitamin D supplementation in pregnancy: A systematic review. *Health Technol Assess (Rockv)* 2014; 18. DOI:10.3310/hta18450.
 - 120 Oliveri B, Mastaglia SR, Brito GM, *et al.* Vitamin D3 seems more appropriate than D2 to sustain adequate levels of 25OHD: a pharmacokinetic approach. *Eur J Clin Nutr* 2015; 69: 697–702.
 - 121 Tripkovic L, Lambert H, Hart K, *et al.* Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 1357–64.
 - 122 Gröber U. Dekristol® 20.000 IE – off label und gefährlich? *DAZ* 2011; Nr. 39: S. 88.
 - 123 Palacios C, Trak-Fellermeier M, Martinez R, *et al.* Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019. DOI:10.1002/14651858.CD013446.www.cochranelibrary.com.
 - 124 Prentice A. Vitamin D deficiency: A global perspective. *Nutr Rev* 2008; 66: 153–64.

- 125 van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 671–80.
- 126 Hilger J, Friedel A, Herr R, *et al.* A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr* 2014; 111: 23–45.
- 127 Göring H, Koshuchowa S. Vitamin D deficiency in Europeans today and in Viking settlers of Greenland. *Biochem* 2016; 81: 1492–7.
- 128 Freisling H, Fahey MT, Moskal A, *et al.* Region-Specific Nutrient Intake Patterns Exhibit a Geographical Gradient within and between European Countries. *J Nutr* 2010; 140: 1280–6.
- 129 Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Rieckmann N, Hintzpeter B, Mensink GBM. Vitamin D status among adults in Germany – results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *BMC Public Health* 2015; 15: 641.
- 130 Wuertz C, Gilbert P, Baier W, Kunz C. Cross-sectional study of factors that influence the 25-hydroxyvitamin D status in pregnant women and in cord blood in Germany. *Br J Nutr* 2013; 110: 1895–902.
- 131 Zehnder D, Evans KN, Kilby MD, *et al.* The Ontogeny of 25-Hydroxyvitamin D 3 1alpha-Hydroxylase Expression in Human Placenta and Decidua. *Am J Pathol* 2002; 161: 105–14.
- 132 Gellert S, Ströhle A, Bitterlich N, Hahn A. Higher prevalence of vitamin D deficiency in German pregnant women compared to non-pregnant women. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 296: 43–51.
- 133 Jan Mohamed HJ, Rowan A, Fong B, Loy S-L. Maternal serum and breast milk vitamin D levels: findings from the Universiti Sains Malaysia Pregnancy Cohort Study. *PLoS One* 2014; 9: e100705.
- 134 Flood-Nichols SK, Tinnemore D, Huang RR, Napolitano PG, Ippolito DL. Vitamin D deficiency in early pregnancy. *PLoS One* 2015; 10: e0123763.
- 135 Nassar N, Halligan GH, Roberts CL, Morris JM, Ashton AW. Systematic review of first-trimester vitamin D normative levels and outcomes of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 208.e1-7.
- 136 Sham L, Yeh EA, Magalhaes S, *et al.* Evaluation of fall Sun Exposure Score in predicting vitamin D status in young Canadian adults, and the influence of ancestry. *J Photochem Photobiol B* 2015; 145: 25–9.
- 137 Powe CE, Evans MK, Wenger J, *et al.* Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *N Engl J Med* 2013; 369: 1991–2000.
- 138 Cadario F, Savastio S, Magnani C, *et al.* High prevalence of vitamin D deficiency in native versus migrant mothers and newborns in the North of Italy: A call to act with a stronger prevention program. *PLoS One* 2015; 10: e0129586.

- 139 Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. 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: 447–52.
- 140 Eggemoen ÅR, Falk RS, Knutsen K V, *et al.* Vitamin D deficiency and supplementation in pregnancy in a multiethnic population-based cohort. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16. DOI:10.1186/s12884-016-0796-0.
- 141 Loudyi FM, Kassouati J, Kabiri M, *et al.* Vitamin D status in Moroccan pregnant women and newborns: reports of 102 cases. *Pan Afr Med J* 2016; 24: 170.
- 142 Bodnar L, Catov J, Wisner K, Klebanoff M. Racial and seasonal differences in 25-hydroxyvitamin D detected in maternal sera frozen for over 40 years. *Br J Nutr* 2009; 101: 278–84.
- 143 Rodríguez-Dehli AC, Riaño Galán I, Fernández-Somoano A, Naverrete-Muñoz, Eva M. Espada M, Vioque J, Tardón A. Prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D y factores asociados en mujeres embarazadas del norte de España. *Nutr Hosp* 2015; 31: 1633–40.
- 144 Wierzejska R, Jarosz M, Sawicki W, Bachanek M, Siuba-Strzelińska M. Vitamin D concentration in maternal and umbilical cord blood by season. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: 1121.
- 145 Bartoszewicz Z, Kondracka A, Krasnodebska-Kiljanska M, *et al.* Vitamin D insufficiency in healthy pregnant women living in Warsaw. *Ginekol Pol* 2013; 84: 363–7.
- 146 Kramer CK, Ye C, Swaminathan B, *et al.* The persistence of maternal Vitamin D deficiency and insufficiency during pregnancy and lactation irrespective of season and supplementation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84: 680–6.
- 147 World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. 2016.
- 148 Hobel CJ, Steer PJ. Vitamin D supplementation should be routine in pregnancy- BJOG Debate. *R Coll Obstet Gynaecol* 2015; : 1021.
- 149 Skowronska-Jozwiak E, Adamczewski Z, Tyszkiewicz A, Krawczyk-Rusiecka K, Lewandowski K, Lewinski A. Assessment of adequacy of vitamin D supplementation during pregnancy. *Ann Agric Environ Med* 2014; 21: 198–200.
- 150 Jensen CB, Petersen SB, Granström C, Maslova E, Mølgaard C, Olsen SF. Sources and determinants of vitamin D intake in Danish pregnant women. *Nutrients* 2012; 4: 259–72.
- 151 Wagner CL, McNeil RB, Johnson DD, *et al.* Health characteristics and outcomes of two randomized vitamin D supplementation trials during pregnancy: A combined analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 136: 313–20.
- 152 Chakhtoura M, El Ghandour S, Shawwa K, *et al.* Vitamin D replacement in children,

