

Aus dem Institut für Ernährungswissenschaft
Professur für Ernährung des Menschen - ernährungsphysiologische Bewertung von
Lebensmitteln, Arbeitsgruppe Prof. Dr. Clemens Kunz

der Justus-Liebig-Universität Giessen

**Vitamin D-Versorgung von schwangeren Frauen
und deren Neugeborenen in Deutschland
– Erfassung des Vitamin D-Versorgungsstatus und
Intervention**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. oec. troph.)
im Fachbereich Agrarwissenschaften, Ökotrophologie und
Umweltmanagement der Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von

Catrin Würtz

aus Gießen

Gießen, 2015

Prüfungskommission

- | | |
|---------------|---|
| 1. Gutachter: | Prof. Dr. Clemens Kunz, Institut für Ernährungswissenschaft, Justus-Liebig-Universität Giessen |
| 2. Gutachter: | Prof. Dr. Armin Zittermann, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie |
| Prüfer: | Prof. Dr. Klaus Eder |
| Prüfer: | Prof. Dr. Michael Krawinkel |
| Vorsitzende: | Prof. Dr. Gertrud Morlock |
-
- | | |
|----------------------|--------------------|
| Tag der Disputation: | 07. September 2015 |
|----------------------|--------------------|

Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mir diese Arbeit ermöglicht und mich während der spannenden Phase als Doktorandin begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Clemens Kunz für das mir entgegengebrachte Vertrauen, die Betreuung und die Unterstützung durch die vielen Gespräche, Hilfestellungen und Vorschläge. Sein ungebrochener Optimismus, vor allem in finanziell schwierigen Zeiten des Projektes, hat es mir ermöglicht, die Arbeit zu einem erfolgreichen Abschluss zu bringen.

Bei Herrn Prof. Dr. Armin Zittermann bedanke ich mich herzlich für die überaus hilfreichen und konstruktiven Anregungen sowie die Übernahme des Zweitgutachtens dieser Arbeit.

Ich möchte Herrn Dr. Peter Gilbert für die sehr gute Zusammenarbeit und die große Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Vitamin D-Studien danken.

Ein herzliches Dankeschön geht an Herrn Dr. Wolfgang Baier, der stets ein offenes Ohr für meine Fragen hatte und eine sehr gute, reibungslose Zusammenarbeit ermöglichte.

Bedanken möchte ich mich bei den Frauenärzten Frau Dr. Schröder, Frau Dr. Fink, Herrn Fleck und ihren Mitarbeitern für die Bereitschaft, an der Vitamin D-Studie teilzunehmen und die große Unterstützung bei der Rekrutierung der Teilnehmerinnen sowie der Blutabnahmen. Ich danke dem gesamten ärztlichen Team der Fachabteilung Geburtshilfe, allen Schwestern und Hebammen der Station 4A des St. Josefs Krankenhauses sowie den an der Vitamin D-Studie beteiligten Ärzten, Schwestern und Hebammen des Universitätsklinikums Giessen, der Asklepios Klinik in Lich sowie den Synlab-Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern in Gießen.

Mein ganz besonders herzlicher Dank gilt allen Teilnehmerinnen der beiden Vitamin D-Studien, ohne Sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Der Arthur und Anne Feindt- Stiftung danke ich herzlich für die finanzielle Förderung, die mir auch die Teilnahme an einer Vielzahl von Fachkonferenzen ermöglicht hat. Der Kontakt war stets vertrauensvoll und unkompliziert.

Ein großes Dankeschön geht an die gesamte Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. Clemens Kunz für die Unterstützung und die herzliche und nette Arbeitsatmosphäre. Frau Prof. Dr. Sylvia Rudloff und Frau Dr. Sabine Kuntz hatten immer ein offenes Ohr für meine Fragen und gaben mir konstruktive, hilfreiche Anregungen. Wiebke, Kristina, Sina und Carmina halfen bei der Durchführung der Vitamin D-Studien, meinen Mitdoktoranden Tina, Georg, Viktoria, Heike, Ke, Christian und Marius sowie Ute, Nicole, Cordula und Dr. Christian Borsch möchte ich für die vielen netten, unterstützenden Gespräche herzlich danken.

Ganz besonders möchte ich meinen Eltern, meiner Schwester, meinem Freund und meinen Freunden dafür danken, dass sie mich immer wieder aufgerichtet und motiviert haben und mir die Kraft zum Abschluss dieser Arbeit gaben.

I. Inhaltsverzeichnis

II.	Abbildungsverzeichnis.....	II
III.	Tabellenverzeichnis.....	III
IV.	Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1	Zielsetzung.....	1
1.1	Hintergrund und Fragestellung	1
2	Einleitung	3
2.1	Entdeckung von Vitamin D	3
2.2	Metabolismus und Physiologie	4
2.2.1	Vitamin D-Status und Regulation der Aktivierung	9
2.2.2	Klassische Zielorgane	13
2.2.3	Nicht-klassische Zielorgane.....	14
2.2.4	Vitamin D-Metabolismus in der Schwangerschaft.....	15
2.3	Vitamin D-Insuffizienz in der Schwangerschaft.....	17
2.3.1	Gesundheitliche Risiken des Kindes	30
2.4	Zufuhrempfehlungen für Vitamin D.....	35
2.4.1	Empfehlungen des IOM.....	38
2.4.2	D-A-CH-Schätzwert.....	40
2.4.3	Risikobewertung von Vitamin D.....	43
3	Studiendesign und Methoden	45
3.1	Studiendesign	45
3.1.1	Untersuchungskollektive	45
3.1.2	Ablauf der Studien und Basischarakteristika	46
3.1.3	Endpunkte.....	49
3.2	Methoden	49
3.2.1	Laboranalysen.....	50
3.2.2	Fallzahlberechnungen und Statistik.....	52
4	Ergebnisse	54
4.1	Querschnittsstudie.....	54
4.1.1	Studienkollektiv und Basischarakteristika	54
4.1.2	Endpunkte.....	54
4.1.3	Einflussfaktoren des 25 OH D-Status	60
4.2	Interventionsstudie	62
4.2.1	Studienkollektiv und Basischarakteristika	62
4.2.2	Primärer Endpunkt	66
4.2.3	Assoziation zwischen Zeitpunkt der Vitamin D-Einnahme und 25 OH D.....	68
4.2.4	Sekundäre Endpunkte.....	69

4.2.5	Zusammenhang 25 OH D-Status und Basischarakteristika	74
5	Diskussion.....	75
5.1	Querschnittsstudie.....	75
5.1.1	Vitamin D-Status und gesundheitliche Aspekte beim Kind	78
5.1.2	Zusammenhang 25 OH D- und PTH-Status während der Schwangerschaft....	80
5.1.3	Limitationen.....	82
5.2	Interventionsstudie	83
5.2.1	Bedeutung von 1,25(OH) ₂ D ₃ , iPTH, ALP, TRAP 5b in der Schwangerschaft....	87
5.2.2	25 OH D-Spiegel und Schwangerschaftskomplikationen.....	88
5.2.3	Vitamin D-Zufuhr in der Schwangerschaft und vermutete Risiken	90
5.2.4	Limitationen.....	91
5.3	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	92
6	Zusammenfassung.....	95
7	Summary.....	96
8	Literaturverzeichnis	97
	Anhang.....	117
	Erklärung.....	134

II. Abbildungsverzeichnis

Abb. 2-1.	Vitamin D-Syntheseprodukte in der Haut sowie Aufnahme über Lebensmittel und Weitertransport über die Zirkulation im Blut zur Leber.	5
Abb. 2-2.	Vitamin D-Zufuhrempfehlung nach D-A-CH 2012 in Gramm (g) bzw. Stück (Stk.) Lebensmittel.	6
Abb. 2-3.	Vitamin D-Metabolismus in Leber und Niere sowie beteiligte Enzyme und Abbauprodukte.....	8
Abb. 2-4.	Vitamin D-Synthese, Metabolismus sowie autokrine/parakrine und endokrine Funktionen.	10
Abb. 2-5.	Genomische- und nicht-genomische Funktionen von Vitamin D (autokrin/endokrin).	12
Abb. 2-6.	Schematische Darstellung Plazenta - Dezidua und Trophoblast.	17
Abb. 2-7.	Mögliche Risiken einer unzureichenden Vitamin D-Versorgung während der Schwangerschaft.....	19
Abb. 2-8.	Modell zur Abschätzung von Zufuhrempfehlungen und Referenzpunkten	37
Abb. 4-1.	Prävalenz der 25 OH D-Konzentrationen unterhalb von 20 ng/mL in Blutproben der Schwangeren und aus der Nabelschnur entsprechend der Jahreszeit in der Querschnittstudie.	54

Abb. 4-2. Korrelation der 25 OH D-Konzentrationen in Blutproben der Schwangeren und aus der Nabelschnur in der Querschnittsstudie.	57
Abb. 4-3. 25 OH D-Konzentrationen in Blutproben der Schwangeren und aus der Nabelschnur in der Querschnittsstudie entsprechend der Jahreszeit.	57
Abb. 4-4. Korrelation der 25 OH D- und iPTH-Konzentrationen der Schwangeren in der Querschnittsstudie.	59
Abb. 4-5. Box-Plots der iPTH-Konzentrationen je nach 25 OH D-Status der Schwangeren in der Querschnittsstudie.	59
Abb. 4-6. Box-Plots der 25 OH D-Konzentrationen der Schwangeren in der Querschnittsstudie entsprechend der Kategorien zur physischen Aktivität (A) und des Herkunftslandes (B).	60
Abb. 4-7. Ablauf der Interventionsstudie und Gründe für vorzeitiges Ausscheiden der Teilnehmerinnen.	63
Abb. 4-8. 25 OH D-Konzentrationen in Blutproben der Schwangeren und aus der Nabelschnur in der Beobachtungs- und der Behandlungsgruppe.	66
Abb. 4-9. 25 OH D-Konzentrationen in Blutproben der Schwangeren in der Beobachtungs- und der Behandlungsgruppe nach dem Screening und ab T0 - T2 zusätzlich in den Untergruppen der Behandlungsgruppe sowie nach der Entbindung im Nabelschnurblut (NS).	67
Abb. 4-10. Korrelation zwischen Fold Change (T2/T0) und 25 OH D-Werten der Schwangeren zu T1 in der Behandlungsgruppe vor Kontrolle hinsichtlich der Jahreszeit.	68
Abb. 4-11. Prävalenz der 25 OH D-Konzentrationen unterhalb von 20 ng/mL zu T2 in den Untergruppen der Behandlungsgruppe sowie der Beobachtungsgruppe entsprechend der Jahreszeit.	69
Abb. 4-12. Korrelationen der 25 OH D- und iPTH-Konzentrationen der Schwangeren in der Behandlungsgruppe zu allen Zeitpunkten (A) sowie zu T0, T1 und T2 (B). ...	69
Abb. 5-1. Prävalenz der Plasma-25 OH D-Konzentrationen unterhalb von 20 bzw. 12 ng/mL in Blutproben der Schwangeren und aus der Nabelschnur in der Querschnittsstudie je nach Jahreszeit und Fachgesellschaft.	76

III. Tabellenverzeichnis

Tab. 2-1. Prävalenz des Vitamin D-Mangels bei Schwangeren und Erwachsenen weltweit.	18
Tab. 2-2. Literaturübersicht – Vitamin D-Status und Präeklampsie.	21
Tab. 2-3. Literaturübersicht – Vitamin D-Status und Gestationsdiabetes.	24
Tab. 2-4. Interventionsstudien mit Vitamin D in der Schwangerschaft (I).	28

Tab. 2-5.	Interventionsstudien mit Vitamin D in der Schwangerschaft (II).....	29
Tab. 2-6.	Literaturübersicht – Vitamin D-Status der Schwangeren bzw. des Kindes und verschiedene Outcomes beim Kind.....	31
Tab. 2-7.	Literaturübersicht – Vitamin D-Status der Schwangeren/im Nabelschnurblut bzw. beim Kind/Heranwachsenden und immunmodulatorische Outcomes.	33
Tab. 2-8.	Interventionsstudien mit Vitamin D bei Neugeborenen und Kindern – verschiedene Outcomes.....	34
Tab. 2-9.	Zufuhrempfehlungen und UL für Vitamin D in µg (IE) pro Tag je nach Land bzw. Fachgesellschaft.....	39
Tab. 2-10.	Beurteilung des 25 OH D-Status je nach Fachgesellschaft.	40
Tab. 2-11.	Empfohlene Sonnenexpositionsdauer in Minuten, um 25 OH D-Spiegel über 20 ng/mL entsprechend des Hauttyps und der Jahreszeit zu erreichen.....	41
Tab. 4-1.	Plasma-25 OH D-Konzentrationen der Schwangeren für die gesamte Kohorte der Querschnittsstudie; iPTH, ALP und Calcium	55
Tab. 4-2.	Plasma-25 OH D-Konzentrationen der Schwangeren entsprechend der demographischen Charakteristika in der Querschnittsstudie.	56
Tab. 4-3.	Plasma-25 OH D-Konzentrationen der Schwangeren und im Nabelschnurblut entsprechend der Jahreszeit und des 25 OH D-Status in der Querschnittsstudie.	58
Tab. 4-4.	Faktoren, die in der logistischen Regression mit einer Vitamin D-Insuffizienz der Schwangeren in der Querschnittsstudie assoziiert waren	61
Tab. 4-5.	Serum-25 OH D-Konzentrationen der Schwangeren je nach Gruppe bzw. Untergruppe in der Interventionsstudie.....	65
Tab. 4-6.	Serum-iPTH-Konzentrationen der Schwangeren je nach Gruppe bzw. Untergruppe in der Interventionsstudie.....	71
Tab. 4-7.	Serum-1,25(OH) ₂ D ₃ -Konzentrationen der Schwangeren je nach Gruppe bzw. Untergruppe in der Interventionsstudie.....	72
Tab. 4-8.	Serum-TRAP 5b-Werte der Schwangeren je nach Gruppe bzw. Untergruppe in der Interventionsstudie zu T0 und T2.	73

IV. Abkürzungsverzeichnis

75% KI	75% Konfidenzintervall
7-DHC	7-Dehydrocholesterol
95% KI	95% Konfidenzintervall
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AI	adequate intake (adäquate Zufuhrmenge)
ALP	alkalische Phosphatase

aOR	adjusted odds ratio
AR	absolutes Risiko
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BMI	Body Mass Index
CYP27A1	Cytochrom P450 27A1
CYP27B1	Cytochrom P450 27B1
CYP2R1	Cytochrom P450 2R1
DBP	Vitamin D-bindendes Protein
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DGGG	Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DHCR7	7-Dehydrocholesterol-Reduktase
DNA	desoxiribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
EAR	estimated average requirement (geschätzter täglicher Bedarf)
FGF23	Fibroblast Growth Factor 23
EFSA	European Food Safety Authority (Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit)
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
EOSPE	frühe schwere Präeklampsie
EQS	externe Qualitätssicherung
ES	Endocrine Society (Nordamerikanische Gesellschaft für Endokrinologie)
FNB	Food and Nutrition Board
FNB	Food and Nutrition Board
Gc-Globulin	gruppe specific component of globulin (Vitamin D-bindendes Protein)
GCT	glucose challenge test (Glukose-Such-Test)
GDM	Gestationsdiabetes
GNHIES	Deutschen Nationalen Gesundheitssurveys
hnRNA	heterogenous nuclear ribonucleic acid (Prä-Boten-Ribonukleinsäure)
IADPSG	International association of the diabetes and pregnancy study group
IE	internationale Einheiten
IGT	verminderte Glukose Toleranz
IOF	International Osteoporosis Foundation (Internationale Osteoporose Gesellschaft)
IOM	Institute of Medicine
iPTH	intaktes Parathormon
KI	Konfidenzintervall

LiNA	Lebensstil und Umweltfaktoren und deren Einfluss auf das Neugeborenen-Allergierisiko
LOAEL	lowest observed adverse effect level
LOD	below the limit of detection (unterhalb der Nachweisgrenze)
mRNA	messenger ribonucleic acid (Boten-Ribonukleinsäure)
NAS	National Academy of Science (Amerikanische Akademie der Wissenschaften)
NEM	Nahrungsergänzungsmittel
NF-kB	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NHANSE	National Health and Nutrition Examination Survey
NIH	National Institute of Health
NS	Nabelschnurblut
NOAEL	no observed adverse effect level
oGTT	oral Glukosetoleranztest
OPG	Osteoprotegerin
OR	Odds Ratio
PEFR	peak expiratory flow rate (expiratorischer Spitzenfluss)
PIGF	Placenta Wachstumsfaktor
pOR	gepooltes Odds Ratio
PTH	Parathormon
PTHrP	PTH-related Protein
RANK	receptor activator of nuclear factor kappa-B
RANKL	receptor activator of nuclear factor kappa B ligand
RCT	randomised controlled trial (randomisierte, kontrollierte Studie)
RDA	Recommended Daily Allowance (empfohlenen Tagesdosis)
RFPL	restriction fragment length polymorphisms
RKI	Robert Koch Institut
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
RR	relatives Risiko
SCF	Scientific Committee on Food (wissenschaftlicher Lebensmittelausschuss)
SD	standard deviation (Standard Abweichung)
SGA	too small for gestational age (zu geringe Geburtsgröße für das Gestationsalter)
SNP	single nucleotide polymorphism (Einzelnukleotid-Polymorphismen)
SOP	Standard Operating Procedure
SPTB	spontane Frühgeburt
SSW	Schwangerschaftswoche
SVAS	supraaortalen Aortenstenose
T _H 1	Typ1-T-Helfer-Zellen

T _H 17	Typ17-T-Helfer-Zellen
TNF	Tumornekrosefaktor
T _{Reg}	regulatorische T-Zellen
TRPV6	transient receptor potential cation channel V6 (epithelialer Calcium-Kanal)
UL	upper intake level (sichere obere tägliche Aufnahmemenge)
VDR	Vitamin D-Rezeptor
VDRE	Vitamin D-Response Element
VDR-RXR	retinoic X receptor (Retinoid-X-Rezeptor)

1 Zielsetzung

1.1 Hintergrund und Fragestellung

Ein Vitamin D-Mangel ist ein ernstzunehmendes, weltweites Problem mit weitreichenden Konsequenzen für den Gesundheitsstatus einer Gesellschaft (Holick und Chen 2008). Insbesondere während der Schwangerschaft wird eine unzureichende Versorgung mit Vitamin D, die durch die Messung der 25-Hydroxy-Vitamin D- (25 OH D) Konzentration im Blut untersucht wird, mit dem Auftreten von Komplikationen, wie z.B. Frühgeburt, Gestationsdiabetes, Präeklampsie und bakteriellen Infektionen in Zusammenhang gebracht (Bodnar et al. 2009; Burris et al. 2012a; Wei et al. 2012; Hensel et al. 2011). Für das Neugeborene bzw. den Säugling besteht ein erhöhtes Risiko für eine für das Gestationsalter zu geringe Geburtsgröße, Erkrankungen des Respirationstraktes sowie Diabetes mellitus Typ I im späteren Leben (Mahon et al. 2010; Camargo et al. 2011; Hyppönen et al. 2001). Die Hauptversorgungsquelle für Vitamin D im menschlichen Körper ist die endogene Synthese in der Haut nach Exposition gegenüber UVB-Strahlung der Sonne; die Aufnahme über Lebensmittel ist vernachlässigbar gering (Holick 2006; Wagner et al. 2012). Die körpereigene Vitamin D-Produktion hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie z.B. dem Pigmentierungsgrad der Haut, dem Gebrauch von Sonnenschutzcremes, der Kleidung, wie z.B. dem Tragen eines Schleiers, dem Breitengrad des Aufenthaltsortes, der Luftverschmutzung und der Jahreszeit (Holick 2006; Ladhani et al. 2004; Faurchou et al. 2012; Prentice 2008). In Deutschland sowie in vielen anderen Regionen weltweit, die sich oberhalb des 35. nördlichen bzw. südlichen Breitengrades befinden, ist die UVB-Strahlung der Sonne von November bis März nicht ausreichend, um genügend Vitamin D in der Haut zu bilden (Farrar et al. 2011; Zittermann 2010). In einer repräsentativen Studie des Robert Koch-Instituts von 2008 konnten Hintzpeter et al. zeigen, dass bei 57% der Erwachsenen und 62% der Kinder in Deutschland eine Vitamin D-Insuffizienz vorlag, die ab 25 OH D-Konzentration ≤ 20 ng/mL (50 nmol/L) definiert wird. In Deutschland gibt es mit Ausnahme zweier Studien – Weisse et al. 2013, die Blutproben von Frauen in der 34. Schwangerschaftswoche und Zittermann et al. 2004, die Nabelschnurblutproben untersuchten – keine Daten zum 25 OH D-Versorgungsstatus von schwangeren Frauen.

Anfang 2012 wurden für Deutschland, Österreich und die Schweiz neue Referenzwerte für die Vitamin D-Aufnahme veröffentlicht (D-A-CH 2012). Die Zufuhrempfehlung für Erwachsene sowie für schwangere und stillende Frauen wurde von 5 µg (200 Internationale Einheiten, IE) auf 20 µg (800 IE) Vitamin D pro Tag angehoben. Diese Vervierfachung der Empfehlung erfolgte allerdings nicht ohne Einschränkungen. Anstelle eines Referenzwertes wird ein „Schätzwert für eine angemessene Vitamin D-Zufuhr“ definiert, der nur bei fehlender endogener Synthese in der Haut gilt, um die empfohlene 25 OH D-Konzentration von mindestens

20 ng/mL im Blut zu erreichen. Die praktische Umsetzung dieser Zufuhrempfehlungen ist ohne die Kenntnis der endogen produzierten Vitamin D-Menge bzw. dem 25 OH D-Spiegel im Blut fraglich. Zudem stehen die Empfehlungen in Widerspruch zu der seit 2004 geltenden Einschätzung des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR), das für schwangere Frauen eine tägliche Vitamin D-Zufuhr von maximal 12,5 µg (500 IE) empfiehlt (BfR 2004). Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat 2012 für Vitamin D die obere sichere tägliche Aufnahmemenge (UL) für Erwachsene sowie für schwangere und stillende Frauen auf 100 µg (4000 IE) festgelegt (EFSA 2012).

In Deutschland liegen bisher nur wenige aussagekräftige Daten zur Vitamin D-Versorgung von schwangeren Frauen vor, zudem fehlen eindeutige und praktisch umsetzbare Zufuhrempfehlungen für Vitamin D. Die Ziele dieser Arbeit waren daher

1. die Erfassung des Vitamin D-Versorgungsstatus von Frauen am Ende der Schwangerschaft und deren Neugeborenen anhand der 25 OH D-Konzentration im Blut sowie
2. die Untersuchung des Effekts einer oralen Supplementation mit 25 µg (1000 IE) Vitamin D₃ pro Tag auf den 25 OH D-Status während der Schwangerschaft und im Nabelschnurblut.

Zur Umsetzung dieser Ziele wurden zwei klinische Studien durchgeführt, eine Querschnittsstudie (Wuertz et al. 2013) sowie eine Interventionsstudie, denen die folgenden Fragestellungen zu Grunde lagen:

Querschnittsstudie:

- a) Welche Faktoren beeinflussen den 25 OH D-Status von Frauen am Ende der Schwangerschaft?
- b) Welchen Einfluss hat die Jahreszeit auf den 25 OH D-Status?
- a) Unterscheidet sich die 25 OH D-Konzentration der Schwangeren von der im Nabelschnurblut?

Interventionsstudie:

- b) Wie viele Frauen mit diagnostizierter Vitamin D-Insuffizienz zu Beginn der Schwangerschaft erreichen 25 OH D-Spiegel > 20 ng/mL am Ende der Studie?
- c) Wie verläuft die 25 OH D-Konzentration bei Frauen mit adäquaten Werten zu Beginn der Schwangerschaft?
- d) Führt die tägliche Einnahme von 25 µg (1000 IE) Vitamin D₃ zu bedenklich hohen 25 OH D-Spiegeln?

2 Einleitung

2.1 Entdeckung von Vitamin D

Im Jahre 1928 erhielt der deutsche Chemiker und Mediziner Adolf Windaus den Nobelpreis für Chemie für seine Arbeit zur Erforschung der Beschaffenheit der Sterole und deren Zusammenhang zu den Vitaminen (James 1993; Wolf 2004). Dieser Auszeichnung von Windaus geht die Geschichte der Entdeckung eines Vitamins voraus, das die Grundlage dieser Arbeit bildet.

Schon im Altertum war das Krankheitsbild der Rachitis, einer charakteristischen Erweichung des kindlichen Knochens, bekannt; 1650 wurde es von Glisson erstmals beschrieben (O'Riordan und Bijvoet 2014). Die gezielte Einnahme von Lebertran zur Behandlung der Rachitis wurde erstmals 1824 von Scheutte empfohlen (Wolf 2004). Im Jahre 1906 erkannte Hopkins die Existenz sogenannter essentieller Faktoren in der Nahrung, bei deren Aufnahme eine präventive Wirkung gegenüber bestimmten Erkrankungen wie z.B. der Rachitis beobachtet wurde (Hopkins 1906). McCollum und Kollegen isolierten 1914 zum ersten Mal eine fettlösliche Substanz aus Lebertran, den sogenannten Faktor A, durch die das Auftreten der Augenerkrankung Xerophthalmie bei Ratten verhindert werden konnte (McCollum 1914). In einem weiteren Schritt zeigte die Gruppe um McCollum, dass die beschriebene Wirkung nach Oxidation des Lebertrans nicht mehr vorhanden war, allerdings beobachteten sie, dass die Ratten nicht an Rachitis erkrankten (McCollum et al. 1922). McCollum erkannte, dass Rachitis eine Mangelerkrankung ist, die durch das Fehlen eines sogenannten antirachitischen-Faktors ausgelöst wird (McCollum et al. 1922). Nach der vorangegangenen Entdeckung der Vitamine A, B und C wurde der neu entdeckte Faktor als „Vitamin D“ bezeichnet (McCollum et al. 1922). Parallel zu den Erkenntnissen von McCollum und Kollegen erkannten Chick und ihr Team 1922 durch ihre Arbeit mit Kindern, dass die ultraviolette Strahlung (UV-Strahlung) der Sonne wie Lebertran ebenfalls zur Behandlung der Rachitis geeignet war (Chick 1922). Im Jahre 1924 konnte erstmals gezeigt werden, dass die Bestrahlung von Milch und Pflanzenöl mit UV-Licht diesen Lebensmitteln eine antirachitische Aktivität verlieh (Hess und Weinstock 1924). Nur ein Jahr später formulierten Hess und Kollegen die Theorie, dass Cholesterol die Substanz sein müsse, die durch die UV-Bestrahlung aktiviert und zum antirachitischen Faktor werde (Hess et al. 1925). Im Jahre 1926 begannen die Gruppen um Hess, Windaus und Rosenheim eine Kooperation mit dem Ziel, die chemische Struktur des antirachitischen Faktors zu identifizieren (Wolf 2004). Aufgrund dieser Zusammenarbeit und der extensiven Forschung von Adolf Windaus an Sterolen, konnten Ergocalciferol und Cholecalciferol als Vorstufen von Vitamin D identifiziert werden (Wolf 2004). Die letzte offene Frage ergab sich aus der Tatsache, dass Ergocalciferol oder Vitamin D₂ zwar in Pflanzen, aber nicht bei Tieren zu finden war. Es blieb zunächst unklar, wie Tiere Vitamin D durch

Sonnenlicht bilden können (Wolf 2004). Im Jahre 1937 lieferten Windaus und Brock den Beweis, dass die Bestrahlung des sich in der menschlichen Haut befindenden 7-Dehydrocholesterol (7-DHC), einer Vorstufe des Cholesterols, zu einer Umwandlung in einen antirachitischen Faktor führte, der als Vitamin D₃ bzw. Cholecalciferol bezeichnet wurde (Wolf 2004; Windaus und Brock 1937). Die Struktur des 7-DHC wurde von Windaus bereits ein Jahr zuvor beschrieben, nachdem er die photochemischen Reaktionen, die bei der Synthese der Substanz auftraten, untersucht hatte (Wolf 2004; Windaus et al. 1936). Die einzelnen Schritte, die zur Photoproduktion des Cholecalciferols in der Haut führen, beschrieb Holick in detaillierten Ausführungen im Jahre 1980 (Holick et al. 1980).