- adolescents and pregnant women in the Middle East and North Africa: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism* 2017; 70: 160–76.
- 153 Cooper C, Harvey NC, Bishop N, *et al.* Maternal gestational vitamin D supplementation and offspring bone health: a multicentre, double-blind, randomised placebo-controlled trial (MAVIDOS). *lancet diabetes Endocrinol* 2016; 4: 393–402.
- 154 De-Regil L, Palacios C, Lombardo L, Peña-Rosas J. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016. DOI:10.1002/14651858.CD008873.pub3.www.cochranelibrary.com.
- 155 Mallet E, Gügi B, Brunelle P, Hénocq A, Basuyau JP, Lemeur H. Vitamin D supplementation in pregnancy: A controlled trial of two methods. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 300–4.
- 156 Moon RJ, Harvey NC, Cooper C, *et al.* Determinants of the Maternal 25-Hydroxyvitamin D Response to Vitamin D Supplementation During Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 5012–20.
- 157 Roth DE, Al Mahmud A, Raqib R, Black RE, Baqui AH. Pharmacokinetics of a single oral dose of vitamin D3 (70,000 IU) in pregnant and non-pregnant women. *Nutr J* 2012; 11: 114.
- 158 Mazahery H, von Hurst PR. Factors affecting 25-hydroxyvitamin D concentration in response to vitamin D supplementation. *Nutrients* 2015; 7: 5111–42.
- 159 Gallo S, Mcdermid JM, Al-nimr RI, *et al.* Vitamin D Supplementation during Pregnancy: An Evidence Analysis Center Systematic Review and Meta-Analysis. *J Acad Nutr Diet* 2019. DOI:10.1016/j.jand.2019.07.002.
- 160 Grant CC, Stewart AW, Scragg R, *et al.* Vitamin D During Pregnancy and Infancy and Infant Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration. *Pediatrics* 2014; 133: e143–53.
- 161 Burris HH, Thomas A, Zera CA, McElrath TF. Prenatal Vitamin Use and Vitamin D Status during Pregnancy, Differences by Race and Overweight Status. *J Perinatol* 2015; 35: 241–5.
- 162 Hossain N, Kanani F, Ramzan S, *et al.* Obstetric and neonatal outcomes of maternal vitamin D supplementation: Results of an open-label, randomized controlled trial of antenatal vitamin D supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2448–55.
- 163 Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, *et al.* Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2015; 103: 1278–88.
- 164 Sablok A, Batra A, Thariani K, *et al.* Supplementation of Vitamin D in pregnancy and its correlation with fetomaternal outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83: 536–41.
- 165 Hashemipour S, Ziaee A, Javadi A, *et al.* Effect of treatment of vitamin D deficiency and