In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde der Vitamin D-Metabolismus entdeckt. Es konnte aufgeklärt werden, dass es sich bei Vitamin D um ein Prohormon handelt, das zunächst aktiviert werden muss, bevor es seine biologische Wirkung entfalten kann (DeLuca 2004). Die zwei Aktivierungsschritte, die dazu nötig sind, wurden erstmals um 1966 bekannt (Lund und Deluca 1966; Morii 1967). 1969 wurde das 25-Hydroxy-Vitamin D (25 OH D) als der mengenmäßig hauptzirkulierende Metabolit des Vitamin D im Blut identifiziert, dessen Bestimmung heute zur Beurteilung des Vitamin D-Status herangezogen wird (Blunt und Deluca 1969). Die aktive Vitamin D-Hormonform wurde 1971 aufgeklärt, und die chemische Struktur wurde als 1-alpha-25-Dihydroxy-Vitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) bzw. Calcitriol charakterisiert (Holick et al. 1971). Mit der Entdeckung des Stoffwechselweges, der zur Aktivierung des Vitamin D führt, ist es möglich, die endokrinen- und parakrinen Funktionen von 1,25(OH)₂D₃ zu erklären. Dennoch bestehen bis heute gewisse Unklarheiten über die genauen Mechanismen der biologischen Aktivität des Vitamin D wie z.B. in Bezug auf die extra-skeletalen Funktionen. Auch der Vitamin D-Bedarf ist bisher nicht bekannt.

2.2 Metabolismus und Physiologie

Synthese

7-DHC, das in allen Schichten der menschlichen Haut zu finden ist, bildet die Grundstruktur für die Biogenese des Vitamin D. Unter der Bezeichnung „Vitamin D“ wird eine Gruppe fettlöslicher Secosteroide zusammengefasst, die durch die photolytischen Funktionen der UVB-Strahlung mit den Wellenlängen von 290 - 310 nm aus 7-DHC in der Haut gebildet werden können (Holick 1994). Die UVB-Photonen des Sonnenlichts werden von dem epidermalen 7-DHC absorbiert. Dies führt zu einer Öffnung der Bindung zwischen den C-Atomen 9 und 10 des B-Rings der Cholesterol-Vorstufe 7-DHC und resultiert in der Formation des 9,10-Secosteroides Pre-Cholecalciferol oder Pre-Vitamin D₃, einem Secosteroid mit drei Steroidringen (Holick 1994). In **Abb. 2-1** und **2-3** sind die Strukturen der verschiedenen Vitamin D-Metabolite im Stoffwechsel dargestellt.

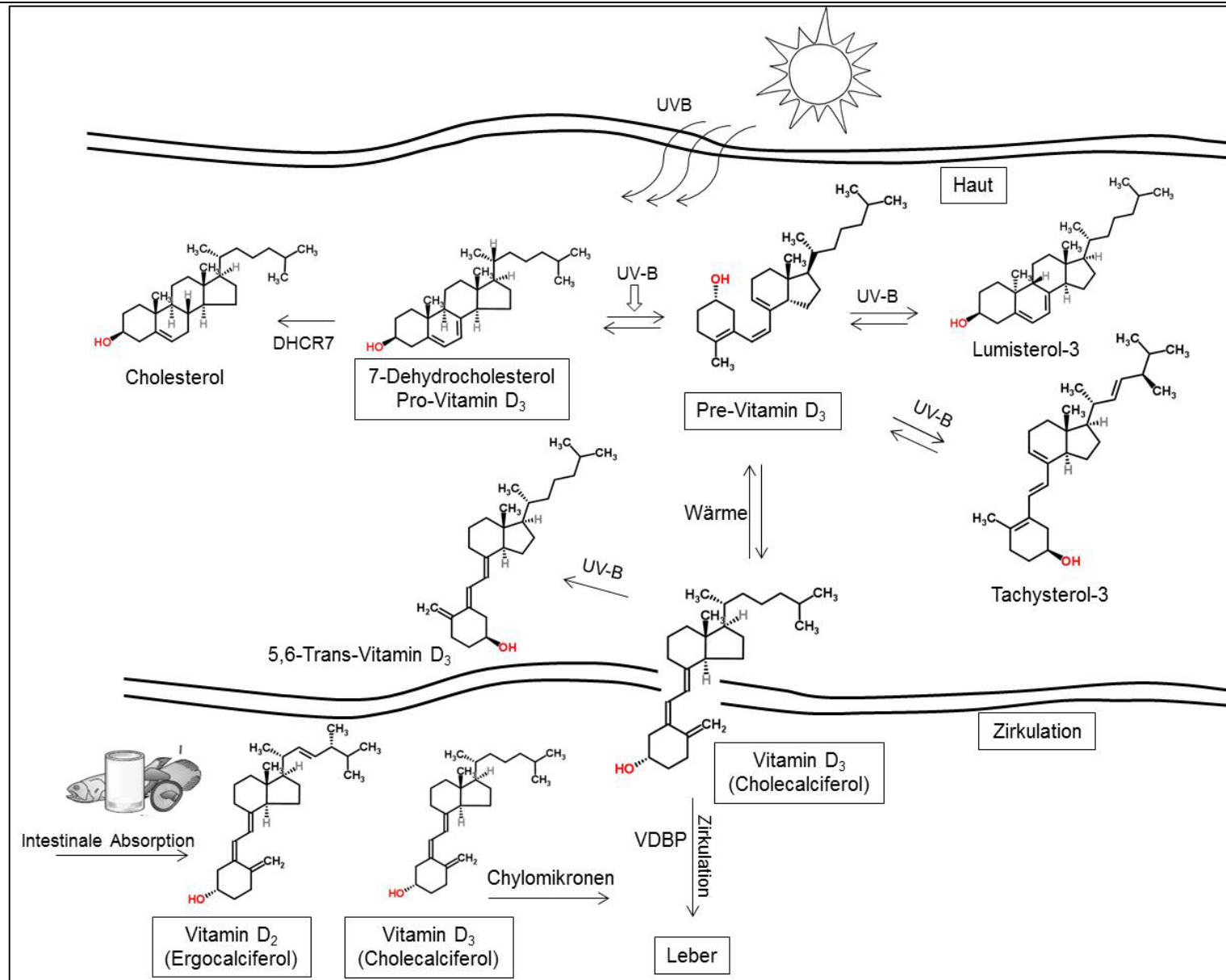


Abb. 2-1. Vitamin D-Syntheseprodukte in der Haut sowie Aufnahme über Lebensmittel und Weitertransport über die Zirkulation im Blut zur Leber.

Pre-Vitamin D₃ ist relativ instabil und wird entweder durch Photokonversion zu Tachysterol, Lumisterol oder 7-DHC umgewandelt oder es entsteht Vitamin D₃ bzw. Cholecalciferol durch wärmeinduzierte Isomerisierung (Holick 1994; Hossein-Nezhad und Holick 2013). Während langanhaltender Perioden intensiver Sonnenbestrahlung ist die Produktion des Pre-Vitamin D₃ zur Vermeidung einer möglichen Vitamin D-Intoxikation reguliert; Pre-Vitamin D₃ wird dann vermehrt zu Tachysterol und Lumisterol abgebaut. Auch Vitamin D₃ selbst kann durch UVB-Strahlung in 5,6-Trans-Vitamin D₃ umgewandelt werden (Holick 2004; Hossein-Nezhad und Holick 2013; **Abb. 2-1**).

Vorkommen in Lebensmitteln, Absorption und Hydroxylierung

In Lebensmitteln liegt Vitamin D in zwei Formen vor. Tierische Lebensmittel enthalten Vitamin D₃ (Cholecalciferol), pflanzliche Lebensmittel Ergosterin, das durch UVB-Strahlung in Vitamin D₂ (Ergocalciferol) umgewandelt wird. Der Vitamin D-Gehalt in Lebensmitteln ist sehr gering, lediglich einige Seefischarten und vor allem Fischleberöle können extrem hohe Mengen Vitamin D enthalten. Wie für Deutschland in der Nationalen Verzehrsstudie II gezeigt, trägt die übliche Ernährungsweise kaum zur Vitamin D-Versorgung bei (Max Rubner Institut 2008). Erschwerend kommt hinzu, dass es in Deutschland im Vergleich beispielsweise zu den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) keine mit Vitamin D angereicherten Lebensmittel gibt. In **Abb. 2-2** ist beispielhaft die tägliche Lebensmittelmenge aufgeführt, die nötig wäre, um die aktuelle Vitamin D-Zufuhrempfehlung von 20 µg (800 IE) pro Tag zu erreichen. Es müssten demnach täglich mindestens etwa 75 Gramm Fisch oder 10 Eier oder 1 Kilogramm Champignons verzehrt werden; dies widerspricht jedoch den üblichen Ernährungsgewohnheiten in Deutschland.

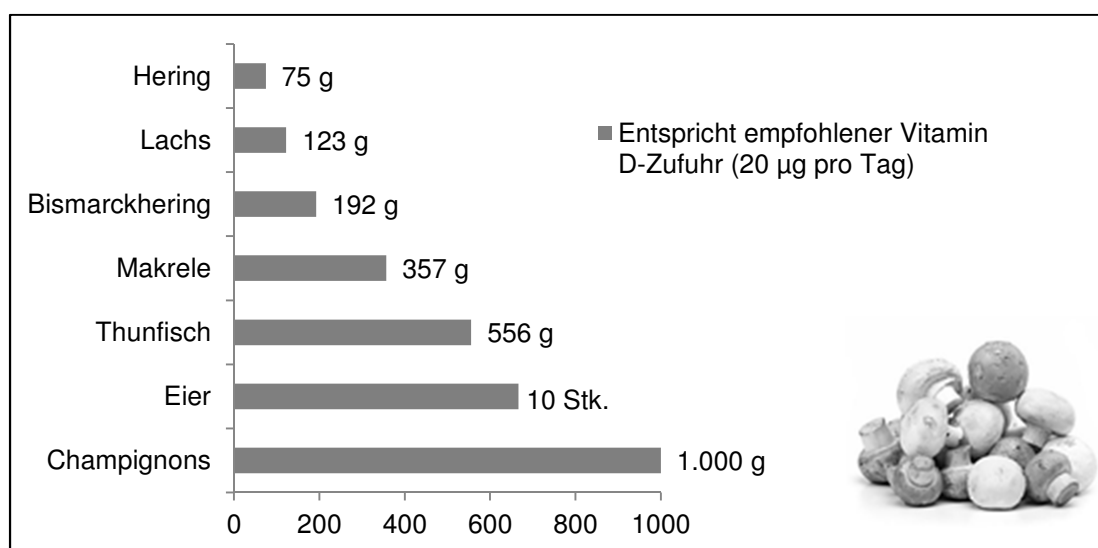


Abb. 2-2. Vitamin D-Zufuhrempfehlung nach D-A-CH 2012 in Gramm (g) bzw. Stück (Stk.) Lebensmittel.

Mit der Nahrung aufgenommenes Vitamin D wird im Dünndarm über passive Diffusion resorbiert und über die Lymphbahnen in Chylomikronen transportiert. Aktive Absorptionsmechanismen werden bisher aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zu Cholesterol nur vermutet, das aktiv über verschiedene Cholesterol-Transporter absorbiert wird. Dieser Transportweg ist für Vitamin D allerdings noch nicht eindeutig geklärt (Dawson-Hughes 2013).

Beim Abbau der Chylomikronen wird Vitamin D an Vitamin D-bindende-Proteine (DBP) gebunden und zur Leber transportiert (Jones et al. 2009). Über 99% des 25 OH D sind an DBP – auch gruppenspezifische Komponente des Globulins (Gc-Globulin) genannt – gebunden, das hoch polymorph ist (White und Cooke 2000); wobei drei Isoformen des DBP bekannt sind – Gc1F, Gc1S und Gc2. Es wird vermutet, dass diese Isoformen u.a. für die individuellen bzw. ethnischen Unterschiede im 25 OH D-Status verantwortlich sein könnten (Powe et al. 2013). Andere Transportproteine in der Zirkulation sind Albumin und Lipoproteine. DBP liegt in großem Überschuss im Blut vor und bindet sowohl 25 OH D als auch die anderen Vitamin D-Metabolite (siehe unten für Angaben zur prozentualen Sättigung). Der Großteil davon – mehr als 95% des zirkulierenden 25 OH D – ist 25 OH D₃ (White und Cooke 2000; Holick 2007). Einige Studien deuten darauf hin, dass 25 OH D₃ im Vergleich zu 25 OH D₂ eine höhere Affinität zum DBP hat und daher der 25 OH D₃-Spiegel nach der Aufnahme von Vitamin D₃ stärker ansteigt als nach der Aufnahme von Vitamin D₂ (Armas et al. 2004; Jones et al. 2014). Hier besteht allerdings noch weiterer Klärungsbedarf. Ebenso unklar ist, ob tatsächlich eine Speicherung des 25 OH D im Fettgewebe über mehrere Monate möglich ist (Heaney et al. 2008; Houghton und Vieth 2006).

Das endogen in den Zellmembranen der Keratinocyten gebildete Vitamin D₃ wird in die Zirkulation abgegeben und über das DBP weiter zur Leber transportiert. Dort erfolgt der erste von zwei Hydroxylierungsschritten zur Synthese des mengenmäßig wichtigsten Metaboliten, dem 25 OH D bzw. Calcidiol (Holick 1994; **Abb. 2-3**). Diese Reaktion wird von hepatischen 25-Hydroxylasen katalysiert, den Isoformen des Cytochrom P450, bestehend aus den mitochondrialen CYP27A1- und den mikrosomalen CYP2R1-Enzymen (Christakos et al. 2012). Der zweite und letzte Hydroxylierungsschritt im Metabolismus des 1,25(OH)₂D₃, dem Vitamin D-Hormon, findet hauptsächlich in Zellen des proximalen Tubuls der Niere statt und wird durch die 1-alpha-Hydroxylase (CYP27B1) katalysiert (Christakos et al. 2012; **Abb. 2-3**). Auch extra-renale Zellen und Gewebe, wie z.B. die Plazenta und die β-Zellen des Pankreas, besitzen CYP27B1-Aktivität und sind in der Lage, die hormonale Vitamin D-Form zu bilden (Hewison et al. 2004; Adams und Hewison 2012).

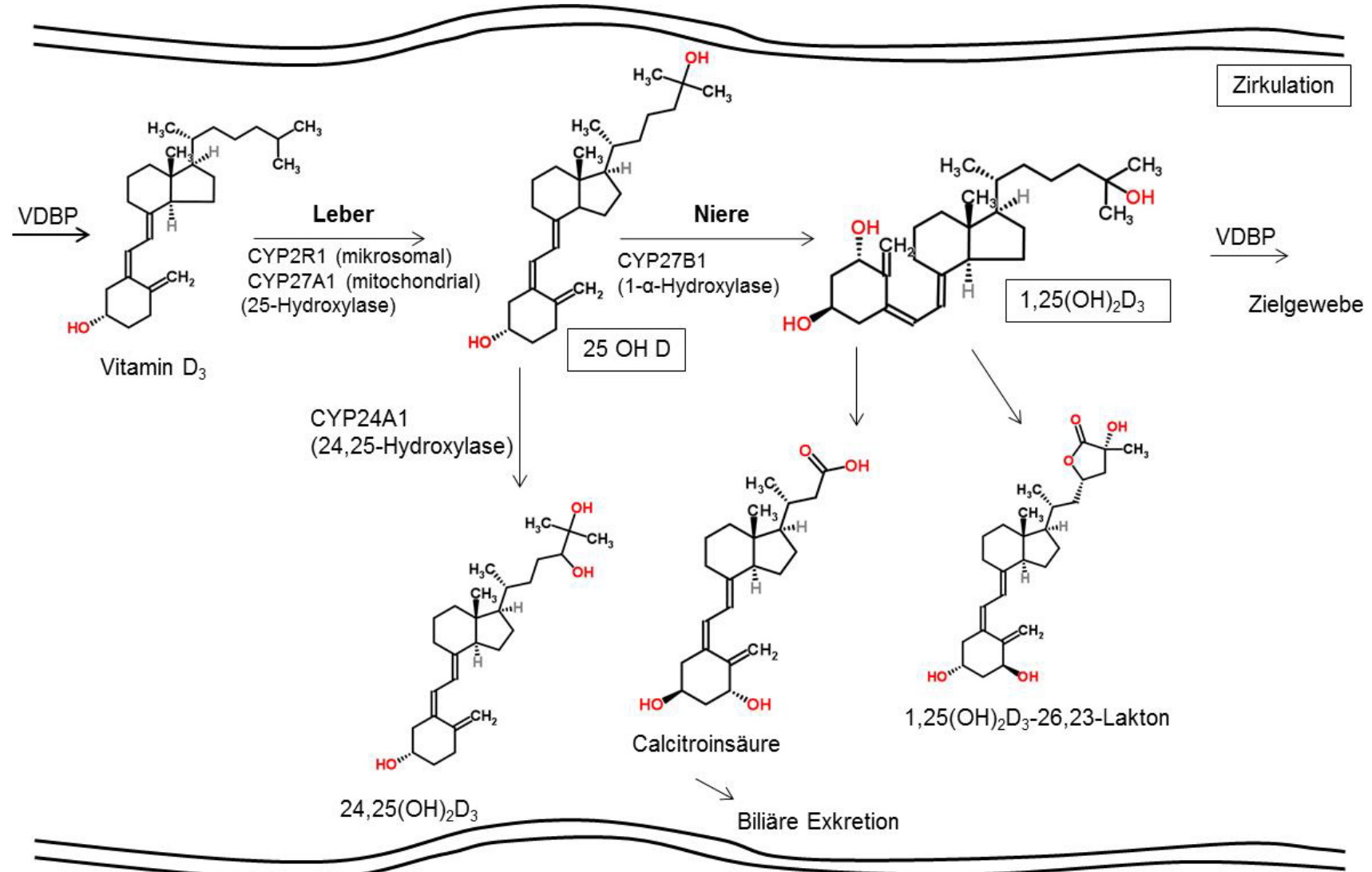


Abb. 2-3. Vitamin D-Metabolismus in Leber und Niere sowie beteiligte Enzyme und Abbauprodukte.

2.2.1 Vitamin D-Status und Regulation der Aktivierung

Zur Beurteilung des Vitamin D-Status wird die Konzentration des zirkulierenden 25 OH D herangezogen, da der 25 OH D-Spiegel sowohl die orale Vitamin D-Aufnahme als auch die endogene Synthese in der Haut reflektiert. Die Synthese des $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ist vom Substrat – also von der 25 OH D-Konzentration abhängig und wird bei stoffwechselgesunden Personen homöostatisch reguliert (siehe unten). Daher ist die Bestimmung der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentration im Blut weniger gut zur Beurteilung des Vitamin D-Versorgungsstatus geeignet (Hollis 2008). Es gibt allerdings Hinweise, dass bei niedrigen 25 OH D-Spiegeln auch die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentration reduziert ist (Lips 2005; Zittermann 2006).

Ein weiterer Grund für das Heranziehen der 25 OH D-Konzentration zur Statusbestimmung ist die deutlich längere Halbwertszeit (HWZ) im Blut von 2 - 3 Wochen im Vergleich zum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, dessen HWZ nur 4 - 10 Stunden beträgt (Hollis 2008; White und Cooke 2000). Dies ist auf die höhere Affinität des 25 OH D zum DBP zurückzuführen, die bei 5×10^{-8} mol/L im Vergleich zu 2×10^{-7} mol/L des $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ liegt; die Angaben zur DBP-Affinität des Vitamin D schwanken zwischen 1×10^{-5} bis 1×10^{-7} mol/L (Jones 2008; Kawakami et al. 1979). Insgesamt ist die Konzentration des Vitamin D-Hormons um das 500 - 1000fache geringer, als die des 25 OH D (Thomas 2012). DBP besitzt eine 25 OH D-Bindungskapazität von etwa 1880 ng/mL (4700 nmol/L), die mehr als das 20fache über der physiologischen 25 OH D-Konzentration im Blut liegt. Daher sind nur etwa 4 - 7% des DBP mit 25 OH D besetzt, was vermutlich dem Schutz vor einer Vitamin D-Intoxikation dient (Jones 2008). Die 25-Hydroxylierung des Vitamin D ist kaum reguliert; der 25 OH D-Level steigt proportional zu der vorhandenen Konzentration an Vitamin D an (Dusso et al. 2005). Auch deshalb reflektiert der 25 OH D-Level am ehesten den Vitamin D-Status eines Individuums (Hollis 2008).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ besitzt aufgrund seiner biologischen Funktionen, die in den folgenden Kapiteln näher erläutert werden, ein hohes Potenzial, den Serum-Calcium- und Phosphat-Spiegel zu erhöhen und zwar unter Beteiligung des Skeletts, der Niere und des Darms. Dies erfordert eine strenge Regulation seiner Aktivierung. Der letzte Hydroxylierungsschritt im Vitamin D-Metabolismus wird daher sowohl über eine Feedback- als auch über eine metabolische Regulation kontrolliert. Auf der einen Seite stimuliert eine hohe $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentration die Expression des katabolen Enzyms 24,25-Hydroxylase (CYP24A1). Dadurch werden bei gleichzeitiger Down-Regulierung der 1-alpha-Hydroxylase (Feedback-Regulation) die wasserlöslichen Produkte $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und Calcitriinsäure bzw. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -26,23-Lakton gebildet, die über die Galle ausgeschieden werden (Jones und Prosser 2011; **Abb. 2-3**). Auf der anderen Seite erfolgt eine metabolische Kontrolle über die Veränderungen des Calcium- sowie des Phosphat-Spiegels im Blut (siehe **Abb. 2-4**).

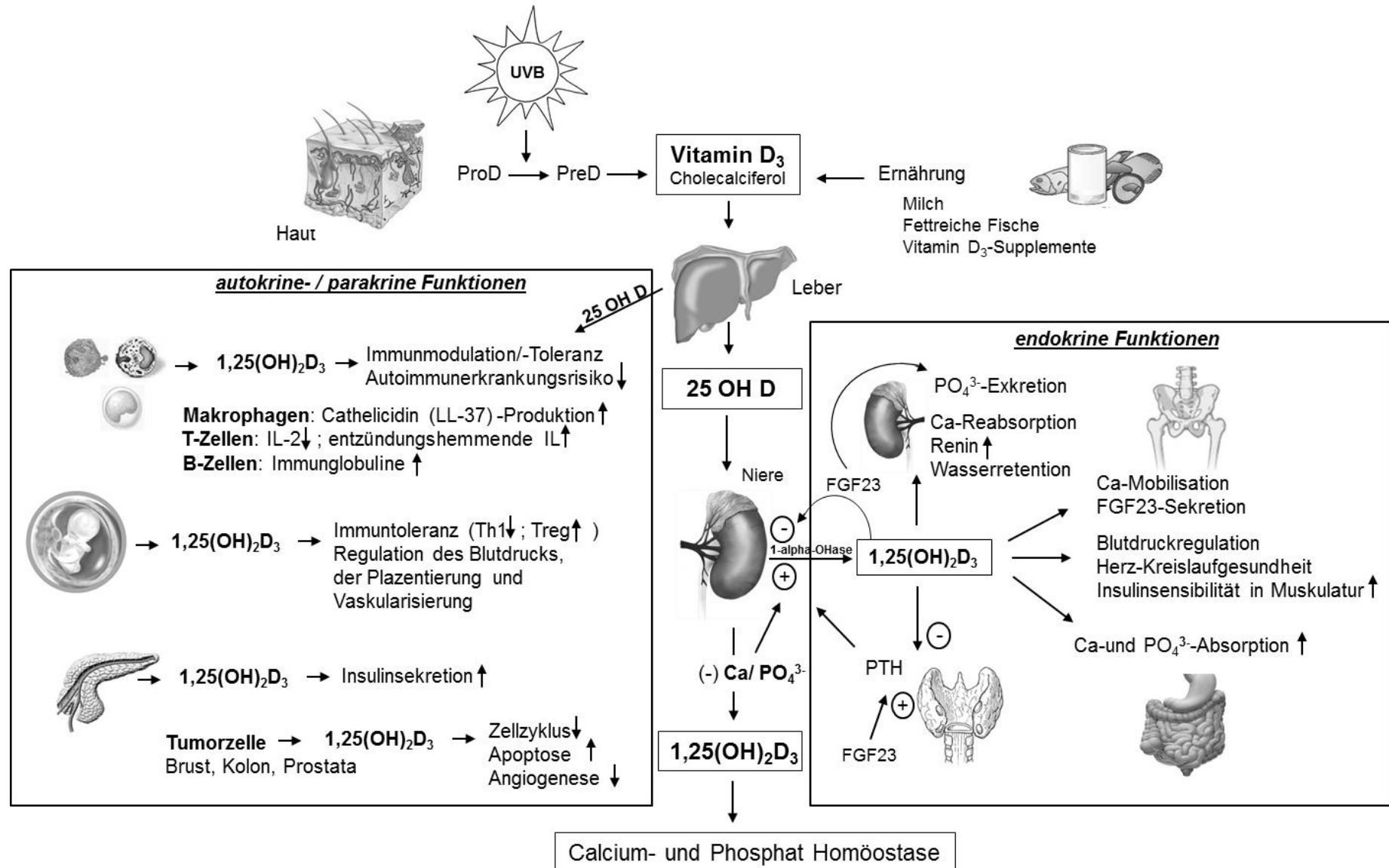


Abb. 2-4. Vitamin D-Synthese, Metabolismus sowie autokrine/parakrine und endokrine Funktionen. Hydroxylierung von Vitamin D in 25 OH D erfolgt in der Leber, danach Abgaben in Zirkulation. Aktivierung zum biologisch wirksamen 1,25(OH)₂D₃ erfolgt in der Niere und in anderen Ziel-Organen bzw. Geweben; 1,25(OH)₂D₃ ist an der Regulation diverser Systeme beteiligt. FGF23 ist negativer Regulator der 1-alpha-Hydroxylase. Modifiziert nach Hollis und Wagner 2006.

Der Calcium-Spiegel wird sehr genau von den Calcium-Sensoren der Nebenschilddrüsen überwacht. Bei niedrigen Konzentrationen wird die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Produktion über die Ausschüttung von Parathormon (PTH) aus den Nebenschilddrüsen stimuliert. PTH ist daher ein wichtiger Regulator des endokrinen Vitamin D-Systems (nähere Erläuterung im folgenden Kapitel; DeLuca 1998). Nur bei einem erhöhten Bedarf, also einer niedrigen Calcium- und Phosphat-Konzentration im Blut, kommt es über eine gesteigerte PTH-Ausschüttung zu einer verstärkten Synthese des $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Bei steigenden $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentrationen erfolgt eine Regulation der 1-alpha-Hydroxylase durch den erwähnten Feedbackmechanismus (Holick 2007; Shimada et al. 2004; **Abb. 2-4**). Ein weiterer wichtiger negativer Regulator der renalen 1-alpha-Hydroxylase ist der Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23). Dieses Hormon, das die Phosphat-Ekretion in der Niere stimuliert, wird bei hohen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentrationen von Osteocyten sezerniert. Es reguliert also sowohl die Phosphathomöostase als auch den Vitamin D-Metabolismus (Quarles 2012).

Genomisch und nicht-genomisch vermittelte Funktionen

Die biologische Aktivität von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ wird durch seinen Rezeptor, den Vitamin D-Rezeptor (VDR) vermittelt. Dieser kann sowohl mit der Plasmamembran assoziiert sein als auch im Nukleus von Zielzellen bzw. Zielgeweben vorliegen. Durch die Bindung des $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Liganden an den nuklearen Rezeptor erfolgt eine Translokation des VDR in den Zellkern (Liganden-Aktivierung). Dort kommt es zur Bildung eines hetero-dimeren Komplexes mit dem Retinoid-X-Rezeptor (RXR), der als Transkriptionsfaktor an spezifische Nukleotid-Sequenzen – Vitamin D-Response-Elemente (VDRE) – in der DNA von Zielgenen bindet. Durch die Anlagerung weiterer Transkriptionsfaktoren an den Komplex kann die Genaktivität hoch- oder herabreguliert werden (Haussler et al. 2012; **Abb. 2-5**). Bindet $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ an ein Erkennungselement in der Plasmamembran (membrane recognition element, MRE; Norman et al. 1992) das mit sogenannten Caveolae – sackförmigen Einbuchtungen der Plasmamembran – assoziiert ist, werden nicht-genomische (*rapid response*) Funktionen vermittelt. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ aktiviert dadurch vermutlich Signaltransduktionswege wie z.B. die der Proteinkinase C oder Phospholipase C. Ferner induziert es über diese *rapid response* die Öffnung der Calcium-Kanäle und ermöglicht einen schnellen Calcium-Influx in die Zelle. Die Induktion der second messenger Signalwege durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ wiederum kann indirekt die Genexpression beeinflussen. Dieser Effekt wird häufig als „Cross-Talk“ bezeichnet (Haussler et al. 2012; **Abb. 2-5**).

Der VDR ist in den meisten Geweben und Organen des Körpers zu finden, wie z.B. Herz, Darm, Niere, Nebenschilddrüsen, Plazenta und Pankreas. Auch Immunzellen wie z.B. Monocyten, Makrophagen, B- und T-Lymphozyten exprimieren den VDR (Holick 2007; Wang et al. 2004; Liu et al. 2006). Es ist davon auszugehen, dass etwa 200 - 2000 Gene VDRE be-

sitzen und direkt oder indirekt durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ beeinflusst werden können (Haussler et al. 2012). Deshalb wird vermutet, dass Vitamin D Einfluss auf eine Vielzahl biologischer Prozesse hat, wie z.B. auf Knochenmineralisation, kardiovaskuläres System, Stimulation der Insulin-Produktion u.v.m. (Holick 2007; Zittermann und Koerfer 2008).

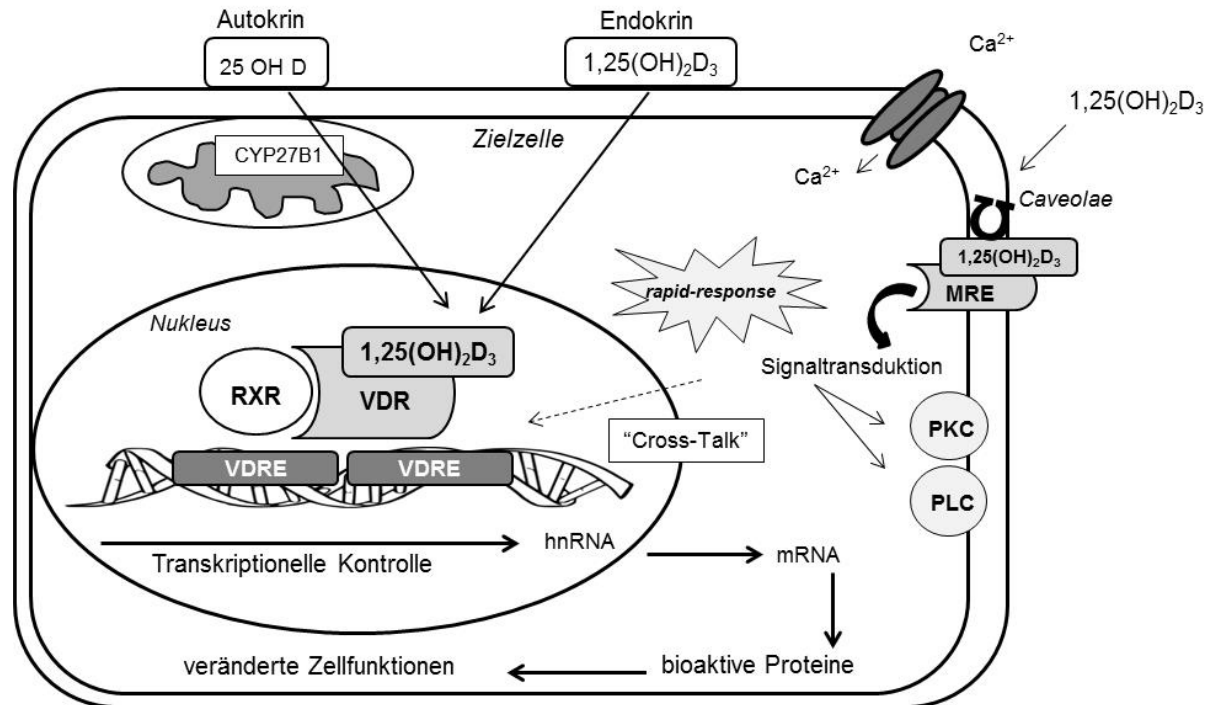


Abb. 2-5. Genomische- und nicht-genomische Funktionen von Vitamin D (autokrin/endokrin). Vermittelt werden diese zum einen über die Bindung des $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Liganden-VDR-RXR Heterokomplex an Vitamin D-Response Elements (VDRE) in der Promoterregion von Zielgenen. Zum anderen werden durch die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Bindung an ein membrangebundenes Erkennungselement (MRE) – mit Caveolae assoziiert – second messenger Systeme wie z.B. Proteinkinase C (PKC) oder Phospholipase C (PLC) aktiviert. „Cross-Talk“ bezeichnet durch nicht-genomische Signale vermittelte Effekte auf die Genexpression, hnRNA (heterogeneous nuclear RNA oder prä-mRNA). Modifiziert nach Haussler et al. 2012.

Zusammenspiel von Vitamin D, PTH und Calcium

Das endokrin wirksame Vitamin D ist Teil eines komplexen, streng regulierten Systems. Die im Folgenden näher beschriebenen Effekte auf die Calcium- und Phosphathomöostase stehen unter strenger Kontrolle der Nebenschilddrüsenhormone PTH und Calcitonin sowie unter der Kontrolle von FGF23. Eine niedrige Calciumkonzentration im Blut stimuliert die Ausschüttung von PTH, das in der Niere die Phosphatrückresorption hemmt und die Calciumrückresorption fördert. PTH wirkt direkt auf die renale 1-alpha-Hydroxylase und stimuliert damit die Produktion von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ aus 25 OH D. Zusammen mit PTH fördert $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ die Mobilisierung von Calcium und Phosphat aus dem Knochen sowie die Calcium-Rückresorption im Darm (DeLuca 2004; **Abb. 2-4**). Insgesamt steigt damit die Calciumkonzentration im Blut an. Eine Reduktion der Calciumkonzentration wiederum erfolgt durch die Ausschüttung von

Calcitonin aus den Nebenschilddrüsen, das die Calcium- und Phosphatmobilisation aus dem Knochen inhibiert.

Die PTH-Produktion in den Nebenschilddrüsen kann durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sowohl indirekt über einen hohen Calciumspiegel im Blut, als auch direkt über eine hohe $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentration gehemmt werden. Die Beziehung zwischen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und den Nebenschilddrüsen ist also wechselseitig (DeLuca 2004). Sind die Nebenschilddrüsen maximal stimuliert, wie z.B. bei einem Vitamin D-Mangel, kommt es zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT), der wiederum zu einer verstärkten Demineralisation des Knochens führt und das Risiko für Rachitis oder Osteomalazie erhöht. Daher ist ein optimaler Vitamin D-Status besonders wichtig für eine gesunde Knochenmineralisation (Bischoff-Ferrari et al. 2006).

2.2.2 Klassische Zielorgane

Das endokrine Vitamin D-System besteht aus den Interaktionen zwischen Darm, Niere, Knochen und Nebenschilddrüsen mit der Hauptfunktion, die Calcium- und Phosphathomöostase aufrecht zu erhalten und die Knochenmineralisation zu gewährleisten (Dusso et al. 2005).

Das $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ist in der Lage, die intestinale Calciumabsorption von 10 - 15% auf bis zu 40% zu erhöhen, die Phosphatabsorption kann auf bis zu 80% gesteigert werden (Holick 2007; DeLuca 2004). Diese hochpotente Wirkung wird über den VDR-RXR-Komplex vermittelt, der die Expression des epithelialen Calcium-Kanals TRPV6 sowie des Calcium-bindenden-Proteins Calbindin (CaBP) im Darm anregt. Einer der wichtigsten Effekte des $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in der Niere ist neben der renalen Calcium- und Phosphat Rückresorption die strenge Kontrolle der eigenen Synthese, die über die Hemmung der 1-alpha-Hydroxylase und die Stimulation der 24,25-Hydroxylase erfolgt (Dusso et al. 2005).

Im Knochen beeinflusst $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sowohl die Funktion von Osteoklasten als auch von Osteoblasten – vermutlich über unterschiedliche Mechanismen – um das Gleichgewicht zwischen Knochenabbau und -aufbau aufrecht zu erhalten. Über die Interaktion mit dem VDR der Osteoblasten stimuliert $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ die Ausreifung der knochensubstanzabbauenden Osteoklasten. *In vitro* Studien zeigen, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ vermutlich das Zusammenspiel zwischen dem *receptor activator of nuclear factor kappa B ligand* (RANKL) – der auf der Zelloberfläche von Osteoblasten zu finden ist – mit seinem zugehörigen Rezeptor RANK – der von Osteoklasten-Vorläuferzellen exprimiert wird – beeinflusst. Bindet der Ligand an seinen Rezeptor, erfolgt die Ausreifung der Vorläuferzellen zu reifen Osteoklasten (Dusso et al. 2005). RANKL kann außerdem an den löslichen Rezeptor Osteoprotegerin (OPG) binden, der auch von den Osteoblasten gebildet wird, bleibt dann allerdings inaktiv. Es wird angenommen, dass der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -VDR-Komplex im Osteoblasten die Bildung von RANKL stimuliert und die von OPG unterdrückt und damit die Knochenresorption durch die Freisetzung

von Calcium und Phosphat in die Zirkulation fördert. Andererseits scheint $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in den Osteoblasten die Produktion von Osteocalcin zu stimulieren, das den Calcium-Einbau in den Knochen fördert (Holick 2007; Kim et al. 2006).

Grundsätzlich festzuhalten ist, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ bzw. das Vitamin D-Hormon eine wichtige Rolle in der Knochenmineral-Homöostase spielt und damit maßgeblich an der Aufrechterhaltung einer gesunden Knochenphysiologie beteiligt ist.

2.2.3 Nicht-klassische Zielorgane

Wie oben beschrieben wird $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ hauptsächlich in der Niere gebildet und erfüllt vornehmlich endokrine Funktionen. Aber auch extra-renale Gewebe und Zellen, wie z.B. die β -Zellen des Pankreas, glatte Gefäßmuskelzellen, Plazenta-Dezidua-Zellen, Keratinozyten der Haut, Zellen der Nebenschilddrüse sowie Monozyten exprimieren nicht nur den VDR sondern weisen auch 1-alpha-Hydroxylase-Aktivität auf (Hewison et al. 2004; Adams und Hewison 2012). Das extra-renal produzierte $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ agiert dabei sehr wahrscheinlich als parakrines/ autokrines lokal-wirksames Hormon und könnte vor allem zellspezifische Funktionen übernehmen, wie z.B. Reduktion der Renin-Synthese, Erhöhung der Insulinproduktion sowie Immun-Modulation, die im Folgenden erläutert werden (Dusso et al. 2005).

In Bezug auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wird angenommen, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ über die Unterdrückung der Renin-Synthese modulierende Effekte auf den Blutdruck haben könnte (Dusso et al. 2005). Assoziationsstudien bei Tieren lassen auf einen Zusammenhang zwischen einem niedrigen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Spiegel und einem erhöhten Blutdruck bzw. einer erhöhten Renin-Aktivität schließen; $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ spielt vermutlich als negativer endokriner Regulator der Renin-Genexpression eine Rolle (Li 2003). Bezüglich der Insulin-Sekretion konnte bei Mäusen gezeigt werden, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ die Calbindin-Expression in den β -Zellen des Pankreas über den VDR-RXR-Komplex vermittelt und damit den Calcium-Influx in die Zellen zu steuern scheint (Chertow et al. 1983; Christakos und Liu 2004). Diese Beobachtung ist beispielhaft für die vermutete autokrine Insulinkontrolle von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, die von einigen Autoren aufgrund der nachgewiesenen 1-alpha-Hydroxylase-Aktivität in den β -Zellen des Pankreas angenommen wird (Schwartz et al. 2004).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ wird ferner eine modulierende Rolle bei Immunfunktionen zugesprochen (Ooi et al. 2011; Mahon et al. 2003). In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ offensichtlich die T_H1/T_H17 -vermittelte Immunantwort abschwächt bzw. die Sekretion proinflammatorischer Cytokine inhibiert (Daniel et al. 2008; Bikle 2011).

Es wird angenommen, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ aufgrund dieser Funktion insbesondere während der Schwangerschaft von Bedeutung ist. Die vermuteten modulierenden Funktionen könnten die korrekte Implantierung der fetalen Zellen in der Plazenta unterstützen und das Risiko einer Abstoßung vermindern (Shin et al. 2010). Insgesamt deuten die beobachteten immuno-

logischen Funktionen von Vitamin D darauf hin, dass die Aktivität der extra-renalen 1-alpha-Hydroxylase durch lokale Faktoren – wie z.B. Cytokine und Wachstumsfaktoren – beeinflusst wird, abgestimmt auf zellspezifische Bedürfnisse. Die genauen Mechanismen sind allerdings noch nicht eindeutig geklärt. Die immunologischen Effekte wurden bisher hauptsächlich bei *in vitro* Studien beobachtet. Ergebnisse aus Humanstudien sind derzeit noch relativ kontrovers (Dixon et al. 2012; Yamshchikov et al. 2010).

Der Nachweis des VDR sowie der 1-alpha-Hydroxylase in einer Vielzahl von Zellen und Geweben des menschlichen Körpers lässt vermuten, dass lokal produziertes $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ wichtige Funktionen bei der Kontrolle von Zellproliferation und -differenzierung übernimmt.

2.2.4 Vitamin D-Metabolismus in der Schwangerschaft

Eine Schwangerschaft geht mit einer Vielzahl physiologischer Veränderungen einher, die zur gesunden Entwicklung des Fetus notwendig sind und u.a. auch den Vitamin D-Metabolismus betreffen.

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) der Niere erhöht sich im Schwangerschaftsverlauf auf 50 - 80% der Werte nicht-schwangerer Frauen. Dieser Anstieg ist mit erhöhten Calciumverlusten assoziiert (Dunlop 1981; Cross et al. 1995). Für die Mineralisation des fetalen Skeletts müssen insgesamt 25 - 30 g Calcium zur Verfügung gestellt werden, das über die Plazenta zum Fetus transportiert wird. Davon finden 80% während des zweiten bis dritten Trimesters der Schwangerschaft statt (Kovacs 2001). Gleichzeitig mit der bereits in den ersten Schwangerschaftswochen beginnenden Zunahme der GFR verdoppelt sich auch die Konzentration des im Blut der Schwangeren zirkulierenden $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; dies führt zu einer gesteigerten intestinalen Calciumabsorption sowie einer erhöhten renalen Calciumreabsorption zur Kompensation der Calciumverluste (Zittermann 2015). In einer Metaanalyse beschreibt Papapetrou 2010, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ im Schwangerschaftsverlauf auf das doppelte der Werte nicht-schwangerer Frauen ansteigt. Dieser Anstieg könnte mit verminderten 25 OH D-Werten einhergehen, was bisher allerdings nur in Tierstudien gezeigt wurde und auf einen erhöhten Substratbedarf aufgrund der gesteigerten $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Synthese zurückzuführen ist (Vieth et al. 1987). Weiterhin wird vermutet, dass Dezidua und Plazenta aufgrund ihrer CYP27B1-Aktivität ebenfalls einen Beitrag zum Anstieg der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentration im Schwangerschaftsverlauf leisten (Shin et al. 2010; Weisman et al. 1979).

Der sich entwickelnde Fetus ist nicht nur von den über die Plazenta transportierten Nährstoffen und Mineralstoffen wie z.B. Calcium abhängig, sondern auch vom 25 OH D-Status der Mutter. Ferner ist mittlerweile bekannt, dass zwischen dem mütterlichen und fetalen 25 OH D-Spiegel eine starke Korrelation besteht (Bennett et al. 2013; Dror et al. 2012; Camargo et al. 2011; Thomas et al. 2011). In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass 25 OH D plazentagängig ist und ohne Umwandlung diese passieren kann. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ wird dagegen

nicht über die Plazenta zum Fetus transportiert (Haddow et al. 2011). Folglich ist die Synthese des aktiven Vitamin D in der fetalen Niere ausschließlich vom mütterlichen 25 OH D-Angebot abhängig (Adams und Hewison 2012).

Als ein weiterer Faktor im Zusammenhang mit den erhöhten $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentrationen während der Schwangerschaft wird das PTH-related Protein (PTHrP) diskutiert, das u.a. in der Plazenta exprimiert wird (Philbrick et al. 1996). Zusammen mit den Hormonen Prolactin, Estradiol und dem humanen-Plazentalactogen, die ebenfalls die 1-alpha-Hydroxylase-Aktivität beeinflussen, spielt das PTHrP wahrscheinlich als calciotropes Hormon eine Rolle im fetalen Wachstum und könnte indirekt an der Unterdrückung der PTH-Funktionen beteiligt sein (Curtis et al. 2000; Moseley und Gillespie 1995; Kovacs et al. 1997).

Insgesamt scheint der bekannte Feedback-Regulationsmechanismus zwischen PTH und $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ während der Schwangerschaft zugunsten eines erhöhten Calcium-Umsatzes abgekoppelt zu sein, da der Anstieg der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentration während der Schwangerschaft offenbar unabhängig von PTH erfolgt, dessen Spiegel zur gleichen Zeit zu sinken beginnt (Kovacs 2001).

Rolle der Plazenta im Vitamin D-Metabolismus

Um die korrekte Einnistung und ein normales Wachstum des Fetus in der Plazenta zu ermöglichen muss eine gewisse Toleranz gegenüber dieser „fremden“ Zellen bestehen. Während der Schwangerschaft kommt es daher zu einer Suppression der Immunfunktionen, um eine Abstoßung zu verhindern (Poole und Claman 2004). Dies soll anhand der spezifischen Konstitution der Plazenta im Folgenden verdeutlicht werden.

Die menschliche Plazenta besteht zum einen aus einem maternalen Teil, der Dezidua und den Spiralarterien des Uterus, und zum anderen aus einem fetalen Teil, dem Trophoblasten und den Villi (Evans et al. 2004; **Abb. 2-6**). Für beide Zelltypen konnte sowohl CYP27B1-Aktivität als auch der VDR nachgewiesen werden (Adams und Hewison 2012; Shin et al. 2010). Zudem wurde beobachtet, dass die Expression der 1-alpha-Hydroxylase als auch des VDR mit der Erhöhung der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentration während der Schwangerschaft zunimmt (Ma et al. 2012). Die oben beschriebenen anti-inflammatorischen und immunmodulierenden Funktionen von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ konnten auch in den Zellen der Dezidua beobachtet werden. Die Erhöhung regulatorischer T-Zellen könnte hier eine besondere Rolle bei der Ausbildung der Toleranz gegenüber der fetalen Zellen spielen (Leber et al. 2010; Piccinni et al. 2000; Zehnder et al. 2002). Allerdings ist der Zusammenhang zwischen Vitamin D und regulatorischen T-Zellen noch nicht eindeutig geklärt. Auch die weiblichen Sexualhormone wie z.B. Progesteron und Östrogen könnten zusätzliche Faktoren sein, die bei einer Immunsuppression während der Schwangerschaft eine Rolle spielen (Poole und Claman 2004).

Die immunmodulatorischen Veränderungen während der Schwangerschaft sind vermutlich primär von lokaler Bedeutung und scheinen insbesondere auf feto-maternaler Ebene eine Rolle zu spielen. Eine gesunde Schwangere ist nicht vermehrt Infekt anfällig und ihr Immunsystem zeigt normale Abwehrreaktionen (Poole und Claman 2004).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ hat wahrscheinlich hauptsächlich regulierende Effekte auf die Immunfunktion. Es ist davon auszugehen, dass es die Aktivität des adaptierten Immunsystems abschwächen und die des angeborenen Immunsystems erhöhen kann (Shin et al. 2010; Mora et al. 2008). Während der Schwangerschaft reduziert es vermutlich die Konzentration $\text{T}_\text{H}1$ -vermittelter Cytokine und wirkt stimulierend auf die $\text{T}_\text{H}2$ -vermittelte Zytokin-Konzentration. Dies könnte die Basis für eine korrekte Implantierung der fetalen Zellen und einen gesunden Schwangerschaftsverlauf sein.

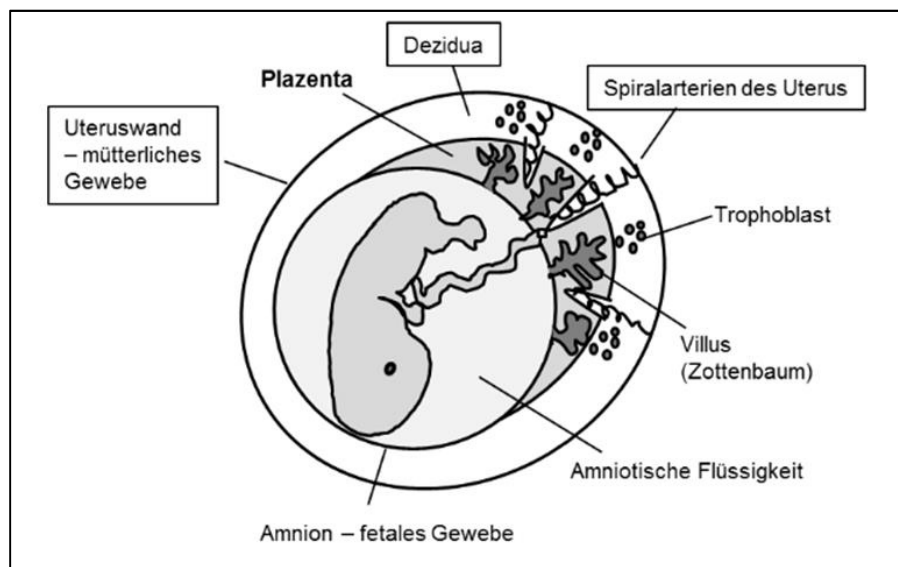


Abb. 2-6. Schematische Darstellung Plazenta - Dezidua und Trophoblast.
Modifiziert nach Le Bouteiller et al. 2006.

2.3 Vitamin D-Insuffizienz in der Schwangerschaft

Eine unzureichende Vitamin D-Versorgung ist ein weltweit verbreitetes Public-Health-Problem. Eindeutige Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien, welche die vermuteten negativen gesundheitlichen Konsequenzen einer Vitamin D-Unterversorgung für die Schwangere und den Fetus bzw. das Neugeborene zeigt, fehlt bisher. Definiert wird eine Vitamin D-Insuffizienz nach IOM 2011 und D-A-CH 2012 ab 25 OH D -Konzentrationen von $< 20 \text{ ng/mL}$, siehe auch Kapitel 2.4. Im Folgenden werden die Prävalenz sowie anhand der aktuellen Literatur die vermuteten gesundheitlichen Risiken einer Vitamin D-Insuffizienz erläutert.

Prävalenz der Vitamin D-Insuffizienz

Die weltweite Prävalenz für einen unzureichenden Vitamin D-Status während der Schwangerschaft liegt zwischen 7 - 100%, abhängig von der Beurteilung der 25 OH D-Konzentration im Blut bzw. von den dazu verwendeten Grenzwerten, dem Breitengrad, der Jahreszeit, der Sonnenlichtexposition und der Vitamin D-Aufnahme über angereicherte Lebensmittel oder Supplemente (Hosseini-Nezhad und Holick 2013). In **Tab. 2-1** ist die Prävalenz einer Vitamin D-Insuffizienz bei Schwangeren und Erwachsenen – definiert als 25 OH D-Konzentration < 20 ng/mL – nach Ländern zusammengefasst. Da in einigen Studien bestimmte Risikogruppen für niedrige 25 OH D-Spiegel berücksichtigt wurden, z.B. sich verschleiernde Frauen, schwanken die Angaben relativ stark. Für Deutschland zeigen repräsentative Untersuchungen der Gesamtbevölkerung, dass 57% der Erwachsenen 25 OH D-Werte von ≤ 20 ng/mL aufweisen (Hintzpeter et al. 2008). Repräsentative Daten zum Vitamin D-Status von schwangeren Frauen gibt es in Deutschland keine. Die in **Tab. 2-1** aufgeführten Angaben stammen sowohl aus der LiNA-Studie in Leipzig (Weisse et al. 2013), als auch aus der Querschnittstudie in Gießen (Wuertz et al. 2013). Die Gießener-Studie ist Teil der vorliegenden Arbeit und zeigte, dass 77% der Schwangeren 25 OH D-Werte von ≤ 20 ng/mL hatten. Für die USA sowie für Australien und Neuseeland liegen repräsentative Daten für Schwangere vor (Looker et al. 2011; Bowyer et al. 2009).