- insufficiency during pregnancy on fetal growth indices and maternal weight gain: A randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 172: 15–9.
- 166 Roth DE, Morris SK, Zlotkin S, *et al.* Vitamin D supplementation in pregnancy and lactation and infant growth. *N Engl J Med* 2018; 379: 535–46.
- 167 Gallagher JC, Jindal PS, Smith LM. Vitamin D supplementation in young white and African American women. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 173–81.
- 168 Yu CKH, Sykes L, Sethi M, Teoh TG, Robinson S. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 685–90.
- 169 Griffiths M, Goldring S, Griffiths C, *et al.* Effects of Pre-Natal Vitamin D supplementation with partial correction of Vitamin D deficiency on early life healthcare utilisation: A randomised controlled trial. *PLoS One* 2015; 10: e0145303.
- 170 Yap C, Cheung NW, Gunton JE, *et al.* Vitamin D supplementation and the effects on glucose metabolism during pregnancy: A randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 1837–44.
- 171 O’Callaghan KM, Hennessy Á, Hull GLJ, *et al.* Estimation of the maternal Vitamin D intake that maintains circulating 25-hydroxyVitamin D in late gestation at a concentration sufficient to keep umbilical cord sera ≥ 25 -30 nmol/L: a dose-response, double-blind, randomized placebo-controlled trial in pre. *Am J Clin Nutr* 2018; 108: 77–91.
- 172 Chakhtoura M, Nassar A, Arabi A, *et al.* Effect of vitamin D replacement on maternal and neonatal outcomes: a randomised controlled trial in pregnant women with hypovitaminosis D. A protocol. *BMJ Open* 2016; 6: e010818.
- 173 Roth DE, Gernand AD, Morris SK, *et al.* Maternal vitamin D supplementation during pregnancy and lactation to promote infant growth in Dhaka, Bangladesh (MDIG trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; : 1–16.
- 174 Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Mirghafourvand M, Mansouri A, Najafi M, Khodabande F. The Effect of Vitamin D and Calcium plus Vitamin D during Pregnancy on Pregnancy and Birth Outcomes: a Randomized Controlled Trial. *J caring Sci* 2015; 4: 35–44.
- 175 Mojibian M, Soheilykhah S, Fallah Zadeh MA, Jannati Moghadam M. The effects of vitamin D supplementation on maternal and neonatal outcome: A randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med* 2015; 13: 687–96.
- 176 Rostami M, Tehrani FR, Simbar M, *et al.* Effectiveness of prenatal Vitamin D deficiency screening and treatment program: A stratified randomized field trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 2936–48.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: chemische Struktur der Calciferole D2 und D3 ¹¹	10
Abbildung 2: "Pathway of Vitamin D production" ³⁸	14
Abbildung 3: Vitamin-D-Status und Einteilung nach der Endocrine Society ⁷	17
Abbildung 4 : Vitamin-D-Status und Einteilung nach dem IOM ⁶	18
Abbildung 5: Vitamin-D-Status und Einteilung dieser Dissertation	18
Abbildung 6: "Distribution of Vitamin D Intake Requirements in a Healthy Population (Panel A) and the Upward Shift in Distribution Required to Attain the RDA-Linked Serum 25(OH)D Concentration in 97.5% of the Population (Panel B)." ⁵⁸	30
Abbildung 7: individualisierte Vitamin-D- Supplementation	37
Abbildung 8: basale Vitamin-D-Spiegel in der Schwangerschaft im Gesamtkollektiv	39
Abbildung 9: Verteilung der Ethnien.....	40
Abbildung 10: Verteilung der Kohorten	40
Abbildung 11: Verteilung der kaukasischen Herkunftsländer	41
Abbildung 12: Verteilung des basalen 25OHD-Spiegels in Kohorte A.....	42
Abbildung 13: basale Vitamin-D-Spiegel in der Schwangerschaft in der Kohorte A	43
Abbildung 14: Verteilung des basalen 25OHD-Spiegels in Kohorte B.....	44
Abbildung 15: basale Vitamin-D-Spiegel in der Schwangerschaft in der Kohorte B	44
Abbildung 16: Vergleich der basalen Vitamin-D-Spiegel zwischen den Kohorten	45
Abbildung 17: monatliche Verteilung der basalen Vitamin-D-Spiegel.....	45
Abbildung 18: Vitamin-D-Versorgung in den Sommermonaten	46
Abbildung 19: Vergleich der basalen Vitamin-D-Spiegel im Sommer und Winter	47
Abbildung 20: Schema zur Kontrolle der Vitamin-D-Spiegel nach Supplementation	48
Abbildung 21: Effekte der Vitamin-D-Supplementation auf den 25OHD-Spiegel.....	49
Abbildung 22: Steigerung des 25OHD-Spiegels nach Supplementation	49
Abbildung 23: Steigerung des 25OHD-Spiegels nach Supplementation in Kohorte A und B...50	
Abbildung 24: "Prevalence of low vitamin D status in pregnant or lactating women worldwide." ²	53
Abbildung 25: "Effect of the duration of vitamin D supplementation on the mean serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] concentration achieved." ⁶⁵	67
Abbildung 26 Dose response for vitamin D intake versus final serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] concentration reported. ⁶⁵	70

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Metaboliten von Vitamin D	12
--	----

85

Tabelle 2: Herkunftsländer der 170 Patientinnen und Einteilung der Kohorten	36
Tabelle 3: Verteilung der basalen 25OHD-Spiegel bei 170 Schwangeren	39
Tabelle 4: Verteilung der basalen 25OHD-Spiegel der Kohorte A.....	42
Tabelle 5: Verteilung der basalen 25OHD-Spiegel der Kohorte B.....	43
Tabelle 6: mittlere 25OHD-Spiegel vor und nach Supplementation	48
Tabelle 7: mittlere 25OHD-Spiegel vor und nach Supplementation in Kohorte A und B.	50
Tabelle 8: Qualitativer Effekt der individualisierten Vitamin-D-Supplementation	51

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

keine