Tab. 2-1. Prävalenz des Vitamin D-Mangels bei Schwangeren und Erwachsenen weltweit.
Modifiziert nach Palacios und Gonzalez 2014.

	% 25 OH D < 20 ng/mL		Referenz
	Schwangere	Erwachsene	
Deutschland	44 - 77*	58	Weisse et al. 2013; Wuertz et al. 2013; Hintzpeter et al. 2008
Niederlande	44 - 84	-	van der Meer et al. 2006
Großbritannien	35 - 75	15 - 47	Holmes et al. 2009 Crozier et al. 2012
USA	28 - 30	21 - 73	Looker et al. 2011
Australien, Neuseeland	48	32	Bowyer et al. 2009; Perampalam et al. 2011

Gesundheitliche Risiken der Schwangeren

Bisher gibt es keine klare Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen einem unzureichenden Vitamin D-Status und dem Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen. Allerdings weisen die Ergebnisse aus Beobachtungsstudien darauf hin, dass ein niedriger 25 OH D-Spiegel das Risiko für eine Präeklampsie, einen Gestationsdiabetes sowie eine bakterielle

Vaginose erhöht und bei den Nachkommen häufiger eine für das Gestationsalter zu geringe Geburtsgröße sowie Erkrankungen des Respirationstraktes auftreten können (Baker et al. 2010; Hensel et al. 2011; Mahon et al. 2010; Camargo et al. 2011; **Abb. 2-7**).

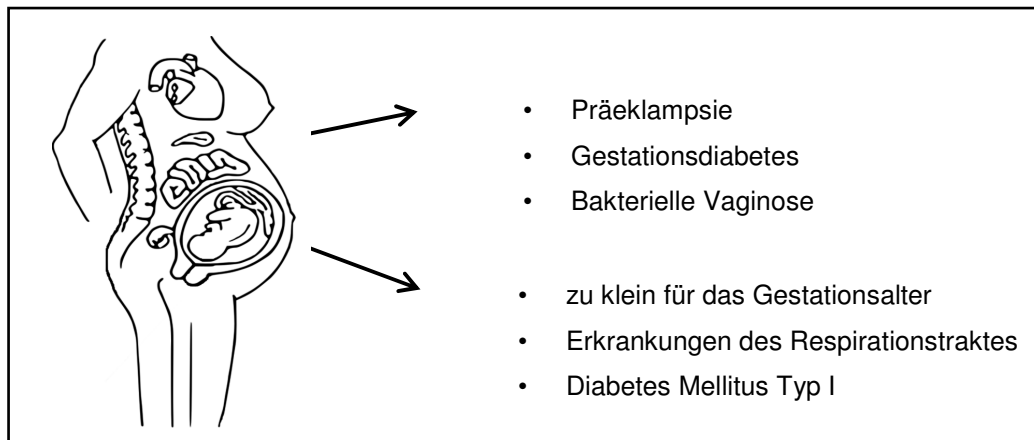


Abb. 2-7. Mögliche Risiken einer unzureichenden Vitamin D-Versorgung während der Schwangerschaft.

In einer 2013 erschienenen Metaanalyse von Aghajafari et al. wurden die Ergebnisse aus 31 Beobachtungsstudien zusammengefasst und ein gepooltes sowie ein adjustiertes Odds Ratio (pOR; aOR) berechnet. Die Autoren schlussfolgerten, dass ein mütterlicher 25 OH D-Wert unterhalb von 30 ng/mL mit dem Auftreten folgender Schwangerschaftskomplikationen assoziiert ist: Präeklampsie (pOR 1,8; 95% KI 1,3 - 2,6), Gestationsdiabetes (pOR: 1,5; 95% KI 1,2 - 1,9) und bakterielle Vaginose (aOR 2,9; 95% KI 1,1 - 7,3). Zudem hatten diese Frauen im Vergleich zu Frauen mit 25 OH D-Werten über 30 ng/mL häufiger Neugeborene mit einem niedrigen Geburtsgewicht. Ein mütterlicher 25 OH D-Wert von < 15 ng/mL war mit einem doppelt so hohen Risiko assoziiert, dass das Neugeborene eine für das Geburtsgewicht zu kleine Geburtsgröße aufweist (pOR 1,9; 95% KI 1,5 - 2,3). Diese Ergebnisse konnten in einer Metaanalyse von Wei et al. 2013 bestätigt werden.

Im Folgenden wird eine Auswahl aktueller Beobachtungs- und Interventionsstudien vorgestellt, welche sich mit den genannten gesundheitlichen Folgen eines niedrigen Vitamin D-Status während der Schwangerschaft beschäftigen. Die Auswahl erfolgte aufgrund der Qualität des Studiendesigns bzw. der Größe des Studienkollektivs.

Präeklampsie

Präeklampsie ist eine Multi-System Erkrankung, die 3 - 8% der Schwangerschaften in der westlichen Welt mit stetig zunehmender Prävalenz beeinträchtigt (Duley 2009). In einer populationsbasierten Studie machten Ananth et al. 2013 deutlich, dass die Häufigkeit einer schweren, früh-einsetzenden Präeklampsie in den USA zwischen 1980 und 2010 von 2,5 auf 3,2% angestiegen ist.

Die Erkrankung tritt spezifisch in der Schwangerschaft auf, nur selten wurde sie auch im Wochenbett beobachtet. Charakteristische Leitsymptome der Präeklampsie sind Hypertonie und Proteinurie, die nach der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) auftreten (015/018-S-1-Leitlinie 2013). Für die Diagnose einer schweren Präeklampsie muss nach S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2013, mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein: Blutdruck $\geq 160/110$ mmHg, Nierenfunktionseinschränkung, Leberbeteiligung, Lungenödem, hämatologische Störungen, neurologische Symptome oder fetale Wachstumsretardierung. Es wird zudem zwischen einer früh einsetzenden (early-onset, Manifestation vor der 34. SSW) und spät einsetzenden Präeklampsie (late-onset, Manifestation nach der 34. SSW) mit vermutlich unterschiedlicher Ätiologie differenziert (James et al. 2010; Raymond und Peterson 2011). Die zu Grunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen der Präeklampsie sind noch nicht hinreichend geklärt. Neben Umwelteinflüssen wurde bei betroffenen Frauen häufig eine gestörte Trophoblasteninvasion (Plazentierung), eine eingeschränkte Vaskularisierung der Plazenta sowie eine endotheliale Dysfunktion beobachtet. Zudem scheint häufiger ein pro-inflammatorischer Status mit erhöhter Konzentration pro-inflammatorischer Cytokine wie z.B. IL-6, TNF- α und NF- κ B vorzuliegen (James et al. 2010; Le Bouteiller und Tabiasco 2006; Sibai 2003). Obwohl es bisher keine Studien zu kausalen Zusammenhängen gibt, wird vermutet, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ auf Grund seiner immun-suppressiven und blutdruck-modulierenden Funktion bei der Pathogenese der Präeklampsie eine Rolle spielen könnte (Díaz et al. 2009; Tomaschitz et al. 2010).

Diese Vermutungen gehen zum einen auf *in vitro* Studien zurück, zum anderen konnte in Assoziationsstudien mit schwangeren Frauen ein Zusammenhang zwischen dem 25 OH D-Status und dem Auftreten einer Präeklampsie gezeigt werden. In **Tab. 2-2** ist eine Auswahl aktueller Humanstudien aufgeführt.

Insgesamt ist die Studienlage zu Vitamin D und Präeklampsie noch uneinheitlich. Die anfangs erwähnten Metaanalysen von Aghajafari et al. 2013 und Wei et al. 2013 konnten zwar eine signifikante Assoziation zwischen einer Vitamin D-Insuffizienz und dem Präeklampsie-Risiko zeigen. Unterschiedliche Zeitpunkte der 25 OH D-Bestimmung während der Schwangerschaft sowie eine fehlende Differenzierung zwischen der früh und spät einsetzenden Präeklampsie als primäres Outcome erschweren allerdings die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse.

Tab. 2-2. Literaturübersicht – Vitamin D-Status und Präeklampsie.

Autor	Design und Fragestellung	Zeitpunkt Blutabnahme	25 OH D Assay	n	Assoziation zu 25 OH D	Ergebnisse
Baker et al. 2010 USA	eingebettete Fall-Kontrollstudie	15. - 20. SSW	LC-MS/MS	51 Fälle 204 Kontrollen	ja	Median 25 OH D in Fällen vs. Kontrollen: 30,0 vs. 39,2 ng/mL; 25 OH D < 20 ng/mL nach 20 SSW war mit 4-5fach höheren Risiko für schwere Präeklampsie assoziiert (OR 3,6; 95% KI 1,5 - 8,7; aOR 5,4; 95% KI 2,0-14,5)
Bodnar et al. 2014 USA	Fall-Kohortenstudie	< 26. SSW	LC-MS/MS	560 milde 157 schwere Präeklampsie 2986 Kontrollen	(ja)	25 OH D > 20 - 30 ng/mL mit Reduktion des AR und RR für Präeklampsie sowie für milde Präeklampsie im Vergleich zu 25 OH D < 12 ng/mL assoziiert; nach Kontrolle für Konfounder keine Assoziation mehr; Risiko nur für schwere Präeklampsie bei 25 OH D > 20 ng/mL um 40% reduziert
Bodnar et al. 2007a USA	eingebettete Fall-Kontrollstudie	< 22. SSW Entbindung	ELISA (IDS)	55 Fälle 219 Kontrollen	ja	25 OH D-MW Fälle vs. Kontrollen, < 22. SSW: 18,2 vs. 21,2 ng/mL, bei Entbindung: 21,8 vs. 25,9 ng/mL; 25 OH D < 15 ng/mL < 22. SSW mit 5fach höheren Risiko für Präeklampsie assoziiert (aOR 5,0; 95% KI 1,7 - 14,1); 25 OH D im Nabelschnurblut war niedriger bei Neugeborenen mit Präeklampsie-Müttern vs. Kontrollen
Haugen et al. 2009 Norwegen	Vitamin D-Aufnahme (Fragebögen)	15., 22. und 30. SSW	-	23.423	ja	Frauen, die Vitamin D einnahmen (15-20 µg/Tag), hatten ein 27% geringeres Risiko für eine Präeklampsie im Vergleich zu keiner Supplementeinnahme (aOR 0,7; 95% KI 0,6 - 0,9); keine Differenzierung zwischen n-3 Fettsäuren und Vitamin D
Powe et al. 2010 USA	eingebettete Fall-Kontrollstudie	11. SSW	LC-MS/MS	39 Fälle 131 Kontrollen	nein	keine Assoziation zwischen 25 OH D im 1. Trimester und Blutdruck oder dem Risiko für Präeklampsie; kein Unterschied im 25 OH D-Spiegel zwischen Fällen und Kontrollen: 27,4 vs. 28,8 ng/mL
Robinson et al. 2013 USA	Fall-Kontrollstudie	12. SSW	RIA	40 Fälle 40 Kontrollen	ja	sowohl die Konzentration von PIGF als auch von 25 OH D war mit Diagnose einer EOSPE assoziiert (aOR 0,03; 95% KI: 0,01 - 0,24; aOR 0,14; 95% KI 0,05 - 0,36); adjustiert für Alter, BMI, Gestationsdauer
Scholl et al. 2013 USA	Prospektive Assoziationsstudie	13. SSW	HPLC	1141	ja	25 OH D < 20 ng/mL und iPTH > 62 pg/mL mit erhöhtem Risiko für Präeklampsie in der Frühschwangerschaft assoziiert (OR 2,9; 95% KI 1,3 - 6,4); 6,3% der Frauen mit 25 OH D < 20 ng/mL entwickelten einen sHPT und 6% eine Präeklampsie; sHPT war mit Präeklampsie assoziiert
Ullah et al. 2013 Bangladesch	Fall-Kontrollstudie	> 20. SSW	ECLIA	33; 79 Fälle 76 Kontrollen	ja	25 OH D < 30 ng/mL war mit 3,9-5fach höheren Risiko für Präeklampsie bzw. Ek-lampsie assoziiert, adjustiert für BMI und Alter (aOR 3,9; 95% KI: 1,2 - 12,9; aOR 5,1; 95% KI 2,0 - 13,4)
Wei et al. 2012 Kanada	prospektive Kohortenstudie	12. -18. SSW und 24. - 26. SSW	CLIA	32 Fälle 665 Kontrollen	ja 24. - 26. SSW	25 OH D-MW zwischen 24. - 26. SSW bei Fällen vs. Kontrollen: 19,6 vs. 22,8 ng/mL (aOR 3,2; 95% KI 1,4 - 7,7); 25 OH D < 20 ng/mL in 24. - 26. SSW mit erhöhtem Risiko für Präeklampsie assoziiert; zwischen 12. -18. SSW keine Assoziation mehr
Wetta et al. 2014 USA	eingebettete Fall-Kontrollstudie	15. -21. SSW	LC-MS/MS	89; 90 Fälle 177 Kontrollen	nein	nach Kontrolle hinsichtlich potenzieller Konfounder keine Assoziation zwischen 25 OH D < 30 oder < 15 ng/mL und Präeklampsie oder SPTB (< 37. SSW); 25 OH D unterschied sich nicht zwischen den Gruppen (27,4 vs. 28,8 vs. 28,8 ng/mL)

MW Mittelwert; AR absolutes Risiko; RR relatives Risiko; PIGF Placenta Wachstumsfaktor; EOSPE frühe schwere Präeklampsie; NS Nabelschnurblut; SSW Schwangerschaftswoche; SPTB spontane Frühgeburt

Gestationsdiabetes mellitus

Nach Kleinwechter et al. 2012 ist ein Gestationsdiabetes mellitus (GDM) definiert als „eine Glukosetoleranzstörung, die erstmals in der Schwangerschaft mit einem 75 g oralen Glukosetoleranztest (oGTT) unter standardisierten Bedingungen und qualitätsgesicherter Glukosemessung aus venösem Plasma diagnostiziert wird“. Gemäß der deutschen Perinatalstatistik von 2010 bis 2011 ist die Prävalenz eines GDM von 3,7 auf 4,4% angestiegen. Für die USA wird die Prävalenz auf bis zu 14% aller Schwangerschaften geschätzt, mit ansteigender Tendenz (Jovanovic und Pettitt 2001; Ferrara et al. 2004).

Eine Insulinresistenz während der Schwangerschaft kann laut Kleinwechter et al. 2012 als ein physiologischer Zustand bezeichnet werden, um die Versorgung des Fetus mit Glukose sicherzustellen. Frauen, die diesen Zustand nicht ausreichend kompensieren können, z.B. mit einer erhöhten Insulinsekretion bzw. einer gesteigerten β -Zell-Antwort, entwickeln häufiger einen GDM (Xiang et al. 1999; Jovanovic und Pettitt 2001). Bekannte Risikofaktoren für einen GDM sind präkonzeptioneller BMI über 30 kg/m², Alter über 45 Jahre, körperliche Inaktivität sowie familiäre Vorbelastung.

Auf Grundlage der Ergebnisse einer Studie von Coustan et al. 2010 hat die Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2011 eine S3-Leitlinie für Screening und Diagnose eines GDM herausgegeben. Coustan et al. 2010 untersuchten in einer multizentrischen Studie mit über 25.000 Schwangeren den Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und Schwangerschaftskomplikationen (HAPO-Studie). Seit 2012 ist das GDM-Screening Teil der gesetzlich verbindlichen Mutterschaftsrichtlinie in Deutschland (Kleinwechter et al. 2012).

Wird ein GDM nicht behandelt, ist das Risiko für die folgenden Schwangerschaftskomplikationen erhöht: Infektion, Frühgeburt, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie sowie Präeklampsie (Metzger 2008). Langfristig können nach der Schwangerschaft häufiger Diabetes mellitus Typ 2 und Hypertonie auftreten, für das Neugeborene besteht zudem ein erhöhtes Risiko für Makrosomie und Adipositas sowie ebenfalls für Diabetes mellitus Typ 2 (Kleinwechter et al. 2012). Im Zuge der Aufklärung der Pathogenese des GDM wird immer häufiger auch ein Vitamin D-Mangel als möglicher Einflussfaktor diskutiert (Burris et al. 2012b). Für 1,25(OH)₂D₃ konnte bei Nicht-Schwangeren eine regulierende Funktion auf die Insulinsekretion der β -Zellen des Pankreas gezeigt werden, zudem scheint das Vitamin D-Hormon eine unterstützende Rolle bei der Aufrechterhaltung einer normalen Glukoseplasmakonzentration zu spielen (Chiu et al. 2004).

Es gibt eine Vielzahl von Studien, die eine Assoziation zwischen einem niedrigen 25 OH D-Status und einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines GDM zeigen; einige dieser Studien sind in **Tab. 2-3** zusammengefasst. Allerdings konnte bisher die Ursache-Wirkungs-Beziehung noch nicht geklärt werden. In der erwähnten Metaanalysen von Aghajafari et al.

2013 und Wei et al. 2013 berichten die Autoren zwar von einem signifikanten Zusammenhang zwischen Vitamin D-Insuffizienz und GDM, es werden allerdings hauptsächlich Beobachtungsstudien berücksichtigt. Zudem ist die Vergleichbarkeit der Studien durch die häufig sehr heterogene Methodik relativ schwierig. Dies ist insbesondere bei der Beurteilung von 25 OH D problematisch, da häufig unterschiedliche Grenzwerte verwendet werden. Wie für Präeklampsie scheint auch für GDM der Zeitpunkt der 25 OH D-Bestimmung im Blut eine Rolle zu spielen. Studien, bei denen die 25 OH D-Konzentration in der Frühschwangerschaft untersucht wurde, konnten häufig keinen Zusammenhang zum GDM-Risiko feststellen.

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die statistische Berücksichtigung einer Adipositas der Schwangeren, die als eigenständiger Risikofaktor für eine Vitamin D-Insuffizienz gilt und die Assoziation zwischen 25 OH D und GDM beeinflussen kann.

Zur Beurteilung der Ergebnisse in der Literatur kommt erschwerend hinzu, dass häufig die Fallzahl sehr verschieden ist. Zudem wird derzeit PTH als ein weiterer Einflussfaktor auf die Glukosetoleranz während der Schwangerschaft diskutiert, das ebenfalls wie Vitamin D einen regulierenden Effekt auf die Insulinsekretion der β -Zellen haben könnte (Fadda et al. 1990). Hierzu gibt es bisher allerdings nur wenige Studien (Kramer et al. 2014).

Die Vermutung, dass Vitamin D einen Effekt auf die Entstehung eines GDM hat, basiert auf dem Nachweis des VDR in den β -Zellen des Pankreas. Mögliche Wirkmechanismen von Vitamin D sind:

- die Regulation der Insulinsekretion bzw. der β -Zellfunktion, insbesondere während der Schwangerschaft, einem Zustand mit erhöhter Insulinresistenz als Kompensationsmechanismus (Zeitziat et al. 2003; Bourslon et al. 1999),
- die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosekonzentration (Chiu et al. 2004),
- die Verbesserung der Insulinsensitivität in den Zielzellen (Asemi et al. 2013; Rudnicki und Molsted-Pedersen 1997; Talaei et al. 2013; Forouhi et al. 2012),
- der Schutz der β -Zellen vor einer überschießenden Immunantwort, direkt und indirekt über die Effekte von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ auf Immunzellen, wie z.B. Makrophagen, B- und T-Lymphozyten (Sung et al. 2012) sowie
- die Förderung der Sekretion entzündungshemmender Interleukine (Sterling et al. 2012).

Ein derzeit laufendes großes europäisches Vorhaben zur Prävention eines GDM ist das DA-LI-Projekt – Vitamin D and Lifestyle Intervention for Gestational Diabetes Prevention. In dieser multizentrischen Interventionsstudie werden u.a. der Effekt von 40 μg (1600 IE) Vitamin D pro Tag sowie Maßnahmen, die einen gesunden Lebensstil und eine gesunde Ernährung während der Schwangerschaft fördern sollen, auf die Entstehung von Übergewicht und GDM hin untersucht (Jelsma et al. 2013).

Tab. 2-3. Literaturübersicht – Vitamin D-Status und Gestationsdiabetes.

Autor	Design und Fragestellung	Zeitpunkt Blutabnahme	25 OH D Assay	n	Assoziation zu 25 OH D	Ergebnisse
Burris et al. 2012b USA	Geburtskohortenstudie Project ViVa	24. - 28. SSW	CLIA und RIA	68 Fälle 1087 Kontrollen	ja	25 OH D < 10 ng/mL mit 2,2fach höheren Risiko für GDM assoziiert (aOR 2,2; 95% KI 0,8 - 5,5); inverse Korrelation: 25 OH D und Glukosekonzentration nach 50g GCT
Cho et al. 2013 Korea	Fall-Kontrollstudie	Entbindung	ELISA	20 Fälle 40 Kontrollen	ja	85% der Fälle mit 25 OH D < 20 ng/mL erhöhte Produktion von CYP24A1 und mRNA Expression in plazentärem Gewebe bei GDM-Frauen (Hochregulation des CYP24A1 bei GDM vermutet)
Lacroix et al. 2014 Kanada	prospective Kohortenstudie	6. - 13. SSW 24. - 28. SSW	LC-MS/MS	54 Fälle 601 Kontrollen	ja	Fälle vs. Kontrollen: 23,0 vs. 25,2 ng/mL; niedriger 25 OH D-Spiegel im 1. Trimester mit erhöhtem Risiko für GDM assoziiert; adjustiert für Alter, Jahreszeit, u.a.
El Lithy et al. 2014 Ägypten	Querschnittstudie	24. - 28. SSW	-	80 GDM 80 Kontrollen	ja	inverse Assoziation zwischen 25 OH D und HbA1c (r -0,49) sowie nüchtern Plasmaglukose-Konzentration (r -0,39); 25 OH D-MW: 18,6 vs. 18,9 ng/mL
McManus et al. 2013 Kanada	Fall-Kontrollstudie Adipocytokine	31. SSW NS (venös vs. arteriell)	RIA	36 Fälle 37 Kontrollen	ja	GDM: signifikant niedrigere 25 OH D-, Adipocytokin-Spiegel, im Vergleich zu Kontroll-Frauen (31,0 vs. 37,3 ng/mL); GDM-Frauen brachten ihr Kind eine Woche früher zur Welt (38,2 vs. 39,5 SSW); 25 OH D bei GDM positiv mit IL-8, TNF- α und PAI-1 assoziiert
Parlea et al. 2012 Kanada	eingebettete Fall-Kontrollstudie	15. - 18. SSW	CLIA	116 Fälle 219 Kontrollen	ja	25 OH D-MW: Fälle vs. Kontrollen: 22,5 vs. 24,8 ng/mL 25 OH D < oberes Quartil (29,4 ng/mL) mit 2fach höherer Wahrscheinlichkeit für GDM assoziiert (aOR 2,2; 95% KI 1,2 - 4,1); adjustiert für Gestationsalter und Gewicht der Mutter
Schneuer et al. 2014 Australien	eingebettete Fall-Kontrollstudie	10. - 14. SSW	CLIA	376 GDM 223 PE 580 SGA 3714 Kontrollen	(ja)	Gesamt-Median 25 OH D: 22,6 ng/mL; 5., 95. Perzentile: 9,4; 37,1 ng/mL GDM: 20,9 ng/mL; Präeklampsie: 21,84 ng/mL; SGA: 22,1 ng/mL; Kontrollen: 22,8 ng/mL; nur vor Adjustierung war 25 OH D < 15 ng/mL mit erhöhtem Risiko für GDM assoziiert (OR 1,5; 95% KI 1,1 - 2,0); 25 OH D < 10 ng/mL mit erhöhtem Risiko für SGA < 10. Perzentile assoziiert (aOR 1,6; 95% KI 1,1 - 2,4)
Soheilykhah et al. 2010 Iran	Fall-Kontrollstudie	24. - 28. SSW	ELISA	54 GDM 39 IGT 111 Kontrollen	ja	25 OH D bei GDM: 9,6 ng/mL; IGT: 6,6 ng/mL; Kontrollen: 12,2 ng/mL; bei GDM war im Vergleich zu Kontrollen Risiko für 25 OH D < 15 ng/mL um das 2,7fache erhöht
Zhang et al. 2008 USA	eingebettete Fall-Kontrollstudie	16. SSW	-	57 Fälle 115 Kontrollen	ja	25 OH D-MW Fälle vs. Kontrollen: 24,2 ng/mL vs. 30,1 ng/mL; nach Kontrolle hinsichtlich Alter der Mutter, präkonzeptioneller BMI, ethnische Herkunft, familiäre Vorbelastung für Typ 2 Diabetes mellitus, war 25 OH D < 20 ng/mL mit 2,7fach höheren Risiko für GDM assoziiert (aOR 2,7; 95% KI 1,0 - 7,0); sank 25 OH D um 5 ng/mL, stieg das GDM-Risiko um das 1,3fache (aOR 1,3; 95% KI 1,1 - 1,6)
Zuhur et al. 2013 Türkei	Querschnittsstudie	24. - 28. SSW	CLIA	234 GDM 168 Kontrollen	(ja)	25 OH D GDM vs. Kontrollen: 12,3 vs. 14,4 ng/mL; nach Kovariaten-Kontrolle, war nur noch 25 OH D < 5 ng/mL mit GDM assoziiert; iPTH war höher bei GDM vs. Kontrollen (45,3 vs. 38,7 pg/mL)

SSW Schwangerschaftswoche; IGT verminderter Glukosetoleranz; MW Mittelwert; SGA zu klein für das Gestationsalter

Bakterielle Vaginose

Eine bakterielle Vaginose zeichnet sich durch eine stark veränderte Vaginalflora mit charakteristischer bakterieller Infektion aus. Es kommt zu einer Abnahme der Lactobazillen-Zahl und zu einer starken Überwucherung mit anaeroben, gram-negativen Bakterien. Diese Veränderung in der vaginalen Mikroflora tritt meist ohne Symptome auf (Fredricks et al. 2005).

Die bakterielle Vaginose stellt die Hauptursache einer veränderten Vaginalflora bei 10 - 30% der Frauen im gebärfähigen Alter dar und tritt bei 7 - 22% der Schwangeren auf (Koumans et al. 2007; Mendling et al. 2014; Desseauve et al. 2012). Durch die krankhaft veränderte Vaginalflora kommt es häufiger zu einer aufsteigenden Infektion. Damit steigt das Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung sowie eine vorzeitige Wehentätigkeit mit der Folge einer Frühgeburt. Zudem tritt häufiger Fieber während oder nach der Entbindung auf. Besonders gefährdet für eine bakterielle Vaginose sind Frauen nach einer Sectio caesarea (Hauth et al. 2003; Leitich et al. 2003; Fredricks et al. 2005; Nelson et al. 2014). In der S1-Leitlinie der DGGG zur bakteriellen Vaginose wird neben den Risikofaktoren, wie z.B. sexueller Übertragbarkeit und psychischer Stress auch ein Vitamin D-Mangel aufgeführt (015/028-S1-Leitlinie 2013; Mendling et al. 2014; Swidsinski et al. 2010; Nansel et al. 2006; Hensel et al. 2011).

Wie bereits in Kapitel 2.2.3 erwähnt, wird vermutet, dass Vitamin D modulierende Effekte auf die Immunantwort hat. Es gibt Hinweise für einen Zusammenhang zwischen einem Vitamin D-Mangel und dem Auftreten verschiedener Infektionserkrankungen wie z.B. Tuberkulose (Roth et al. 2008; Liu PT et al. 2006). Einige Autoren sind der Ansicht, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ über den VDR die Expression einer Vielzahl von Genen, wie z.B. des antimikrobiellen Peptids Cathelicidin, induziert (LL-37; Wang et al. 2004; Liu 2009). Die Ergebnisse aus *in vitro* Studien lassen die Schlussfolgerung zu, dass Monozyten in der Lage sind, über die Stimulation ihrer 1-alpha-Hydroxylase die Umwandlung von 25 OH D in $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zu induzieren und so möglicherweise die Produktion von LL-37 als Reaktion auf eine mikrobielle Infektion anzuregen (Wang et al. 2004; Liu et al. 2006). Es wird daher angenommen, dass Vitamin D die Immunantwort über lokale Mechanismen moduliert (Hansdottir et al. 2008).

Die Ergebnisse aktueller Humanstudien deuten auf einen Einfluss des Vitamin D-Status bei der Entstehung der bakteriellen Vaginose hin. Hensel et al. 2011 konnten anhand der Daten des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2001 - 2004, USA) – bei dem 3083 nicht-schwangere und 440 schwangere Frauen untersucht wurden – zeigen, dass das Risiko für eine bakterielle Vaginose bei Frauen mit 25 OH D -Spiegeln von $< 30 \text{ ng/mL}$ etwa dreimal so hoch war im Vergleich zu Frauen mit Werten über 30 ng/mL (aOR 2,9; 95% KI 1,1 - 7,3). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Bodnar et al. 2009, die 469 Schwangere untersuchten und eine Assoziation zwischen einem niedrigen 25 OH D -Status im ersten Trimester und einem erhöhten Risiko für eine bakterielle Vaginose feststellen konnten.

Knochenstoffwechsel

Wie in Kapitel 2.2.4 erläutert ist der Calciumumsatz während der Schwangerschaft zur Deckung des fetalen Bedarfs erhöht. Ermöglicht wird dies zum einen durch eine erhöhte intestinale Calciumabsorption und zum anderen durch eine vermehrte Mobilisation von Calcium aus dem Knochen (Prentice 2000). Es ist davon auszugehen, dass diese schwangerschaftsbedingte Situation zu einer reversiblen Abnahme im Calcium- und Mineralstoffgehalt des mütterlichen Knochens führt (Salle et al. 2000).

Vermutlich werden mehr als 5% der Knochenmasse während der Schwangerschaft bzw. der Laktation mobilisiert, wobei sich nach dem Abstillen der ursprüngliche Knochenmineralstoffgehalt wieder einstellt (Kovacs 2001). Die genauen Mechanismen sind allerdings noch nicht bekannt. Es wird angenommen, dass der messbaren Veränderung im Knochenmineralstoffgehalt erhebliche biochemische Veränderungen verschiedener Knochenresorptions- und -formationsmarker im Blut vorausgehen (Yamarga et al. 1997). Bekannt ist z.B., dass die Konzentration von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sowie die Aktivität der alkalischen Phosphatase (ALP) im Schwangerschaftsverlauf auf das Doppelte bis Dreifache der Normalwerte nichtschwangerer Frauen ansteigen, während PTH auf Konzentrationen im unteren Normalbereich abfällt (Kovacs 2001; Papapetrou 2010). Die Plazenta scheint bei diesem Prozess eine zentrale Rolle zu spielen, da z.B. der Anstieg der ALP-Aktivität auf das zusätzliche plazentare Isoenzym zurückzuführen ist, das ab dem dritten Trimester in die Zirkulation abgegeben wird (Thomas 2012). Auch bei $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ist davon auszugehen, dass der Anstieg primär auf den Beitrag der plazentaren 1-alpha-Hydroxylase-Aktivität zurückzuführen ist, da dieser unabhängig von PTH, also ohne die bekannte Feedback-Regulation erfolgt (siehe Kapitel 5.2.3). Die Konsequenzen der genannten Veränderungen für den mütterlichen Knochen sind bisher nur unzureichend untersucht. Zudem ist die Beurteilung der Knochengesundheit während der Schwangerschaft aufgrund der beschriebenen Konzentrationsänderungen klassischer Knochenstoffwechselmarker schwierig.

Bei Nicht-Schwangeren wird zur Beurteilung des Knochenstoffwechsels im Blut meist sowohl ein Marker des Knochenaufbaus, z.B. Osteocalcin (siehe Kapitel 2.2.2), als auch ein Marker des Knochenabbaus, z.B. das Isoenzym 5b der Tartrat-resistenten sauren Phosphatase (TRAP 5b) bestimmt. TRAP 5b wird von knochenresorbierenden Osteoklasten freigesetzt und gilt als hochspezifischer, sensitiver Marker zur Ermittlung einer erhöhten Knochenresorptionsrate. Die tagesrhythmischen Schwankungen der TRAP 5b-Aktivität ist gering und die Werte werden auch durch die Ernährung nicht beeinflusst (Habermann et al. 2007; Thomas 2012).

Interventionsstudien mit Vitamin D in der Schwangerschaft

Derzeit werden einige große randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien mit Vitamin D in der Schwangerschaft durchgeführt, deren Ergebnisse zum Teil noch nicht veröffentlicht sind. In **Tab. 2-4** und **2-5** ist eine Auswahl aktueller Untersuchungen aus den USA, Europa, dem Nahen Osten und Asien dargestellt, von denen im Folgenden einige vorgestellt werden.

Litonjua et al. 2014 untersuchen in der amerikanischen VDAART-Studie – Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trail – den Zusammenhang zwischen einer Vitamin D-Supplementation mit 110 vs. 10 µg (4400 vs. 400 IE) pro Tag während der Schwangerschaft und dem Asthma- und Allergierisiko bei Kindern im Alter von drei Jahren. Zudem soll erfasst werden, ob durch die Intervention das Auftreten von Präeklampsie, GDM und Frühgeburt verhindert werden kann. Die Ergebnisse der Studie, die 2009 beendet wurde, sind bisher noch nicht veröffentlicht. Weitere Interventionen mit Vitamin D, die derzeit entweder noch durchgeführt werden oder noch nicht veröffentlicht wurden, sind z.B. COPSAC – Copenhagen Study of Asthma in Children, MAVIDOS – Maternal Vitamin D-Osteoporosis Study und DALI (**Tab. 2-4** und **2-5**).

Insgesamt deuten die Ergebnisse aus Beobachtungsstudien darauf hin, dass ein 25 OH D-Spiegel von über 30 ng/mL mit einem geringeren Risiko für das Auftreten der hier besprochenen Schwangerschaftskomplikationen assoziiert ist (siehe Baeke et al. 2010 und Zhang et al. 2008; **Tab. 2-2** und **2-3**). Wie dieser Spiegel während der Schwangerschaft erreicht werden kann, ist bisher nur unzureichend untersucht. In einer 2013 veröffentlichten randomisierten, kontrollierten Supplementationsstudie von Dawodu et al. wird deutlich, dass mit der täglichen Einnahme von 100 µg (4000 IE) Vitamin D, beginnend im 2. Trimester der Schwangerschaft, bei über 90% der Schwangeren die 25 OH D-Konzentration zum Zeitpunkt der Entbindung auf Werte über 20 ng/mL angehoben werden konnte; 65% erreichten Konzentrationen von > 32 ng/mL. Es wurden keine Hypercalzämien beobachtet. Auch Hollis et al. 2011 konnten in einer Interventionsstudie mit bis zu 100 µg (4000 IE) Vitamin D pro Tag zeigen, dass 82% der Frauen am Ende der Schwangerschaft einen 25 OH D-Status von über 32 ng/mL erreichten, ohne dass Nebenwirkungen beobachtet wurden (**Tab. 2-4**).

Anhand der Ergebnisse der bisher veröffentlichten Interventionsstudien kann die Frage nach der Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen Vitamin D und Schwangerschaftskomplikationen nicht eindeutig beantwortet werden. Eine tägliche Vitamin D-Aufnahme von bis zu 100 µg (4000 IE) kann allerdings auch während der Schwangerschaft als sicher bezeichnet werden (siehe auch EFSA 2012).

Tab. 2-4. Interventionsstudien mit Vitamin D in der Schwangerschaft (I).

Autor	Land und Studienname	IE Vitamin D pro Tag / Wo	Design und Zielkriterien	Zeitraum Intervention	n	Basis 25 OH D-MW (ng/mL)	25 OH D-Endwerte MW (ng/mL)	Veränderung (ng/mL)	Ergebnisse/Fragestellung
Asemi et al. 2014	Iran	50.000 + 1000 mg Calcium/Tag Placebo	RCT GDM Blutentnahme zu Beginn, nach 6 Wochen	24. - 28. SSW und nach 21 Tagen	51 56	17,2 19,6	36,5 20,3	+ 19,3 + 0,7	Frauen mit GDM vs. Kontrollen: nüchtern Plasmaglukose: - 17,7 vs. + 4,7 mg/dL; Serum-Insulin: - 13,6 vs. + 9,2 pmol/L; Calcium und Vitamin D hatten positive Effekte auf die Insulinsensitivität sowie auf die nüchtern Plasmaglukosekonzentration
Asemi et al. 2013	Iran	50.000 Placebo	RCT GDM Blutentnahme zu Beginn, nach 6 Wochen	24. - 28. SSW und nach 21 Tagen	27 27	20,4 20,4	38,9 20,9	+ 18,5 + 0,5	verbesserte glykämische Kontrolle und vermindertes Gesamt- und LDL-Cholesterol Gesamtcholesterol: - 11,0 mg/dL vs. + 9,5 mg/dL
Bisgaard et al. 2013	Dänemark, COPSAC	2400 + 400 + Fischöl (2400 mg/dL- LCPUFA) Placebo (400)	Geburtskohorte Kinder Haut-Pricktests, sIgE mit 6 und 18 Monaten	24. SSW - 1 Woche nach Entbindung	738 700	<i>im April 2014 abgeschlossen Ergebnisse noch unveröffentlicht</i>			Longitudinale Daten, um das Einsetzen von Asthma, Allergien und Ekzemen bei Kindern im Alter von 3 Jahren zu untersuchen (Geno- und Phänotypisierung); primärer Endpunkt: rezidivierendes Keuchen (Wheeze)
Dawodu et al. 2013	Vereinigte Arabische Emirate	400 2000 4000	RCT 25 OH D	12. - 16. SSW	162	4000 IE/Tag: 7,9 2000 IE/Tag: 8,2 400 IE/Tag: 8,6	36,0 25,0 19,0	+ 28,1 +16,8 +10,4	25 OH D-Anstieg auf > 32 ng/mL je Gruppen in %: 4000 IE: 65%; 2000 IE: 24%; 400 IE: 10% 25 OH D-Anstieg auf > 20 ng/mL in % der NS-Proben: 4000 IE: 75%; 2000 IE: 47%; 400 IE 22%; 2000 IE: 25 OH D sank von 32 auf 25 ng/mL im 3.Trimester
Harvey et al. 2012	UK MAVIDOS	1000 Placebo	RCT Knochengesundheit der Kinder	14. SSW	477	<i>noch nicht abgeschlossen</i>			DEXA-Messungen der Knochenmasse innerhalb von 14 Tagen nach der Entbindung; Gesamtknochenmineralgehalt adjustiert für Gestationsalter
Hashemi-pour et al. 2013	Iran	50.000 400	RCT 25 OH D	26. - 28. SSW	160	15,8 17,5	48,0 (NS: 30,0) 16,0 (NS: 10,9)	+ 32,0 - 1,6	bei 33% der Kontrollfrauen trat eine Hypocalzämie auf, in der Interventionsgruppe nicht NS-Calciumspiegel: 2,5 vs. 2,3 mmol/L
Hollis et al. 2011	USA	400 2000 4000	RCT 25 OH D ≥ 32 ng/mL	12. - 16.SSW	117 122 111	400: 24,6 2000: 23,3 4000: 23,3	31,6 39,3 44,4	+ 7,0 + 16,0 + 21,1	25 OH D ≥ 32 ng/mL bei 50% der 400 IE-, 71% der 2000 IE- und 82% der 4000 IE -Gruppe; keine Nebenwirkungen beobachtet; 1,25(OH) ₂ D ₃ stieg um 3-4fache an; 25 OH D > 40 ng/mL vermutlich nötig, um maximale 1,25(OH) ₂ D ₃ -Werte zu erreichen

NS Nabelschnurblut; MW Mittelwert; RCT randomised controlled trial

Tab. 2-5. Interventionsstudien mit Vitamin D in der Schwangerschaft (II).

Autor	Land und Studienname	IE Vitamin D pro Tag / Wo	Design und Zielkriterien	Zeitraum Intervention	n	Basis 25 OH D-MW (ng/mL)	25 OH D-Endwerte MW (ng/mL)	Veränderung (ng/mL)	Ergebnisse/Fragestellung
Hossain et al. 2014	Pakistan	4000 / Tag 200 mg Fe + 600 mg Calcium	RCT verschiedene Endpunkte	20. SSW	193	4000: 8,8 Fe + Ca: 6,3	18,3 6,9	+ 9,5 + 0,6	Keine Unterschiede im Auftreten von GDM, Präeklampsie, Frühgeburt und SGA sowie bei Geburtsgewicht, -länge, Kopfumfang zwischen den Gruppen; höhere APGAR-Scores nach 1 und 5 Minuten in der Vitamin D-Gruppe
Jelsma et al. 2013	UK, IRL, B, NL, PL, E, A, I, DK DALI Protokoll	1600 / Tag Placebo	RCT GDM	< 20. SSW	880 110	<i>seit 2010 bis 2015</i> Risiko-Frauen: BMI präkonzeptionell > 29 kg/m ² 8 Interventionsarme; u.a. gesunder Lebensstil und gesunde Ernährung			Primäre Zielkriterien: Gewichtszunahme während der Schwangerschaft; nüchtern Plasmaglukose, Insulinsensitivität; sekundäre Zielkriterien: Geburtsgewicht u.a.
Kalra et al. 2012	Indien	100.000 (1x) 200.000 (2x) kein Supplement	prospektiv, partiell randomisiert Endpunkte beim Kind	26. SSW	48 49 43	12,7 12,8 /	10,5 23,5 15,7	- 2,2 10,7 /	Geburtsgewicht, -länge und Kopfumfang in den Supplementgruppen größer im Vergleich zu nicht supplementierten Frauen; Durchmesser der vorderen Fontanelle in der Supplementgruppe geringer
Litonjua et al. 2014	USA VDAART	4400 400	RCT slgE; Calcium/Kreatinin im Urin	10. - 18. SSW	881	<i>2009 beendet; noch nicht veröffentlicht</i> Eltern mit Asthma, Allergien und Ekzemen; Blutabnahme zu Beginn, mit 32/38 SSW und 1 Jahr nach der Entbindung; NS und jährlich bis zum 3. Geburtstag			Assoziation zwischen Asthma und Allergierisiko bei Kindern im Alter von 3 Jahren (primäres Zielkriterium); jahreszeitliche Schwankungen des 25 OH D-Spiegels eliminieren; Vitamin D-Supplementation und Risiko für Präeklampsie, GDM und Frühgeburt
Roth et al. 2013a	Bangladesch AVIDD-study	35.000/ Wo Placebo	RCT 25 OH D	26. - 29. SSW	160	18,0 17,6	53,6 (NS: 41,2) 15,2 (NS: 15,6)	+ 35,6 - 2,4	95% der Neugeborenen und 100% der Schwangeren in der Interventionsgruppe hatten 25 OH D > 20 ng/mL; keine Hyperkalzämien beobachtet
Roth et al. 2013b	Bangladesch	70.000 + 35.000/ Wo (PH) vs. Nicht-Schwangere (NH) vs. 14.000 + 35.000/ Wo (PL)	RCT 25 OH D verschiedene Endpunkte beim Kind	27. - 30. SSW	28 16	PH: 14,0 NH: 22,8 PL: 12,4	39,2 (NS: 46,8) 55,6 30,4 (NS: 39,2)	+ 25,2 + 32,8 + 18,0	PH: 100% 25 OH D > 20 ng/mL, 90% > 32 ng/mL; PL: 89% h 25 OH D > 20 ng/mL, 56% > 32 ng/mL; keine Hyperkalzämie beobachtet; keine Unterschiede im Geburtsgewicht, -länge oder Art der Entbindung zwischen PH und PL-Gruppe
Wagner et al. 2013	USA	4000/ Tag 2000/ Tag	Randomisierung nach 1 monatiger Supplementation mit 2000 IE/Tag	12. - 16. SSW	78 83	4000: 22,7 2000: 22,7	37,9 (NS: 27,0) 36,2 (NS: 22,1)	+ 15,2 + 13,5	Frühgeburtsrisiko war invers mit 25 OH D kurz vor der Entbindung assoziiert, nach Adjustierung für ethnische Herkunft und Studienort marginal signifikant; <i>p</i> 0,06
Yu et al. 2009	UK	200.000 (1x) 800 Placebo	RCT 25 OH D sHPT	27. SSW	60 60 59	200.000: 10,4 800: 10,4 Placebo: 10,0	13,6 (NS: 10,0) 16,8 (NS: 10,4) 10,8 (NS: 6,8)	+ 3,2 + 6,4 + 0,8	25 OH D > 20 ng/mL bei 30% der Frauen und in 8% der NS-Proben; normales Calcium bei allen Teilnehmern; sHPT (PTH > 64 pg/mL) bei 12% der 200.000 IE-, bei 10% der 800 IE-, bei 27% der Frauen in der Placebo-Gruppe (signifikant häufiger in der Placebo-Gruppe)

NS Nabelschnurblut; MW Mittelwert; PH pregnant high dose; PL pregnant low dose; NH non pregnant high dose; RCT randomised controlled trial; sHPT sekundärer Hyperparathyreoidismus

2.3.1 Gesundheitliche Risiken des Kindes

Aktuelle Ergebnisse in der Literatur lassen vermuten, dass ein niedriger 25 OH D-Spiegel während der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für eine zu geringe Geburtsgröße für das Gestationsalter sowie Allergien, Diabetes und Erkrankungen des Respirationstraktes beim Fetus bzw. im späteren Leben des Kindes assoziiert ist (Aghajafari et al. 2013; Dror 2011). Die Ergebnisse großangelegter randomisierter, kontrollierter Interventionsstudien sind allerdings abzuwarten, bevor eindeutige Aussagen möglich sind. Im Folgenden werden einige der in **Tab. 2-6** bis **2-8** aufgeführten Beobachtungs- und Interventionsstudien vorgestellt.

Geburtsgröße und Knochenmineralisation

Vitamin D scheint besonders während des fetalen Wachstums entscheidend für eine gesunde Knochenentwicklung zu sein und spielt vermutlich eine wichtige Rolle bei der Zelldifferenzierung und Organbildung (Zosky et al. 2011). Der 25 OH D-Status der Schwangeren ist mit dem des Fetus assoziiert (Zittermann et al. 2004). Demnach ist das Risiko einer Vitamin D-Insuffizienz für den Fetus bei einer mütterlichen Unterversorgung mit Vitamin D erhöht (Bowyer et al. 2009). In **Tab. 2-6** ist eine Auswahl aktueller Beobachtungsstudien zu Vitamin D und der Knochenmineralisation bzw. der Geburtsgröße dargestellt. Im Folgenden werden einige größere Kohortenstudien näher erläutert.

Nach Leffelaar et al. 2010, die über 3700 Schwangere in den Niederlanden untersuchten, hatten Frauen mit 25 OH D-Spiegeln von < 12 ng/mL in der 13. SSW häufiger Neugeborene, die eine für das Gestationsalter zu geringe Geburtsgröße (SGA) aufwiesen sowie ein niedrigeres Geburtsgewicht im Vergleich zu Frauen mit 25 OH D-Spiegeln von > 12 ng/mL. Zudem zeigten die Kinder der Frauen mit Vitamin D-Mangel ein gesteigertes postnatales Größen- und Längenwachstum. Ein erhöhtes Risiko für SGA-Neugeborene beobachteten auch Gernand et al. 2014 in einer amerikanischen Studie mit 792 Frauen, die einen 25 OH D-Spiegel von < 20 ng/mL im ersten- bzw. zweiten Trimester der Schwangerschaft hatten. In einer finnischen Kohortenstudie konnten Viljakainen et al. 2011 zeigen, dass Kinder deren Mütter im ersten Trimester 25 OH D-Spiegel von < 17 ng/mL hatten, im Alter von 14 Monaten einen geringeren Knochenmineralgehalt der distalen Tibia aufwiesen als Kinder von Müttern mit 25 OH D-Spiegeln von > 17 ng/mL.

Diese Beobachtungen zeigen, dass eine unzureichende Vitamin D-Versorgung zu Beginn der Schwangerschaft negative Effekte auf den Knochenstoffwechsel des Kindes haben kann. Daten aus randomisierten kontrollierten Interventionsstudien, die eine Verbesserung des fetalen Wachstums bzw. der Knochenmineralisation durch eine Vitamin D-Supplementation zeigen, gibt es bisher keine.

Tab. 2-6. Literaturübersicht – Vitamin D-Status der Schwangeren bzw. des Kindes und verschiedene Outcomes beim Kind.

Autor	Design und Fragestellung	Zeitpunkt Blutabnahme	n	Outcomes	Ergebnisse
Bodnar et al. 2010 USA	eingebettete Fall - Kontrollstudie	< 22. SSW	110 SGA 301 nicht-SGA	SGA; ethnische Herkunft / Hautfarbe SNP in VDR-Gen	U-förmige Assoziation zwischen 25 OH D und SGA-Risiko bei weißen Frauen nach Kontrolle hinsichtlich bekannter Konfounder; geringstes Risiko bei 25 OH D zwischen 24-32 ng/mL; SGA-OR für 25 OH D < 15 ng/mL und > 30 ng/mL war 7,5 (95% KI 1,8 - 31,9) und 2,1 (95% KI 1,2 - 3,8) im Vergleich zu 25 OH D > 15 - 30 ng/mL; keine Assoziation für schwarze Frauen; SNPs waren mit SGA-Risiko assoziiert
Cheng et al. 2003 Finnland	Beobachtungsstudie	10 - 12 Jahre	193	iPTH, TRAP 5b, Knochenmineralgehalt (BMC), -Dichte (BMD)	32% hatten 25 OH D < 10 ng/mL (VitD-Mangel); iPTH und TRAP 5b bei Kindern mit VitD-Mangel höher im Vergleich zu insuffizienten oder suffizienten Kindern; diese hatten niedrigere BMD; iPTH bei VitD-Mangel war vergleichbar mit sHPT; hohe TRAP 5b-Werte zusammen mit niedrigem 25 OH D könnten Knochenmineralisation einschränken
Dror et al. 2012 USA	Multi-Ethnien-Kohortenstudie	Mutter-Kind-Paare	80	PTH, knochenspezifische ALP (BALP), WBBMC	25 OH D im NS kein signifikanter Prädiktor des WBBMC beim Säugling; 25 OH D, PTH, BALP und WBBMC waren invers korreliert
Gernand et al. 2014 USA	Beobachtungsstudie	12. - 26. SSW	792	SGA	SGA-Prävalenz bei 30%; Frauen mit SGA Kindern hatten niedrigeres 25 OH D im Vergleich zu Frauen mit normal großen Kinder (23,2 ng/mL vs. 25,9 ng/mL); das SGA-Risiko sank um 43 bzw. 54%, bei 25 OH D > 20-29 ng/mL bzw. > 30 ng/mL; weiße und nicht-adipöse mit 25 OH D > 20 ng/mL hatten ein 68 bzw. 50% geringeres Risiko für SGA-Kinder
Leffelaar et al. 2010 NL	Multi-Ethnien-Kohorten Studie	13. SSW	3730	Geburtsgewicht; SGA- Prävalenz; postnatales Wachstum	Frauen mit 25 OH D < 12 ng/mL hatten häufiger Kinder mit niedrigerem Geburtsgewicht, einer höheren SGA-Prävalenz sowie einem gesteigerten postnatalen Wachstum im Vergleich zu Frauen mit 25 OH D > 12 ng/mL
Mahon et al. 2010 UK	prospektive Langzeitstudie	34. SSW	424	Femurlänge des Fetus; distaler metaphysealer femoraler Querschnitt; femoraler Ausdehnungs-Index	25 OH D-Spiegeln zwischen 10 - 20 ng/mL waren mit größeren metaphysealen femoralen Querschnitt sowie einem größeren femoralen Ausdehnungsindex assoziiert; eine Vitamin D-Insuffizienz der Schwangeren beeinflusste die fetale Femurentwicklung
Viljakainen et al. 2011 Finnland	prospektive Kohortenstudie	< 13. SSW; 2 Tage pp; NS; 14 Monate	87	Knochenmineralgehalt (periphere Computertomographie; pQCT); TRAP 5b; BALP	Median 25 OH D der Schwangeren war 17 ng/mL; Kinder von Müttern mit < 17 ng/mL hatten einen niedrigeren Knochenmineralgehalt der distalen Tibia als Kinder von Müttern mit 25 OH D-Werten > 17 ng/mL während der Schwangerschaft

SGA für das Gestationsalter zu geringe Geburtsgröße; OR Odds Ratio; NS Nabelschnurblut; PP post partum; WBBMC Gesamt-Körper-Knochenmineralgehalt; BALP Knochenspezifische alkalische Phosphatase; NL Niederlande

Allergien, Diabetes und Erkrankungen des Respirationstraktes

In Bezug auf die nicht-skeletalen gesundheitlichen Effekte von Vitamin D konnte auch bei Kindern die Ursache-Wirkungs-Beziehung noch nicht eindeutig geklärt werden. Die Ergebnisse aus Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass ein unzureichender Vitamin D-Status das Risiko für Allergien, Diabetes mellitus im späteren Leben sowie Erkrankungen des Respirationstraktes erhöhen kann (Zitterman et al. 2004; Mahon et al. 2010; Hyppönen et al. 2001). Eine Übersicht zur aktuellen Literatur ist in **Tab. 2-7** und **2-8** dargestellt. Es werden Beobachtungs- und Interventionsstudien aufgeführt, in denen sowohl Zusammenhänge zu vermuteten immunmodulatorischen Funktionen von Vitamin D als auch zur Geburtslänge, zu Erkrankungen des Respirationstraktes und dem Diabetes mellitus-Risiko im späteren Leben des Kindes untersucht worden sind.

Die Effekte von Vitamin D auf Immunfunktionen bei Kindern werden sehr kontrovers diskutiert. In manchen Studien wird von einer inversen Assoziation zwischen den mütterlichen bzw. den 25 OH D-Spiegeln im Nabelschnurblut und dem Risiko für Allergien oder Asthma im späteren Leben des Kindes berichtet, während andere Ergebnisse auf eine positive Assoziation hinweisen (siehe Kapitel 5.1.1). Im Folgenden werden daher beispielhaft zwei Interventionsstudien zu Vitamin D und dem Auftreten von Asthma bzw. Erkrankungen des Respirationstraktes näher erläutert.

In einer indischen Interventionsstudie, in der Kinder im Alter von 10 Jahren mit 1500 µg (60.000 IE) Vitamin D pro Woche über sechs Monate supplementiert wurden, berichten die Autoren, dass die Anzahl schwerer Asthma-Exazerbationen sowie der Einsatz von Medikamenten, wie z.B. Steroiden, signifikant zurück ging und der Peak Flow (PEFR) im Vergleich zur Placebogruppe anstieg (Yadav und Mittal 2013).

In einer türkischen Studie von Cayir et al. 2014 erhielten Kinder im Alter zwischen einem Jahr und fünf Jahren, bei denen ein 25 OH D-Spiegel von < 15 ng/mL vorlag, 125 µg (5000 IE) Vitamin D pro Tag über einen Zeitraum von 12 Monaten. Die Kinder in der Behandlungsgruppe hatten im Vergleich zu Kindern in der Kontrollgruppe seltener Episoden einer Otitis media (Mittelohrentzündung; **Tab. 2-8**).

Insgesamt ist die derzeitige Studienlage in Bezug auf Vitamin D und Allergien, Diabetes mellitus sowie Erkrankungen des Respirationstraktes uneinheitlich. Dies ist u.a. auf die unterschiedliche Methodik sowie das häufig sehr heterogene Studienkollektiv zurückzuführen (siehe Kapitel 5.1.1). Ins Gewicht fällt zudem die Unkenntnis über die Vitamin D-Dosis, die für einen adäquaten 25 OH D-Status mit positiven Effekten auf die Gesundheit nötig ist.

Tab. 2-7. Literaturübersicht – Vitamin D-Status der Schwangeren/im Nabelschnurblut bzw. beim Kind/Heranwachsenden und immunmodulatorische Outcomes.

Autor	Design und Studienname	Probanden; Zeitpunkt Blutabnahme	n	Outcomes	Ergebnisse
Allen et al. 2013 Australien	Populations-Kohortenstudie	Säuglinge; 11 - 15 Monate	481	25 OH D und Lebensmittelallergien (Serum-IgE, spezifisch für Erdnuss, Ei, Sesam, Kuhmilch, Hautprick-, Provokationstest)	Säuglinge mit 25 OH D < 20 ng/mL waren häufiger allergisch auf Erdnuss (aOR: 11,5; 95% KI 2,0 - 65,8) und Ei (aOR: 3,8; 95% KI 1,2 - 12,1) und hatten häufiger mehrere Allergien (≥ 2) im Vergleich zu Säuglingen mit 25 OH D-Werten > 20 ng/mL
Camargo et al. 2011 USA	Prospektive Kohortenstudie Fragebögen <i>Project Viva</i>	Schwangere, Kinder 12., 26 - 28 SSW; 3 Tage, 6 Monate, 1 - 3 Jahre post-partum	1194	Respiratorische Infektionen, Keuchen, Asthma	mittlere Vitamin D-Aufnahme: 13,8 µg (550 IE) pro Tag mit 3 Jahren hatten 16% der Kinder wiederkehrendes Keuchen; Frauen im höchsten Quartil der Vitamin D-Aufnahme (18 µg; 724 IE pro Tag) hatten geringeres Risiko für Keuchen beim Kind im Alter von 3 Jahren (OR: 0,4; $p > 0,001$)
Gale et al. 2008 UK	Follow-Up-Studie	Schwangere und Kinder mit 9 Monaten und 9 Jahren	466 178	25 OH D-Status der Mutter und Risiko für atopisches Ekzem, Asthma beim Kind	erhöhtes Ekzemrisiko im Alter von 9 Monaten sowie erhöhtes Asthma-Risiko mit 9 Jahren bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft einen 25 OH D-Spiegel von > 30 ng/mL hatten
Hyppönen et al. 2001 Finnland	retrospektive Geburtskohortenstudie	Neugeborene; 0 - 12. Lebensmonat, bis 30. Lebensjahr	10.821	Inzidenz von Diabetes mellitus Typ I (bis zum 30. Lebensjahr)	eine Vitamin D-Supplementation mit 50 µg (2000 IE) pro Tag im ersten Lebensjahr war mit geringerem Risiko für Diabetes mellitus Typ 1 im späteren Leben assoziiert
Morales et al. 2012 Spanien	Populations-Geburtskohortenstudie	Kinder 1, 4 und 6 Jahre	1200	Keuchen, Asthma, Infektionen unterer Respirationstrakt	keine Assoziation zwischen mütterlichem 25 OH D und dem Risiko für Keuchen oder Asthma mit 1 oder 4 Jahren; höheres 25 OH D-Quartil war protektiv gegen Infektionen des unteren Respirationstraktes mit 1 Jahr
Niruban et al. 2014 Kanada	Beobachtungsstudie	Kinder 6 - 12 Jahre	1213	25 OH D-Kategorie und Assoziation zu Asthma, Keuchen, Lungenfunktion	Kinder mit 25 OH D < 20 ng/mL oder > 30 ng/mL berichteten häufiger über Keuchen (Wheezing) im Vergleich zu Kindern mit 25 OH D > 20 - 29 ng/mL (OR: 3,3; 95% KI 1,2 - 9,2; OR: 2,1; 95% KI 1,1 - 4,3); für Asthma Assoziation nur in der niedrigeren Kategorie (25 OH D < 20 ng/mL) beobachtet; U-förmige Assoziation nur für Keuchen, nicht für Asthma
Weisse et al. 2013 Deutschland	Beobachtungsstudie <i>LiNA-Studie</i>	25 OH D: 34. SSW und NS IgE: 1., 2. Lebensjahr des Kindes	272	25 OH D (Mutter-Kind); Serum-IgE(sx1), IgE(fx5) Lebensmittelallergien nach elterlichem Bericht (Fragebogen)	Median-25 OH D Schwangere: 22,5 ng/mL; NS: 10,95 ng/mL 44% der Frauen hatten 25 OH D < 20 ng/mL, 50% der Proben aus der NS < 10,8 ng/mL; 25 OH D der Schwangeren war positiv mit Lebensmittelallergien im Alter von 2 Jahren assoziiert (aOR: 4,7; $p < 0,008$); negative Assoziation zwischen Konzentration der T _{Reg} -Zellen und 25 OH D im NS ($R = -0,168$; $p < 0,031$)

NS Nabelschnurblut

Tab. 2-8. Interventionsstudien mit Vitamin D bei Neugeborenen und Kindern – verschiedene Outcomes.

Autor	IE Vitamin D pro Tag / Wo	Design und Dauer	Probanden	n	Outcomes	Ergebnisse / Fragestellung
Cayir et al. 2014 Türkei	5000 bei 25 OH D < 15 ng/mL 400 bei 25 OH D > 15 ng/mL	Prospektive Kohortenstudie 12 Monate	Kinder im Alter von 1 - 5 Jahre	84 180	Otitis Media; Infektionen des oberen Respirationstraktes	Basis 25 OH D-MW: 11,4 vs. 29,2 ng/mL; 25 OH D-MW am Ende der Studie: 23,0 vs. 25,4 ng/mL; Kinder in der Behandlungsgruppe hatten seltener Episoden einer Otitis Media
Gallo et al. 2013 Kanada	400 800 1200 1600	RCT 11 Monate	1 Monat alte gestillte Säuglinge	39 39 38 16	25 OH D > 30 ng/mL in 97,5% der Neugeborenen nach 3 Monaten	Anteil Kinder mit 25 OH D > 30 ng/mL nach 3 Monaten, je nach Vitamin D-Dosis: 400 IE: 55%; 800 IE: 81%; 1200 IE: 92%; 1600 IE: 100%; nach 11 Monaten hatten < 97,5% der Kinder 25 OH D > 30 ng/mL; kein Unterschied im Wachstum sowie dem Knochenmineralzuwachs; die Gabe von 1600 IE wurde nach 3 Monaten eingestellt, bei 15 von 16 Kindern wurden 25 OH D-Werte > 100 ng/mL gemessen; keine Anzeichen einer Hypercalzämie
Manaseki-Holland et al. 2012 Afghanistan	100.000 alle 3 Monate Placebo	RCT 18 Monate	1-11 Monate alte Säuglinge	1524 1522	Inzidenz einer Pneumonie	kein Unterschied in der Pneumonie-Inzidenz; nur ein Kind hatte 25 OH D-Werte > 150 ng/mL; Probleme: stark mangelernährte Kinder; Bolus vs. tägliche Einnahme
Roth et al. 2013c Bangladesch	35.000 Placebo <i>AViDD-Studie</i>	Follow-Up Schwangerschaft	0-12 Monate alte Säuglinge	134	Geburtslänge	Kein Unterschied zwischen Länge-für-Alter-z-Score bei Geburt in beiden Gruppen; nach 12 Monaten signifikant höherer z-Score von 0,44 in Supplementgruppe; pränatale Vitamin D-Supplementation war mit signifikantem Anstieg im Längenwachstum assoziiert
Urashima et al. 2010 Japan	1200 Placebo	RCT 4 Monate	Schulkinder	167 167	Influenza Inzidenz Asthma-Exazerbationen	Vitamin D-Gruppe hatte ein 58% geringeres Risiko für Influenza (RR: 0,58; 95% KI 0,34 - 0,99); Kinder der Vitamin D-Gruppe mit diagnostiziertem Asthma, hatten seltener Asthma-Attacken als Kinder in der Placebogruppe (RR: 0,17; 95% KI 0,04 - 0,73)
Yadav et al. 2013 Indien	60.000 Placebo	RCT 6 Monate	Asthmatische Kinder im Alter von 10 Jahren	50 50	Vitamin D als Begleittherapie bei Asthma bronchiales	Kinder der Supplementgruppe hatten seltener Asthma-Exazerbationen im Vergleich zur Placebogruppe; expiratorischer Peak Flow (PEFR) stieg signifikant an in der Vitamin D-Gruppe; monatliche Vitamin D-Supplementation reduzierte den Einsatz von Steroiden und die Anzahl an Notfall-Krankenhausbesuchen

RR relatives Risiko; MW Mittelwert; RCT randomised controlled trial

2.4 Zufuhrempfehlungen für Vitamin D

Der Vitamin D-Bedarf einer Person ist bisher nicht genau bekannt. Zudem herrscht Uneinigkeit zwischen den Fachgesellschaften in Bezug auf die Bewertung des Serum-25 OH D-Spiegels, der derzeit als einzige anerkannte Orientierungsgröße zur Einschätzung des Versorgungsstatus herangezogen werden kann.

Vitamin D ist ein endogen produziertes Hormon, dessen Synthese im menschlichen Körper sowohl von genetischen als auch umweltspezifischen Determinanten bestimmt wird. Demnach beeinflussen u.a. das Körpergewicht, die Jahreszeit und der Breitengrad des Aufenthaltsortes den 25 OH D-Status (Zittermann et al. 2014). Der Einfluss von Polymorphismen in Genen, die für Enzyme des Vitamin D-Metabolismus kodieren, wird derzeit diskutiert, wenn auch der bisher gezeigte Effekt eher gering ist (Binkley et al. 2010; Wang et al. 2010).

Im Folgenden werden der Entstehungsprozess sowie die Schwierigkeiten bei der Entwicklung der Zufuhrempfehlungen für Vitamin D erläutert und die aktuellen Empfehlungen wichtiger nationaler und internationaler Fachgesellschaften vorgestellt.

Fachgesellschaften und Entstehungsprozess

Der Fokus der vorliegenden Arbeit liegt auf den derzeit geltenden Zufuhrempfehlungen für Vitamin D der folgenden Fachgesellschaften:

1. Institute of Medicine (IOM): definiert im Auftrag der Nationalen Akademie der Wissenschaften in den USA (NAS) Empfehlungen für Nordamerika (USA und Kanada; IOM 2011)
2. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE) und Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE): haben sich auf gemeinsame D-A-CH-Referenzwerte geeinigt bzw. in Bezug auf Vitamin D auf einen Schätzwert (D-A-CH 2012).

Die Bestimmung der zirkulierenden 25 OH D-Konzentration im Blut ist eine anerkannte Methode, die derzeit zur Untersuchung der Exposition mit Vitamin D herangezogen wird. Der 25 OH D-Status eines Individuums spiegelt sowohl die endogene Synthese als auch die Aufnahme von Vitamin D über Lebensmittel oder Supplemente wider (Hollis 2008; Holick et al. 2011). 1,25(OH)₂D₃ ist im Vergleich zu 25 OH D aufgrund seiner kürzeren Halbwertszeit und der deutlich geringeren Konzentration im Blut kein geeigneter Marker zur Beurteilung der Vitamin D-Versorgung bei einem Stoffwechselgesunden (Hollis 2008). Damit wird die Bestimmung der 25 OH D-Konzentration derzeit als einzige Möglichkeit angesehen, den Vitamin D-Bedarf für die Festlegung von Zufuhrempfehlungen abzuschätzen.

Allerdings stellen dabei die folgenden Probleme eine ernsthafte Herausforderung dar:

1. es gibt zum einen keine Referenzpopulation für die Definition einer „normalen“ oder physiologischen 25 OH D-Konzentration,
2. zum anderen werden messbare Indikatoren für die Gesundheit bzw. für ein bestimmtes Zielkriterium, auf denen die Zufuhrempfehlungen basieren sollten, derzeit stark diskutiert und konnten mit Ausnahme bezüglich der Knochengesundheit noch nicht eindeutig definiert werden.

Das Zustandekommen der Empfehlungen für Vitamin D wird im Folgenden auf Grundlage der Ausführungen von Vieth 1999 sowie von Hollis und Wagner 2004 vorgestellt.

Hintergrund der Definition einer bestimmten Zufuhr von Vitamin D war das Ziel, Rachitis bei Kindern zu verhindern. Seit 1940 wird dazu die Aufnahme von 10 µg (400 IE) Vitamin D pro Tag als sichere Dosis für Kinder empfohlen, was der Menge Lebertran entspricht, die mit einem Teelöffel abgemessen werden konnte und etwa 5 mL ausmachte (Park 1940). Die Empfehlung für Erwachsene, 5 µg (200 IE) Vitamin D pro Tag aufzunehmen, wurde vor 50 Jahren daraus abgeleitet. Diese basiert laut Hollis und Wagner 2004 auf einem Bericht eines Expertenkomitees, das für Erwachsene einen „geringen Bedarf“ vorsah, der halb so groß war wie die Menge, die für ein Kind empfohlen wurde (Committee on Nutrition 1963). Dies sollte sicherstellen, dass Erwachsene „etwas“ Vitamin D über Lebensmittel zu sich nehmen (Hollis und Wagner 2004).

Im Jahre 1989 definierte die Nationale Akademie der Wissenschaften in den USA (NAS) zusammen mit dem Lebensmittel- und Ernährungsrat (FNB) auf der Basis des damaligen wissenschaftlichen Kenntnisstandes die empfohlene Tagesdosis (RDA) als adäquate Zufuhrmenge essentieller Nährstoffe. Sie sollte den bekannten Nährstoffbedarf von praktisch allen gesunden Personen decken (National Academy of Sciences 1989). In Bezug auf Vitamin D wurde zu diesem Zeitpunkt nichts an der Empfehlung aus den 1940er Jahren bzw. aus dem Jahre 1963 verändert (National Academy of Sciences 1989; Yates 1998).

Die empfohlene Tagesdosis für Vitamin D stammt damit aus einer Zeit, in der es noch nicht möglich war, den 25 OH D-Status eines Individuums zu bestimmen. Ein Analyseverfahren für 25 OH D wurde erst Anfang der 1970er Jahre implementiert (Haddad und Stamp 1974; Hollis und Wagner 2004).

Zur Festlegung von Referenzwerten für die Nährstoffzufuhr werden heute mindestens drei der folgenden Referenzpunkte definiert (siehe **Abb. 2-7a** und **2-7b**):

- a) der geschätzte tägliche Bedarf (estimated average requirement, EAR),
- b) die empfohlene Tagesdosis (recommended daily allowance, RDA) und
- c) die sichere obere tägliche Aufnahmemenge (upper intake level, UL).

Für Nordamerika soll laut NAS und FNB der EAR den Bedarf von 50% der generell gesunden Bevölkerung decken; die RDA ist die tägliche Aufnahmemenge eines Nährstoffes, die

ausreicht, um den Bedarf von etwa 97,5% der generell gesunden Bevölkerung zu decken. Die RDA wird berechnet aus dem EAR plus die doppelte Standardabweichung (SD) des EAR (**Abb. 2-8b**). Zudem wird ein UL abgeschätzt, der die höchste tägliche Aufnahmemenge eines Nährstoffes eingrenzt, bei der noch davon auszugehen ist, dass keine Nebenwirkungen auftreten (siehe Kapitel 2.4.5). Die adäquate Zufuhrmenge (AI) wird angegeben, wenn noch keine RDA abgeschätzt werden konnte; dies trifft z.B. häufig auf Empfehlungen für Säuglinge zu (IOM 2011).

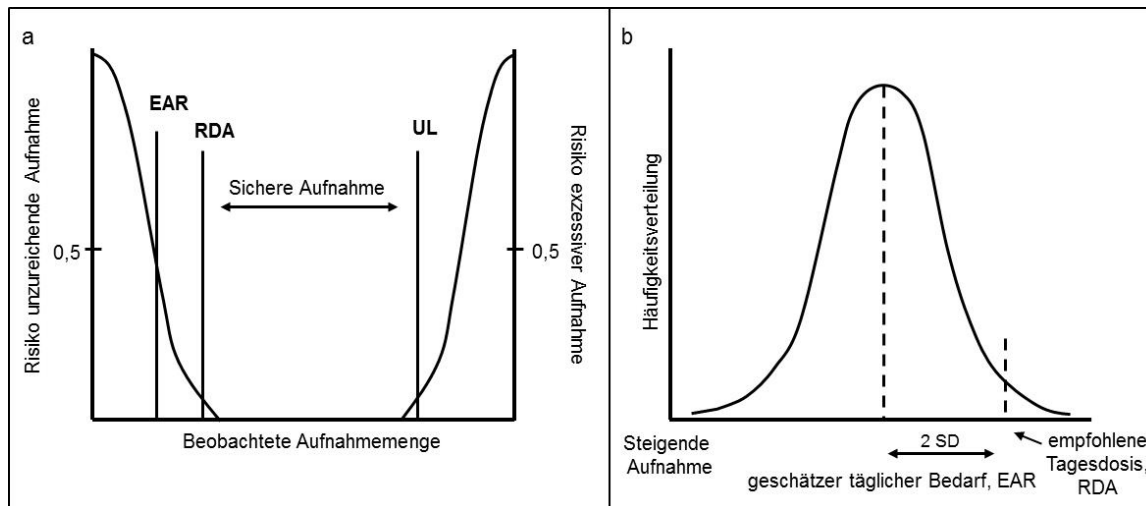


Abb. 2-8. Modell zur Abschätzung von Zufuhrempfehlungen und Referenzpunkten (a und b). Modifiziert nach Yates et al. 1998.

Hintergrund der Zufuhrempfehlungen – Deutschland und Nordamerika

Die aktuellen Empfehlungen des IOM sowie die D-A-CH-Schätzwerte für Vitamin D basieren nach eigenen Angaben der Fachgesellschaften auf repräsentativen Populationsstudien, in denen der 25 OH D-Status sowie die durchschnittliche Zufuhr von Vitamin D über Lebensmittel untersucht wurden. Bisher konnten laut IOM allerdings noch keine physiologischen 25 OH D-Werte definiert werden (IOM 2011).

In den D-A-CH-Referenzwerten wird betont, dass der durchschnittliche Bedarf für Vitamin D nicht bekannt ist. Die Empfehlung entspricht daher einem Schätzwert für die tägliche Zufuhrmenge. Im Gegensatz zum IOM, das bei seinen Angaben eine gewisse Vitamin D-Eigenproduktion über die Haut voraussetzt, wird dies für den D-A-CH-Schätzwert nicht berücksichtigt. Die Fachgesellschaften der D-A-CH-Länder sind zu dem Schluss gekommen, dass es nicht möglich ist, die endogene Synthese von der Gesamtversorgung mit Vitamin D zu differenzieren bzw. diese zu quantifizieren (D-A-CH 2012).

Für die Definition von Zufuhrempfehlungen ist es notwendig, Zielkriterien zur Beurteilung einer adäquaten Versorgung festzulegen. Die D-A-CH-Referenzwerte stimmen mit dem IOM darin überein, dass Messgrößen, welche die Knochengesundheit widerspiegeln, als potenzielle Gesundheitsindikatoren zur Ermittlung des Vitamin D-Bedarfs der Allgemeinbevölkerung geeignet sind. In den D-A-CH-Referenzwerten wird für Erwachsene ab 65 Jahren zusätzlich

angegeben, dass eine gute Vitamin D-Versorgung das Risiko für Stürze und vorzeitigen Tod reduziert (D-A-CH 2012, Seite 88).

Das IOM bezeichnet in Bezug auf die Knochengesundheit die folgenden Marker als geeignet: Knochendichte, Mineralstoffgehalt des Knochens, Frakturrisiko, Vorliegen einer Rachitis oder Osteomalazie, PTH-Spiegel, Calciumabsorption und Calcium-Homöostase. Im Gegensatz zu Indikatoren, welche die nicht-skeletalen Funktionen von Vitamin D betreffen – wie z.B. in Bezug auf Krebs oder kardiovaskuläre Erkrankungen – sind die Zusammenhänge zur Knochengesundheit laut IOM eindeutig belegt und liefern ausreichende Beweise für eine Dosis-Wirkungs-Beziehung für Vitamin D. Daher wurde für Vitamin D einzig die Knochengesundheit als Indikator herangezogen. Der 25 OH D-Status wird vom IOM zwar als Marker, der die Exposition mit Vitamin D widerspiegelt, bezeichnet und damit ebenfalls in den Prozess der Festlegung der Zufuhrempfehlungen einbezogen. Das Komitee argumentiert allerdings, dass 25 OH D kein geeigneter Biomarker zur Untersuchung von Endpunkten ist, da verschiedene Faktoren den 25 OH D-Status beeinflussen wie z.B. der Pigmentierungsgrad der Haut oder die Einnahme von Supplementen, die individuell unterschiedlich sein kann (IOM 2011).

2.4.1 Empfehlungen des IOM

Ende 2011 hat das IOM für Nordamerika neue Zufuhrempfehlungen für Calcium und Vitamin D veröffentlicht. Die aktuelle Empfehlung für Vitamin D beträgt 15 µg (600 IE) pro Tag für Jugendliche und Erwachsene sowie für schwangere und stillende Frauen. Für Säuglinge im Alter zwischen 0 und 12 Monaten konnten noch keine RDAs abgeschätzt werden, hier wird eine AI von 10 µg (400 IE) pro Tag empfohlen. Für Erwachsene über 70 Jahre werden 20 µg (800 IE) Vitamin D pro Tag empfohlen (IOM 2011; **Tab. 2-9**). Laut dem IOM basieren diese Empfehlungen auf der Menge, die im Median zur Bedarfsdeckung zugeführt werden sollte. Abgeschätzt wurde diese Menge anhand von Indikatoren der Knochengesundheit, wie z.B. der Calciumabsorption und dem Mineralstoffgehalt des Knochens, die laut IOM einen korrespondierenden 25 OH D-Spiegel von 16 ng/mL aufwiesen. Unter Berücksichtigung einer Abweichung von 2 SD wurde ein 25 OH D-Spiegel von 20 ng/mL als adäquat eingeschätzt, der den Bedarf von 97,5% der gesunden Allgemeinbevölkerung deckt (**Tab. 2-10**). Diese Empfehlungen wurden laut IOM auf Grundlage der aktuellen Ergebnisse in der Literatur erstellt und beruhen auf repräsentativen Untersuchungen der amerikanischen Bevölkerung, wie sie u.a. im Rahmen des National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES, 2001-2006) durchgeführt wurden (Looker et al. 2011). Demnach hatten 21% der weißen und 73% der schwarzen Bevölkerung sowie 28% der untersuchten schwangeren Frauen 25 OH D-Spiegel von < 20 ng/mL; insgesamt lag bei 32% der Erwachsenen die 25 OH D-Konzentration unterhalb von 20 ng/mL.

Tab. 2-9. Zufuhrempfehlungen und UL für Vitamin D in µg (IE) pro Tag je nach Land bzw. Fachgesellschaft.

	Säuglinge 0 - 12 Monate	Schwangere, Stillende	Jugendliche, Erwachsene bis 65 bzw. 70 Jahre	Erwachsene > 65 bzw. >70 Jahre	UL Erwachsene	UL Säuglinge
D-A-CH, 2012 (Deutschland, Ös- terreich, Schweiz) ¹	10 (400)	20 (800)	20 (800)	20 (800)	50 - 100 (2000 - 4000)	25 (1000)
IOM, 2011 (Nordamerika) ²	10 (400) (AI)	15 (600)	15 (600)	20 (800)	100 (4000)	25 - 37,5 (1000 - 1500)
BfR, 2004 (Deutschland) ³	-	≤ 12,5 (500)	-	-	50 (2000)	25 (1000)
EFSA, 2012 (Europa) ⁴	-	-	-	-	100 (4000)*	25 (1000)
ES, 2011 ⁵ (Nordamerika)	10 - 25 (400 - 1000)	37,5 - 50 (1500 - 2000)	15 - 25 (600 - 1000) 37,5 - 50 (1500 - 2000)	37,5 - 50 (1500 - 2000)	250 (10.000)*	50 (2000)

AI: adäquate Zufuhrmenge; UL: sichere obere tägliche Aufnahmemenge

*Schwangere und Stillende Frauen eingeschlossen

¹Deutsche-, Österreichische- und Schweizerische Gesellschaft für Ernährung, 2012²Institute of Medicine, 2011³Bundesinstitut für Risikobewertung, 2004⁴European Food Safety Authority, 2012⁵Endocrine Society, 2011

2.4.2 D-A-CH-Schätzwert

Anfang 2012 wurden neue D-A-CH-Referenzwerte für die Vitamin D-Zufuhr veröffentlicht. Wie in Kapitel 2.4.2 erwähnt, benennen die Fachgesellschaften der D-A-CH-Länder nur einen sogenannten Schätzwert für eine angemessene Zufuhr, der bei fehlender endogener Synthese gelten soll. Für Jugendliche und Erwachsene sowie für schwangere und stillende Frauen wird demnach die Zufuhr von 20 µg (800 IE) Vitamin D pro Tag empfohlen (**Tab. 2-9**). Mit dieser Menge soll ein 25 OH D-Spiegel von mindestens 20 ng/mL erreicht werden, der als optimal für die Knochengesundheit entsprechend den Empfehlungen des IOM eingeschätzt wird (**Tab. 2-10**). Allerdings wird in den D-A-CH-Referenzwerten betont, dass die exakte Zufuhrmenge an Vitamin D, mit der eine maximale Knochenmasse aufgebaut und gehalten werden kann, bisher noch nicht bekannt ist. In einer repräsentativen Untersuchung der deutschen Bevölkerung hat das Robert-Koch-Institut (RKI) im Rahmen des Deutschen Nationalen Gesundheitssurveys von 1997 - 1999 (GNHIES) Daten erhoben, die zeigen, dass 57% der Erwachsenen 25 OH D-Spiegel von < 20 ng/mL hatten. Der 25 OH D-Spiegel lag im Median bei 18,5 ng/mL (5.; 95. Perzentile: 6,2; 49,2 ng/mL) und die Vitamin D-Aufnahme über Lebensmittel betrug 2,6 µg pro Tag (Hintzpeter et al. 2008).

Tab. 2-10. Beurteilung des 25 OH D-Status je nach Fachgesellschaft.

	D-A-CH ¹ ; IOM ²		ES ³ ; IOF ⁴	
	ng/mL	nmol/L	ng/mL	nmol/L
Mangel	≤ 12	≤ 30	≤ 20	≤ 50
Insuffizienz	> 12 - 20	> 30 - 50	> 20 - 30	> 50 - 75
Adäquat	> 20	> 50	> 30	> 70
Risiko für Hypervitaminose D	> 160 ¹ > 50 ²	> 400 ¹ > 125 ²	> 100	> 250

¹Deutsche-, Österreichische- und Schweizerische Gesellschaft für Ernährung, 2012

²Institute of Medicine, 2011

³Endocrine Society, 2011

⁴International Osteoporosis Foundation, 2010

ng/mL x 2,5 = nmol/L

Die aktuelle Empfehlung der D-A-CH von 20 µg (800 IE) Vitamin D pro Tag ist viermal so hoch wie der vorherige Referenzwert, der bei 5 µg (200 IE) pro Tag lag (D-A-CH 2000). Diese drastische Erhöhung wird zum einen mit den Ergebnissen von Hintzpeter et al. 2008 und zum anderen mit einer Studie von Cashman et al. 2008 begründet. In der Untersuchung von Cashman et al. 2008 wurde für die irische Bevölkerung gezeigt, dass durch die Aufnahme von 20 µg (800 IE) Vitamin D pro Tag während der Wintermonate der 25 OH D-Spiegel bei 90 - 95% der Menschen auf Werte von > 20 ng/mL angehoben werden konnte. Da Irland auf

demselben Breitengrad wie Deutschland liegt, wird argumentiert, dass diese Ergebnisse auch für Deutschland zutreffend sind (D-A-CH 2012).

Für Säuglinge im Alter zwischen 0 und 12 Monaten wird eine Vitamin D-Zufuhr von 10 µg (400 IE) pro Tag empfohlen, um einen 25 OH D-Spiegel von 20 ng/mL zu erreichen und einer Rachitis vorzubeugen. Auf die Bedeutung einer optimalen Vitamin D-Versorgung während der Schwangerschaft wird aufgrund der Assoziation zwischen dem mütterlichen und fetalen 25 OH D-Status hingewiesen. Allerdings wird erwähnt, dass eine Unsicherheit in Bezug auf die Konsequenzen einer sehr hohen – wenngleich nicht weiter konkretisierten – Vitamin D-Zufuhr bestehe. Daher wird von der Aufnahme hoher Vitamin D-Dosen während der Schwangerschaft abgeraten (siehe Kapitel 5.2.3; D-A-CH 2012).

Wie anfangs erwähnt gilt der empfohlene Schätzwert für Vitamin D nur bei fehlender endogener Synthese in der Haut. Demnach wird laut D-A-CH-Referenzwerten für eine Person, die im Sommer häufig dem Sonnenlicht ausgesetzt ist – z.B. ohne Sonnenschutz des Gesichts oder der Arme und Beine – diese Sonnenexposition als ausreichend beurteilt, um über die endogene Synthese einen optimalen 25 OH D-Spiegel von mindestens 20 ng/mL zu erreichen. In diesem Fall ist laut D-A-CH-Referenzwerten keine zusätzliche Vitamin D-Aufnahme nötig. Entsprechend wird eine bestimmte Dauer der Sonnenexposition empfohlen, abhängig von der Tageszeit, dem Hauttyp, dem Breitengrad des Aufenthaltsortes sowie der Jahreszeit (zusammengefasst in **Tab. 2-11**). Zudem wird argumentiert, dass während der Sommermonate produzierte 25 OH D werde im Fettgewebe gespeichert und decke den Bedarf während der Wintermonate, wenn keine endogene Synthese möglich ist (D-A-CH 2012).

Tab. 2-11. Empfohlene Sonnenexpositionsdauer in Minuten, um 25 OH D-Spiegel über 20 ng/mL entsprechend des Hauttyps und der Jahreszeit zu erreichen.

Jahreszeit	Hauttyp I oder II	Hauttyp III
März - Mai	10 - 20	15 - 25
Juni - August	5 - 10	10 - 15
September - Oktober	10 - 20	15 - 25

Gilt für einen Aufenthaltsort zwischen dem 50. - 75. nördlichen Breitengrad zu einer Tageszeit zwischen 12.00 und 15.00 Uhr. Zwischen 10.00 - 12.00 Uhr sowie zwischen 17.00 - 18.00 Uhr soll die angegebene Expositionszeit verdoppelt werden (D-A-CH 2012).

Klassifikation des 25 OH D-Status

Basierend auf seiner Einschätzung der aktuellen Literatur folgert das IOM-Komitee, dass Personen mit 25 OH D-Werten von ≤ 12 ng/mL ein erhöhtes Risiko für einen Vitamin D-Mangel bezogen auf die Knochengesundheit haben. Ab dieser 25 OH D-Konzentration steige das Risiko für Osteomalazie und Osteoporose. Bei einigen, obgleich nicht allen Personen

besteht laut IOM bei 25 OH D-Werten von $> 12 - 20$ ng/mL ein potenzielles Risiko für eine Vitamin D-Insuffizienz; praktisch alle Personen seien ab 25 OH D-Spiegeln von mindestens 20 ng/mL optimal mit Vitamin D versorgt. Ab 25 OH D-Konzentrationen von > 50 ng/mL spricht das IOM von einem erhöhten Risiko für eine Hypervitaminose D (**Tab. 2-10**). Die Mitglieder des IOM-Komitees schätzen die derzeit vorhandene Literatur als nicht überzeugend ein, um 25 OH D-Konzentrationen von > 30 ng/mL mit einem zusätzlichen gesundheitlichen Nutzen in Verbindung bringen zu können. Sie sehen einen 25 OH D-Status von mindestens 20 ng/mL als optimale Versorgung, da sich ab diesem Wert die PTH-Konzentration im Blut zu stabilisieren beginnt. Die Mehrheit der von ihnen berücksichtigten Studien ergab, dass sich die PTH-Konzentration bei 25 OH D-Spiegeln zwischen 15 - 20 ng/mL stabilisierte (IOM 2011).

Das IOM nimmt an, dass zur Beurteilung der Versorgung von schwangeren Frauen mit Vitamin D nur die folgenden Indikatoren als potenzielle Marker für die Knochengesundheit in Frage kommen: der Mineralstoffgehalt und die Knochendichte des Neugeborenen sowie der 25 OH D-Spiegel bei der Schwangeren und im Nabelschnurblut. Die Calciumabsorption wird nicht als Indikator der Knochengesundheit beurteilt, da diese während der Schwangerschaft aus physiologischen Gründen erhöht ist (IOM 2011).

Das IOM-Komitee sieht es nicht in seinem Aufgabenbereich Grenzwerte zur Definition des 25 OH D-Spiegels zu entwickeln. Es äußert Besorgnis über das Fehlen einer zentralen Einrichtung, welche die Entwicklung fundierter Grenzwerte koordinieren und voranbringen könnte. Während weiterhin die aktuellen Grenzwerte verwendet werden, die nur mit geringer Beweislage festgelegt worden seien, kommt es laut IOM derzeit zu einer Überschätzung der 25 OH D-Spiegel bezüglich der Feststellung eines Vitamin D-Mangels.

Derzeit erfolgt die Beurteilung des 25 OH D-Status uneinheitlich und ist abhängig von der jeweiligen Fachgesellschaft. Die Empfehlungen der D-A-CH-Referenzwerte stimmen mit denen des IOM überein, wohingegen andere Fachgremien, wie z.B. die Nordamerikanische Gesellschaft für Endokrinologie (ES) sowie die Internationale Osteoporose Gesellschaft (IOF) den 25 OH D-Status abweichend beurteilen (Dawson-Hughes et al. 2010; Holick et al. 2011). In **Tab. 2-10** sind die unterschiedlichen Einschätzungen des 25 OH D-Status zusammengefasst (siehe Kapitel 5.1.2).

Im Gegensatz zum IOM empfiehlt die IOF in ihrem Positionspapier von 2010 einen Grenzwert von 30 ng/mL, um eine ausreichend gute Auswirkung auf den Knochen – im Hinblick auf Frakturhäufigkeit und Stürze – zu erreichen; hierzu werden 20 - 25 µg (800 - 1000 IE) Vitamin D pro Tag empfohlen (Dawson-Hughes et al. 2010). Auch die ES ist der Ansicht, dass 25 OH D-Spiegel von > 30 ng/mL als optimal und Werte ≤ 20 ng/mL als Vitamin D-Mangel einzuschätzen sind (**Tab. 2-10**). Die ES empfiehlt dazu für Schwangere und Stillende sowie

für Jugendliche und Erwachsene ab 19 Jahren eine tägliche Vitamin D-Aufnahme von 37,5 - 50 µg (1500 - 2000 IE; **Tab 2-9**; siehe Kapitel 5.1.3).

2.4.3 Risikobewertung von Vitamin D

Im Juli 2012 hat die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) die sichere tägliche Vitamin D-Aufnahmemenge (UL) für Erwachsene, für Schwangere und Stillende sowie für Kinder und Jugendliche ab 11 Jahren von 50 µg (2000 IE) auf 100 µg (4000 IE) angehoben (EFSA 2012; **Tab. 2-9**). Die EFSA begründet diese Erhöhung mit den neuen Erkenntnissen aus aktuellen Supplementationsstudien mit Vitamin D. Das Komitee macht zudem deutlich, dass der 25 OH D-Spiegel nicht als Indikator zur Untersuchung einer Hypercalzämie geeignet ist; diese sollte vornehmlich über die Bestimmung der Serum-Calcium-Konzentration erfolgen.

Laut dem Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) besteht für Vitamin D ein hohes Risiko für die Gesundheit, da der Unterschied zwischen der empfohlenen Tagesdosis (RDA) und dem UL als gering eingeschätzt wird (BfR 2004). Das BfR sieht für Erwachsene einen UL für Vitamin D von 50 µg (2000 IE) pro Tag vor, für Säuglinge gelten 25 µg (1000 IE) pro Tag als sichere obere Aufnahmemenge. Schwangeren Frauen empfiehlt das BfR eine Tagesdosis von > 12,5 µg (500 IE) Vitamin D nur nach strenger Indikation, da eine Hypercalzämie durch eine eventuelle Überdosierung gegebenenfalls zu körperlicher und geistiger Retardierung, supralvalvulärer Aortenstenose (SVAS) und Retinopathie des Kindes führen kann (**Tab. 2-9**). In der Einschätzung des BfR heißt es weiter, dass eine Unsicherheit bestehe, ab welcher Dosis die in Tierversuchen und bei schwangeren Frauen beobachtete teratogene Wirkung von Vitamin D auf den Fetus eintrete (siehe Kapitel 5.2.3). Eine toxische Wirkung von Vitamin D konnte bisher allerdings nur in Tierversuchen gezeigt werden, bei denen z.T. die aktive Form – das $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ – sowie sehr hohe Dosen Vitamin D_2 verwendet wurden (BfR 2004). Studien am Menschen, die eine teratogene Wirkung von Vitamin D nachweisen, existieren nicht bzw. sind in der Literatur nicht zu finden.

Die Bedenken, durch eine Erhöhung der Empfehlungen zu viel Vitamin D aufzunehmen, sind daher nach Ansicht vieler Autoren unter Berücksichtigung der metabolischen Kontrolle der Vitamin D-Aktivierung unbegründet, da der Körper im Falle einer bereits bestehenden guten Versorgung mit Vitamin D dieses nicht in die aktive Form, das $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, umwandelt (Holis et al. 2011; Wagner 2006; Holick 2007; DeLuca 2004). Die Aktivierung durch die 1-alpha-Hydroxylase in der Niere erfolgt unabhängig von der Höhe der Zufuhr mit der Nahrung, wie in Kapitel 2.2.1 beschrieben.

Zur Charakterisierung des Zusammenhangs zwischen Vitamin D-Aufnahme und potenziellen Nebenwirkungen wird das Auftreten einer Hypercalzämie herangezogen, die als klassisches Kriterium zur Erfassung einer Vitamin D-Überdosierung gilt. Eine Hypercalzämie ist definiert

als Calciumkonzentration im Blut von $> 2,75$ mmol/L (Thomas 2012). Dementsprechend wird in theoretischer Hinsicht ein no observed adverse effect level (NOAEL) und ein lowest observed adverse effect level (LOAEL) festgelegt. Nach Einschätzung von Hathcock et al. 2007 kann für Vitamin D ein NOAEL von $250\text{ }\mu\text{g}$ (100.000 IE) pro Tag festgesetzt werden. Zur Definition eines LOAEL ist die Datenlage bisher allerdings nicht ausreichend (Zittermann et al. 2013).

Bei Erwachsenen sind nach Ansicht vieler Autoren Symptome einer Vitamin D-Überdosierung bzw. einer Hypercalzämie ab 25 OH D -Konzentrationen zwischen 160 und 500 ng/mL zu beobachten (Hathcock et al. 2007; Vieth 2006). Das IOM schätzt 25 OH D -Spiegel von $> 50\text{ ng/mL}$ als möglicherweise gesundheitsschädlich ein und definiert einen UL von $100\text{ }\mu\text{g}$ (4000 IE). In den D-A-CH-Referenzwerten wird angegeben, dass das Risiko für eine Hypercalzämie ab 25 OH D -Spiegeln von $> 160\text{ ng/mL}$ erhöht ist (siehe **Tab. 2-11**).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine tägliche Vitamin D-Aufnahme von bis zu $100\text{ }\mu\text{g}$ (4000 IE) auch während der Schwangerschaft als sicher bezeichnet werden kann; hier wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Für die Hypothese, dass ein niedriger Vitamin D-Status während der Schwangerschaft mit negativen gesundheitlichen Konsequenzen für die Schwangere oder die Nachkommen assoziiert ist, gibt es bisher noch keine eindeutige Evidenz. Allerdings stehen die Ergebnisse einiger großangelegter randomisierter, kontrollierter Interventionsstudien noch aus.

3 Studiendesign und Methoden

3.1 Studiendesign

Die **Querschnittsstudie** wurde von Dezember 2010 bis Februar 2012 im St. Josefs Krankenhaus Balserische Stiftung Gießen in Kooperation mit Dr. Peter Gilbert, Chefarzt der Gynäkologie und Geburtshilfe, durchgeführt.

Die Studie ist im Deutschen Register Klinischer Studien unter DRKS00003245 zu finden und wurde von der Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Giessen genehmigt (AZ 189/10).

Die **Interventionsstudie** wurde als prospektive, einarmige, nicht-randomisierte, offene Supplementationsstudie von Februar 2013 bis November 2014 in den Frauenarztpraxen Dr. Schröder, Dr. Fink und Dr. Esch und Fleck in Gießen sowie in Zusammenarbeit mit den folgenden Entbindungskliniken durchgeführt: St. Josefs Krankenhauses Gießen Balserische Stiftung (Dr. P. Gilbert), Universitätsklinikum Giessen und Marburg (Prof. Dr. Dr. h.c. H.-R. Tinneberg) und der Asklepios Klinik Lich (Dr. H. Köcker-Korus). Das Studiensupplement Vigantoletten[®], Merck Serono, das als handelsübliches Präparat erworben wurde, enthielt 25 µg bzw. 1000 internationale Einheiten (IE) Cholecalciferol (Vitamin D₃). Der Hersteller spielte in dieser Studie nur die Rolle des Produzenten. Schwangere Frauen erhielten das Studienpräparat bei 25 OH D-Konzentrationen von ≤ 20 ng/mL von dem/-r behandelnden Gynäkologen/-in verschrieben, um mindestens eine Vitamin D-Insuffizienz zu vermeiden, die entsprechend des IOM 2011 und der D-A-CH 2012 ab 25 OH D-Spiegeln von $> 12 - 20$ ng/mL vorliegt; siehe Kapitel 3.2.1. Die Einnahme des Vitamin D-Supplements begann im Mittel in der 14. SSW und wurde über einen Zeitraum von fünf Monaten beobachtet.

Die Studie ist im Deutschen Register Klinischer Studien unter DRKS00003245 zu finden und wurde von der Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Giessen genehmigt (AZ 301/11).

3.1.1 Untersuchungskollektive

In der Querschnittsstudie gaben 369 schwangere Frauen ihr schriftliches Einverständnis, an der Studie teilzunehmen. Frauen, bei denen die folgenden Kriterien zutrafen, nahmen nicht an der Studie teil: Alter unter 18 oder über 40 Jahre, chronische Nieren- und Lebererkrankung, sekundärer Hyperparathyreoidismus, Malabsorptionserkrankungen, Einnahme von Glukokortikoiden und bzw. oder Antiepileptika. Kurz vor bzw. innerhalb von 72 Stunden nach der Entbindung wurde eine Blutprobe bei der Mutter und unmittelbar nach der Geburt eine weitere aus der Nabelschnur entnommen.

In der Interventionsstudie gaben 103 Frauen nach bestätigter Schwangerschaft durch den/die behandelnden/-e Gynäkologen/-in ihr schriftliches Einverständnis, an der Studie teil-

zunehmen. Frauen, auf die die folgenden Kriterien zutrafen, nahmen nicht an der Studie teil: Alter unter 18 oder über 40 Jahre, Mehrlingsschwangerschaft, bekannter Vitamin D-Rezeptor Defekt, Hypercalzämie, primärer Hyperparathyreoidismus, vor der Schwangerschaft bekannte Erkrankungen der Schilddrüse, Sarkoidose, Tuberkulose oder andere Erkrankungen der Granula, chronische Leber- oder Nierenerkrankung, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Malabsorptionserkrankungen, Einnahme von Glukokortikoiden und/oder Antiepileptika, Heparintherapie. Die Studienteilnahme der Frauen wurde durch das Platzieren eines Sonnenaufklebers im Mutterpass gekennzeichnet. Dieser Sonnenaufkleber signalisierte den betreuenden Ärzten und Hebammen in den Entbindungskliniken, dass nach der Entbindung eine Blutprobe aus der Nabelschnur entnommen werden sollte.

3.1.2 Ablauf der Studien und Basischarakteristika

In der Querschnittstudie wurden neben den Konzentrationen der Plasmaparameter 25 OH D, intaktes Parathormon (iPTH), alkalische Phosphatase (ALP) und Calcium auch die Basischarakteristika der Schwangeren und der Neugeborenen erfasst. Die Blutabnahme erfolgte bei Frauen, die zur Entbindung in das St. Josefs Krankenhaus Gießen kamen, sowie nach der Entbindung aus der Nabelschnur.

Alle Frauen füllten einen Fragebogen zur Erfassung von Faktoren aus von denen bekannt ist, dass sie mit dem 25 OH D-Spiegel assoziiert sind, wie z.B. demographische- und Lebensstilvariablen (Campagna et al. 2013). Die medizinischen und anthropometrischen Daten wurden der externen Qualitätssicherung (EQS) entnommen, ein standardisiertes Verfahren, das aus statistischen Gründen routinemäßig zur Erfassung anthropometrischer-, medizinischer- und sozioökonomischer Daten im St. Josefs Krankenhaus Gießen verwendet wird. Zur statistischen Auswertung der Daten wurden die erfassten demographischen- und Lebensstilfaktoren als unabhängige Variablen bzw. unabhängige Risikofaktoren betrachtet und folgendermaßen zu binären Variablen zusammengefasst:

- Alter nach Median (≤ 30 Jahre, 31 - 40 Jahre)
- Gewicht und Größe (der EQS bzw. dem Mutterpass entnommen)
- Body Mass Index (BMI) präkonzeptionell ($\leq 25 \text{ kg/m}^2$, $> 25 \text{ kg/m}^2$, nach WHO-Kriterien für Übergewicht eingeteilt, WHO 1995)
- Parität (Nullipara, ≥ 1 vorangegangene Geburt)
- Herkunftsland (europäisch, nicht-europäisch)
- Hauttyp (hell, medium-dunkel, modifiziert nach Fitzpatrick 1988)
- Tragen eines Schleiers (ja oder nein)
- physische Aktivität ($< 1 \text{ h/Woche}$, $\geq 1 \text{ h/Woche}$)
- Aufenthalt im Freien ($< 1 \text{ h/Tag}$, $\geq 1 \text{ h/Tag}$)
- Schuljahre (kein Abschluss, > 8 Jahre).

Die Frauen sollten im Fragebogen eintragen, ob sie während der Schwangerschaft Supplemente eingenommen haben; wenn ja sollte der Name des Herstellers angegeben werden, um den möglichen Vitamin D-Gehalt des Produktes zu erfassen.

Die folgenden Angaben zur Schwangerschaft sowie zum Neugeborenen wurden der EQS entnommen:

- vorzeitiger Blasensprung aufgetreten (ja oder nein)
- Gestationsdiabetes aufgetreten (ja oder nein)
- Präeklampsie aufgetreten (ja oder nein)
- Gestationsdauer in Wochen
- Art der Entbindung (Spontanpartus, Sectio caesarea)
- APGAR-Score (nach 5 Minuten)
- Base Excess (mmol/L)
- Nabelarterien pH
- Geburtsgewicht in Gramm
- Geburtsgröße in cm
- Kopfumfang in cm.

In der Interventionsstudie wurde bei allen Schwangeren zu vier Zeitpunkten (25 OH D-Screening, T0, T1, T2) während der Schwangerschaft Blut abgenommen; und zwar zwischen der 1. - 15., 12. - 16., 19. - 32. und der 32. - 36. SSW jeweils zu den Routineultraschallterminen in der gynäkologischen Praxis. Unmittelbar nach der Entbindung wurde eine Blutprobe aus der Nabelschnur entnommen. Die Konzentrationen der folgenden Serumparameter wurden bestimmt: 25 OH D, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, iPTH, ALP, Calcium sowie die Aktivität des Isoenzym 5b der Tartrat-resistenten sauren Phosphatase (TRAP 5b).

Schwangere, die zum Zeitpunkt des Screenings 25 OH D-Werte von ≤ 20 ng/mL hatten wurden in die Behandlungsgruppe eingeteilt und erhielten ab T0 das Vitamin D-Supplement. Frauen mit Werten > 20 ng/mL wurden in die Beobachtungsgruppe aufgenommen. Diese erhielten kein Vitamin D-Supplement. Sie wurden im Verlauf der Schwangerschaft beobachtet; ihnen wurde parallel zur Behandlungsgruppe Blut abgenommen und untersucht. Der eigentliche Beginn der Intervention war der Zeitpunkt T0.

Neben den Serumparametern wurden Basischarakteristika der Schwangeren und der Neugeborenen erfasst. Zu Beginn der Intervention (T0) und zur letzten Blutabnahme der Schwangeren (T2) füllten diese einen Fragebogen zur Erfassung demographischer- und Lebensstilfaktoren aus (s. Anhang **A-6**).

In der statistischen Analyse wurden die folgenden Angaben entweder als kontinuierliche oder als kategoriale Variablen berücksichtigt und wie folgt zusammengefasst:

- Einnahme eines Nahrungsergänzungsmittels (ja oder nein; ggf. Name des Herstellers)
- Herkunftsland (europäisch, nicht-europäisch)
- Tragen eines Schleiers (ja oder nein)
- Sonnenstudiobesuch vor der Schwangerschaft (ja oder nein)
- Reisen in besonders sonnige Regionen im letzten Monat (ja oder nein)
- Aktivitätslevel zu Beginn der Schwangerschaft in- und außerhalb von Gebäuden (niedrig, moderat-hoch, modifiziert nach dem internationalen Fragebogen zur physischen Aktivität, IPAQ, Craig et al. 2003)
- Aufenthalt im Freien ($< 1\text{h/Tag}$, $\geq 1\text{h/Tag}$)
- Hauttyp (hell, medium-dunkel, modifiziert nach Fitzpatrick 1988)

Anthropometrische- sowie gesundheitsbezogene Daten der Schwangeren und des Neugeborenen wurden dem Mutterpass oder der medizinischen Akte entnommen:

- BMI präkonzeptionell ($\leq 25\text{ kg/m}^2$, $> 25\text{ kg/m}^2$, nach WHO-Kriterien für Übergewicht eingeteilt, WHO 1995)
- Parität (Nullipara, ≥ 1 vorangegangene Geburt)
- Alter in Jahren
- Gestationsdiabetes aufgetreten (ja oder nein)
- Präeklampsie aufgetreten (ja oder nein)
- Gestationsdauer in Wochen
- Länge des fetalen Femurs in cm (durch Ultraschallmessung in der 19. - 22. und 29. - 32. Schwangerschaftswoche vom/-n behandelnden/-er Gynäkologen/-in bestimmt)
- Art der Entbindung (Spontanpartus, primäre-, sekundäre Sectio caesarea)
- Geburtsgewicht in Gramm
- Geburtsgröße in cm
- APGAR-Score (nach 5 Minuten).

Zwischen der 23. und 28. SSW erfolgte im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinie (MSRL) in den gynäkologischen Praxen ein 50 g oraler Glukose-Suchtest (Glucose Challenge Test, GCT), unabhängig von Tageszeit und Nahrungsaufnahme. Bei einer Plasmaglukose $> 135\text{ mg/dL}$ nach einer Stunde, wurde ein 75 g oraler Glukosetoleranztest (oGTT) angeschlossen, bei dem die Plasmaglukosewerte nüchtern sowie eine und drei Stunden nach Glukosegabe gemessen wurden. Ein Gestationsdiabetes (GDM) liegt nach Kleinwechter et al. 2012 vor, wenn mindestens einer der folgenden drei Plasmaglukose-Grenzwerte erreicht oder überschritten wird: nüchtern: 92 mg/dL ; nach 1 Stunde: 180 mg/dL ; nach 2 Stunden: 153 mg/dL . In dieser Interventionsstudie ging die Plasmaglukose nach dem GCT als kontinuierlicher Pa-

parameter in die statistische Analyse ein. Die Glukosetoleranz wurde als kategoriale Variable, entsprechend folgender Einteilung, modifiziert nach Kleinwechter et al. 2012, berücksichtigt:

- normale Glukosetoleranz: Plasmaglukose nach GCT < 135 mg/dL
- gestörte Glukosetoleranz: Plasmaglukose nach GCT > 135 mg/dL und normale Plasmaglukosewerte nach oGTT
- GDM: Plasmaglukose nach GCT > 135 mg/dL und Erreichen oder Überschreiten von mindestens einem Grenzwert nach oGTT.

Die Einnahme des Studienpräparates wurde am Ende der Schwangerschaft mit der Frage nach der Häufigkeit der Vitamin D-Einnahme pro Woche im Fragebogen – zum Zeitpunkt T2 – überprüft. Zudem wurde gefragt, ob in den letzten zwei Wochen die Einnahme vergessen wurde. Die Jahreszeit der Blutprobenentnahme wurde definiert als: Frühjahr (März - Mai), Sommer (Juni - August), Herbst (September - November) und Winter (Dezember - Februar).

3.1.3 Endpunkte

Das primäre Zielkriterium der Querschnittstudie war die Messung der Plasma-25 OH D-Konzentration der Schwangeren zum Zeitpunkt der Entbindung sowie nach der Entbindung im Nabelschnurblut. Als Sekundärzielkriterien wurden die Plasmakonzentrationen von iPTH, ALP und Calcium erhoben.

Das primäre Zielkriterium der Interventionsstudie war, den Effekt einer Supplementation mit 25 µg (1000 IE) Vitamin D₃ pro Tag auf die Serum-25 OH D-Konzentration bei unzureichend versorgten Schwangeren und nach der Entbindung im Nabelschnurblut zu erfassen. Sekundäre Zielkriterien waren die Serum-Konzentrationen der folgenden Parameter bei der Schwangeren: 1,25(OH)₂D₃, iPTH, ALP, Calcium, TRAP 5b und im Nabelschnurblut: iPTH.

3.2 Methoden

In der Querschnittstudie wurden zur Blutabnahme 7,5 mL Lithium Heparin S-Monovetten (Sarstedt Monovette, Nümbrecht, Deutschland) verwendet. Die Blutproben wurden entweder sofort zentrifugiert oder maximal 4 Stunden bei 4°C im Kühlschrank aufbewahrt und das Plasma bei -80°C bis zur Analyse gelagert. Die Analysen erfolgten jeweils am Ende einer Sammelperiode, die entsprechend der Jahreszeiten folgendermaßen definiert wurde: Frühjahr (März - Mai), Sommer (Juni - August), Herbst (September - November) und Winter (Dezember - Februar). Die eingefrorenen Blutproben wurden auf Trockeneis in ein Zentrallabor nach Köln geschickt, Laboratoriumsmedizin Dres. med. Wisplinghoff und Kollegen.

Die Blutabnahmen in der Interventionsstudie erfolgten in 7,5 mL Serum-Gel Monovetten (Sarstedt S-Monovette, Nümbrecht, Deutschland). Zum Zeitpunkt des 25 OH D-Screenings, zu T1 und nach der Entbindung aus der Nabelschnur wurden jeweils 1x 7,5 mL Blut ent-

nommen, zu T0 und T2 wurden 2x 7,5 mL entnommen. Die Blutproben der Schwangeren wurden innerhalb von 30 Minuten nach der Abnahme zentrifugiert; die Nabelschnurblutproben wurden vor der Zentrifugation maximal 72h bei 4°C aufbewahrt. Das Serum wurde abgehoben und bis zur Analyse, die spätestens innerhalb von 72h erfolgte, bei -20°C eingefroren.

3.2.1 Laboranalysen

Die Analyse der Parameter der Querschnittsstudie erfolgte in einem Zentrallabor, Labor Dres. med. Wisplinghoff und Kollegen in Köln. Die Angaben zur Sensitivität und Spezifität stammen aus den Standard Operating Procedures (SOPs) des Labors bzw. den Assay-Manuals. Alle Parameter wurden im Plasma untersucht.

Die 25 OH D-Gesamtkonzentration wurde mit einem direkten, kompetitiven Chemilumineszenz-Immunoassay bestimmt (LIAISON® 25 OH Vitamin D TOTAL Assay; DiaSorin, Stillwater, MN, USA). Dieser Assay entspricht in seiner Spezifität und analytischen Sensitivität dem DiaSorin Radioimmunoassay (RIA), der für die Etablierung von 25 OH D-Referenzwerten für die klinische Praxis eingesetzt wurde (Ersfeld et al. 2004; Hollis 2008). Die funktionelle Sensitivität liegt bei 4,0 ng/mL (zur Umrechnung in nmol/L mit 2,5 multiplizieren) und der Bereich der analytischen Sensitivität (Messbereich) wird zwischen 4,0 und 150,0 ng/mL angegeben. Die untere Nachweisgrenze (LOD) liegt bei 4 ng/mL. Bei Konzentrationen zwischen 6,0 und 63,0 ng/mL betragen die Intra- und Interassay Variationskoeffizienten < 8% bzw. < 13%. Die Kreuzreaktivität des Assays zu 25 OH D₂ beträgt 100% und zu 25 OH D₃ 104%.

Ein 25 OH D-Wert von < 20 ng/mL wurde entsprechend der Empfehlungen des IOM 2011 und der D-A-CH 2012 als Vitamin D-Insuffizienz beurteilt.

Als Knochenstoffwechselparameter wurden intaktes Parathormon (iPTH), alkalische Phosphatase (ALP) und Calcium im Plasma bestimmt. Die iPTH-Konzentration wurde mit einem Chemilumineszenz-Immunoassay untersucht (LIAISON® N-TACT PTH Assay; DiaSorin, Stillwater, MN, USA), dessen analytische Sensitivität zwischen 5 und 400 pg/mL liegt. Die Intra- und Interassay Variationskoeffizienten betragen bei Konzentrationen zwischen 7,8 und 5,1 pg/mL < 8% bzw. < 14%. Der angegebene Referenzbereich für Erwachsene liegt zwischen 7 und 82 pg/mL (zur Umrechnung in pmol/L mit 0,106 multiplizieren). Die Gesamt ALP- und Calcium-Konzentration wurde photometrisch bzw. mit kinetischen Farbttests in Olympus Analysegeräten bestimmt (Olympus AU640 und AU600, Lismeehan, Co. Clare, Irland).

In der Interventionsstudie erfolgte die Analyse der folgenden Parameter in einem Zentrallabor der Firma Synlab, Bad Nauheim. Die Angaben zur Sensitivität und Spezifität stammen aus den SOPs des Labors bzw. den Assay-Manuals. Alle Parameter wurden im Serum untersucht.

Die 25 OH D-Gesamtkonzentration wurde mit einem automatischen, kompetitiven, Einzschritt-Chemilumineszenz-Immunoassay bestimmt (ADVIA Centaur Vitamin D Total-Test; Siemens). Diese Methode ist vergleichbar mit der derzeit als Referenzmethode beschriebenen Flüssigchromatographie gekoppelt mit Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS; Cavalier et al. 2014). Die funktionelle Sensitivität des Tests beträgt 4,2 ng/mL (zur Umrechnung in nmol/L mit 2,5 multiplizieren), die untere Nachweisgrenze (Limit of Detection, LOD) beträgt 3,2 ng/mL; der messbare Bereich liegt bei 4,2 - 150,0 ng/mL. Die Intra- und Interassay Variationskoeffizienten betragen bei Konzentrationen zwischen 11,7 - 132,1 ng/mL $\leq 7\%$ und $\leq 11,1\%$. Die Kreuzreaktivität des Tests zu 25 OH D₂ liegt bei 104,5% und zu 25 OH D₃ bei 100,7%.

Ein 25 OH D-Spiegel von $> 12 - 20$ ng/mL wurde als Vitamin D-Insuffizienz und Werte über 20 ng/mL als adäquate Versorgung definiert; 25 OH D-Werte ≤ 12 ng/mL wurden entsprechend der Empfehlungen des IOM 2011 und der D-A-CH 2012 als Vitamin D-Mangel definiert.

Die Konzentration des 1,25(OH)₂D₃ wurde mit einem automatischen „One-Side“-Chemilumineszenz-Immunoassay bestimmt (IDS-iSYS 1,25-Dihydroxy-Vitamin D; Immundiagnostic Systems). Die Intra- und Interassay Variationskoeffizienten betragen bei Konzentrationen zwischen 21,7 - 154,3 pg/mL $\leq 11,5\%$ und $\leq 14,5\%$. Der zulässige Messbereich des Tests umfasst 6,5 - 210 pg/mL (zur Umrechnung in pmol/L mit 2,4 multiplizieren). Das Labor gibt einen Referenzbereich für Erwachsene von 16,3 - 81,0 pg/mL an. Als Knochenstoffwechselparameter wurden intaktes Parathormon (iPTH), alkalische Phosphatase (ALP), Calcium und die aktive Isoform 5b der tatarresistenten sauren Phosphatase (TRAP 5b) bestimmt. Die Konzentration von iPTH wurde mit einem zweiseitigen Sandwich-Immunoassay mit direkter Chemilumineszenz bestimmt (ADVIA Centaur Intact PTH-Test; Siemens). Die Intra- und Interassay Variationskoeffizienten liegen bei Konzentrationen zwischen 40,4 - 859,3 pg/mL bei $\leq 5,2\%$ und $\leq 5,8\%$. Der analytische Bereich umfasst 2,5 - 1900 pg/mL (zur Umrechnung in pmol/L mit 0,106 multiplizieren); die untere Nachweisgrenze (LOD) liegt bei 0,01 pg/mL. Der vom Labor angegebene Referenzbereich für Erwachsene beträgt 14,0 - 72,0 pg/mL. Die Gesamt ALP- und Calcium-Konzentration wurde photometrisch bzw. mit kinetischen Farbtests auf den ADVIA Chemistry Systems bestimmt (Siemens Healthcare Diagnostics Inc.). Die TRAP 5b-Aktivität wurde durch einen Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) bestimmt (Immundiagnostic Systems), mit einer analytischen Sensitivität zwischen 0,5 und 10,0 U/L; der angegebene Referenzbereich für prämenopausale Frauen beträgt 1,03 - 4,15 U/L.

Alle Plasma- bzw. Serumwerte, die unterhalb des Messbereichs bzw. unterhalb der Nachweisgrenze des Assays lagen, wurden nach Cohen und Ryan 1989 durch LOD/2 ersetzt. Dies betraf in der Querschnittsstudie 15% und in der Interventionsstudie 30% der 25 OH D-

Konzentrationen der Schwangeren und 11% bzw. 82% der iPTH-Konzentrationen im Nabelschnurblut.

3.2.2 Fallzahlberechnungen und Statistik

Für die Querschnittsstudie wurde nach Verwendung eines gepaarten t-Tests für unabhängige Daten berechnet, dass mit 300 Teilnehmerinnen – 75 Schwangere und Neugeborene pro Jahreszeit – eine 80%ige statistische Power vorliegt, um mit einem zweiseitigen 5%igen Signifikanzniveau (α 0,05), eine minimale Differenz von 2,8 ng/mL mit einer Standardabweichung von 4 ng/mL zwischen dem wahren 25 OH D-Wert im Median und dem Median im Untersuchungskollektiv zu erfassen, entsprechend der folgenden Literatur: Thomas et al. 2011, Bowyer et al. 2009; Nicolaidou et al. 2006. Da anzunehmen war, dass die Daten nicht normalverteilt sind, wurde ein Aufschlag von 10% bei der Fallzahlberechnung berücksichtigt. Auf Normalverteilung wurde nach Kolmogorov-Smirnov getestet. Da die Daten nicht normalverteilt waren, werden der Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Nicht-normalverteilte Daten wurden mit den folgenden nicht-parametrischen Tests untersucht: entweder Kruskal-Wallis in Verbindung mit Mann-Whitney U-Test als *post hoc* Test, mit einer Korrektur des p-Wertes nach Bonferroni ($p < 0,016$) oder Wilcoxon Vorzeichentest. Mit dem Mann-Whitney U-Test wurde auf signifikante Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Daten getestet; soweit erforderlich wurde die Yates Korrektur angewendet. Der χ^2 -Test nach Pearson wurde für kategoriale Variablen verwendet. Korrelationen zwischen kontinuierlichen Variablen wurden mit dem Spearman Rangkorrelationskoeffizienten (r_s) untersucht. Die grafische Darstellung der Daten erfolgte u.a. als Boxplots, wobei die Box dem IQR (25% - 75%) mit Median entspricht und die Antennen 1,5mal den IQR kennzeichnen. Univariate, bivariate und multivariate logistische Regressionsmodelle wurden zur Berechnung des Odds Ratio (OR) und des adjustierten OR (aOR) mit 95% Konfidenzintervall (KI) für eine Vitamin D-Insuffizienz – definiert als 25 OH D-Spiegel < 20 ng/mL – verwendet. Dazu wurde die 25 OH D-Konzentration als binäre, kategoriale Variable und die vorgeschlagenen Risikofaktoren als unabhängige Variablen in die Modelle einbezogen. Die statistische Auswertung der Daten erfolgt mit SPSS IBM, Version 20.

Für die Interventionsstudie wurde berechnet, dass mit 65 schwangeren Frauen eine 80%ige statistische Power vorliegt, um mit einem zweiseitigen 5%igen Signifikanzniveau (α 0,05), einen Unterschied im 25 OH D-Status innerhalb der Behandlungs- und der Beobachtungsgruppe am Ende der Schwangerschaft von mindestens 5 ng/mL mit einer Standardabweichung von 10 ng/mL erfassen zu können (Hollis et al. 2011; Basile et al. 2006). Es war anzunehmen, dass 10% der Schwangeren nicht bis zum Ende der Studie verfolgt werden können (lost-to-follow-up), bei 20% ein Abort auftritt und die Daten nicht normalverteilt sind. Daher wurde insgesamt ein Aufschlag von 30% bei der Fallzahlberechnung berücksichtigt. Dies

ergab eine Gesamtfallzahl von 94 schwangeren Frauen. Die Verteilung der Gesamtfallzahl auf die Behandlungs- und Beobachtungsgruppe erfolgte unter Berücksichtigung der Ergebnisse der vorangegangenen Querschnittsstudie (Wuertz et al. 2013), in der 77% der Schwangeren einen 25 OH D-Spiegel von < 20 ng/mL und 23% einen 25 OH D-Spiegel von ≥ 20 ng/mL hatten. Entsprechend sollten mindestens 72 Frauen in die Behandlungs- und 22 in die Beobachtungsgruppe aufgenommen werden.

Auf Normalverteilung wurde für einen Stichprobenumfang von > 50 nach Kolmogorov-Smirnov und für Stichproben bis 50 nach Shapiro-Wilk getestet sowie anhand der Verteilung im Q-Q Plot visuell entschieden. Da einige Daten nicht-normalverteilt waren, wird der Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Die folgenden nicht-parametrischen Tests wurden verwendet: verbundene Daten wurden mit Friedman's Test in Verbindung mit Wilcoxon Vorzeichentest als *post hoc* Test untersucht, unabhängige Daten wurden mit Kruskal-Wallis und Mann-Whitney U-Test als *post hoc* Test untersucht. Für alle *post hoc* Tests wurde der p-Wert nach Bonferroni korrigiert ($p < 0,016$). Für kategoriale Variablen wurde der χ^2 -Test nach Pearson verwendet. Korrelationen zwischen kontinuierlichen Variablen wurden mit dem Spearman Rangkorrelationskoeffizienten (r_s) untersucht. Veränderungen im 25 OH D-Status innerhalb einer Gruppe bzw. einer Untergruppe wurden als Fold Change (fc) angegeben, berechnet aus dem Quotienten der 25 OH D-Werte zu T2 und T0.

Zur Untersuchung des Effekts der Vitamin D-Einnahme auf die 25 OH D-Konzentration während der Studie wurden die Frauen der Behandlungsgruppe in einer *post hoc*-Analyse in Untergruppen entsprechend ihres 25 OH D-Spiegels zu T0 eingeteilt; dies erfolgte auf Grundlage der Empfehlungen für die Klassifikation des 25 OH D-Status in den D-A-CH-Referenzwerten 2012 (siehe **Tab. 2-10**). Um mögliche Wechselwirkungen zwischen den Untergruppen der Behandlungsgruppe und der Zeit zu erfassen, wurde ein generelles lineares Modell (GLM 4) bzw. eine einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwertwiederholung durchgeführt. Um den Einfluss der Jahreszeit auf die 25 OH D-Konzentration zu untersuchen, wurde diese als Kovariate im Modell berücksichtigt. Da eine geringe Abweichung der Daten von einer Normalverteilung vorlag, wurden die Ergebnisse mit einer nicht-parametrischen Analyse für longitudinale Daten nach Kimihiro Noguchi 2012 und Brunner et al. 2002 mit dem Statistikprogramm R (www.r-project.org) überprüft; es konnten keine Abweichungen festgestellt werden. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS IBM, Version 21.

4 Ergebnisse

4.1 Querschnittsstudie

4.1.1 Studienkollektiv und Basischarakteristika

Insgesamt stimmten 328 Frauen der Untersuchung einer Nabelschnurblutprobe zu; von 261 Frauen (71%) standen Blutproben zur 25 OH D-Analyse zur Verfügung. Die Basischarakteristika der Schwangeren und der Neugeborenen sind im Anhang in **Tab. A-1** dargestellt. Das mediane Alter der Schwangeren lag bei 30 (IQR 26,2 - 34,3) Jahren, der präkonzeptionelle BMI bei 23,1 (IQR 20,9 - 25,7) kg/m², die Länge der Schwangerschaft betrug 39,9 (IQR 39,3 - 41,0) Wochen und die Neugeborenen hatten ein Geburtsgewicht von 3450 (IQR 3100 - 3798) Gramm sowie eine Geburtsgröße von 52 (IQR 50 - 54) cm. Insgesamt hatten 37 Schwangere (14%) einen GDM und bei sechs (2%) trat eine Präeklampsie auf; bei 70 Frauen (27%) wurde die Schwangerschaft mit einer Sectio caesarea beendet (siehe **Tab. A-2**). Von den 328 Neugeborenen wurden aufgrund folgender Komplikationen fünf in die Kinderklinik überwiesen, negativer Base Excess (Basendefizit) im Nabelschnurblut, Dyspnoe mit erforderlicher Maskenbeatmung, Nabelarterien pH < 7,0, Infektion oder kardiale Arrhythmie.

4.1.2 Endpunkte

Die Plasma-25 OH D-Konzentration lag bei 77% der Schwangeren und 69% der Nabelschnurblutproben unterhalb von 20 ng/mL. In den Blutproben der Schwangeren wurde ein 25 OH D-Spiegel von 10,0 (IQR 5,0 - 18,2) ng/mL, im Nabelschnurblut ein Spiegel von 13,6 (IQR 7,1 - 23,4) ng/mL gemessen (**Tab. 4-1**). Frauen aus einem nicht-europäischen Herkunftsland, mit einer physischen Aktivität von < 1h/Woche, die sich < 1h/Tag im Freien aufhielten und mit ≥ 1 vorangegangenen Geburt, hatten signifikant niedrigere 25 OH D-Spiegel im Vergleich zu Frauen aus einem europäischen Herkunftsland sowie mit einem physischen Aktivitätslevel von ≥ 1h/Woche, einem Aufenthalt im Freien von ≥ 1h/Tag und keiner vorangegangenen Geburt (**Tab. 4-2**).

Die Plasma-25 OH D-Spiegel lagen im Winter bei 98% der Schwangeren und bei 94% der Nabelschnurblutproben unterhalb des Grenzwertes von 20 ng/mL (**Abb. 4-1**). Auch in den Sommermonaten lagen die Plasma-25 OH D-Konzentrationen bei 49% der Schwangeren und in 35% der Nabelschnurblutproben unterhalb dieses 25 OH D-Grenzwertes.

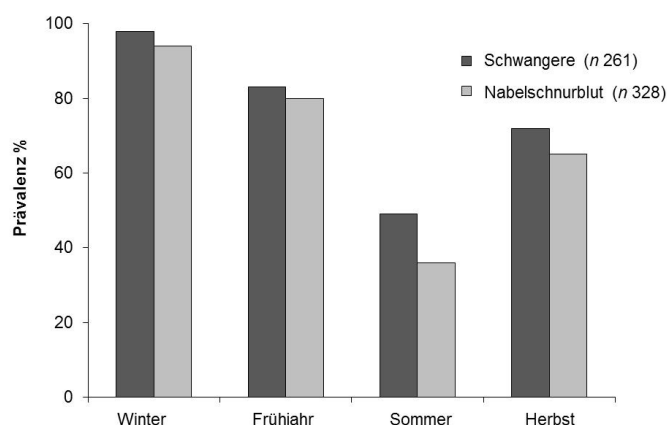


Abb. 4-1. Prävalenz der 25 OH D-Konzentrationen unterhalb von 20 ng/mL in Blutproben der Schwangeren und aus der Nabelschnur entsprechend der Jahreszeit in der Querschnittsstudie.

Tab. 4-1. Plasma-25 OH D-Konzentrationen der Schwangeren für die gesamte Kohorte der Querschnittsstudie; iPTH, ALP und Calcium für die Anzahl der verfügbaren Proben. Plasma-25 OH D-Werte der Nabelschnurblutproben für die gesamte Kohorte der Querschnittsstudie. Median und Interquartilsabstand, IQR; prozentualer Anteil und Anzahl Proben

Parameter	25 OH D (ng/mL)			$p^{\dagger}$
		< 20	≥ 20	
Schwangere 25 OH D (ng/mL)				
% (n)	100 (261)	77 (201)	23 (60)	
Median	10,0	7,5	26,2	
IQR	5,0, - 18,2	4,6 - 12,2	21,8 - 29,6	
iPTH (pg/mL)				
% (n)	100 (214)	75 (160)	25 (54)	
Median	37,3	45,6	16,7	< 0,001
IQR	18,8 - 58,7	27,4 - 65,5	10,0 - 24,7	
ALP (U/L)				
% (n)	100 (239)	76 (181)	24 (58)	
Median	158,8	158,8	155,9	0,519
IQR	129,4 - 205,9	129,4 - 188,2	122,9 - 192,9	
Calcium (mmol/L)				
% (n)	100 (200)	73 (145)	22 (55)	
Median	2,30	2,31	2,30	0,205
IQR	2,21 - 2,42	2,20 - 2,40	2,31 - 2,43	
Nabelschnur 25 OH D (ng/mL)				
% (n)	100 (328)	69 (226)	31 (102)	
Median	13,6	9,0	29,8	
IQR	7,1 - 23,4	5,2 - 14,2	24,5 - 37,8	

$\dagger p$ Wert für Mann-Whitney U-Test

Tab. 4-2. Plasma-25 OH D-Konzentrationen der Schwangeren entsprechend der demographischen Charakteristika in der Querschnittsstudie.
Median und Interquartilsabstand, IQR; Anzahl Teilnehmerinnen und prozentuale Verteilung

25 OH D (ng/mL)						
Parameter	n	Median	IQR	% (n)		p [†]
				< 20	≥ 20	
Herkunftsland	246					
Europäisch	177	10,7	5,8 - 20,6	73 (129)	27 (48)	
Nicht-Europäisch	69	7,9***	4,0 - 14,0	90 (62)	10 (7)	0,007
Physische Aktivität (h/Woche)	256					
< 1h/Woche	137	8,0***	4,4 - 14,3	85 (117)	15 (20)	
≥ 1h/Woche	119	14,6	7,0 - 22,5	67 (80)	33 (39)	< 0,001
Aufenthalt draußen (h/Tag)	256					
< 1h/Tag	50	8,0*	4,0 - 15,0	86 (43)	14 (7)	
≥ 1h/Tag	206	10,2	6,0 - 20,2	75 (154)	25 (52)	0,132
Präkonzeptioneller BMI (kg/m ²)	247					
< 25	172	10,6	5,8 - 20,7	72 (124)	28 (48)	
≥ 25	75	8,5	4,8 - 17,1	84 (63)	16 (12)	0,065
Alter nach Median (Jahre)	261					
≤ 30	143	10,1	5,6 - 18,4	76 (109)	24 (34)	
31 - 40	118	9,9	5,0 - 17,8	78 (92)	22 (26)	0,74
Parität	260					
Nullipara	131	10,8*	6,5 - 20,9	72 (95)	28 (36)	
≥ 1 vorangegangene Geburt	129	8,5	4,5 - 17,1	81 (105)	19 (24)	0,121
Hauttyp	258					
Hell	100	10,6	7,1 - 7,0	80 (80)	20 (20)	
Medium - dunkel	158	8,4	4,6 - 20,2	75 (118)	25 (40)	0,325

*Werte sind im Median signifikant verschieden zwischen den Kategorien nach Mann-Whitney U-Test ($p < 0,05$)

***Werte sind im Median signifikant verschieden zwischen den Kategorien nach Mann-Whitney U-Test ($p < 0,001$)

†p Wert für Chi²-Test oder Fisher's Exakttest für kategoriale Variablen

Insgesamt war eine stark-positive Korrelation zwischen den Plasma-25 OH D-Werten der Schwangeren und im Nabelschnurblut zu beobachten (r_s 0,93; $p < 0,001$; **Abb. 4-2**).

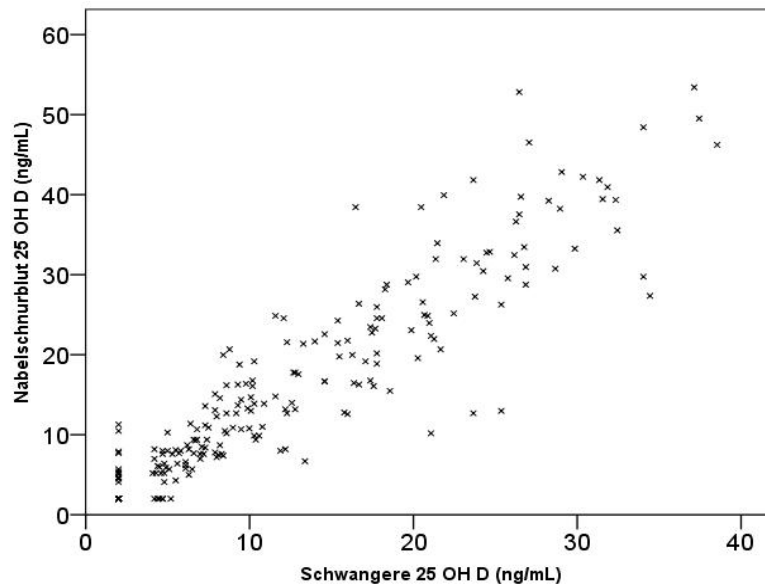


Abb. 4-2. Korrelation der 25 OH D-Konzentrationen in Blutproben der Schwangeren und aus der Nabelschnur in der Querschnittsstudie. r_s 0,93, $p < 0,001$

Die Plasma-25 OH D-Konzentrationen der Schwangeren und im Nabelschnurblut waren signifikant verschieden zwischen den Jahreszeiten. Die höchsten 25 OH D-Werte der Schwangeren wurden im Sommer gemessen (20,2; IQR 12,2 - 26,5 ng/mL), die niedrigsten im Winter (4,7; IQR 4,0 - 7,1 ng/mL). Ähnliche jahreszeitliche Schwankungen fanden sich auch bei den 25 OH D-Spiegeln im Nabelschnurblut; hier lag die 25 OH D-Konzentration im Sommer bei 24,6 (IQR 16,6 - 35,0) ng/mL und im Winter bei 6,5 (IQR 4,0 - 10,7) ng/mL (nach Bonferronikorrektur $p < 0,001$; **Tab. 4-3** und **Abb. 4-3**).

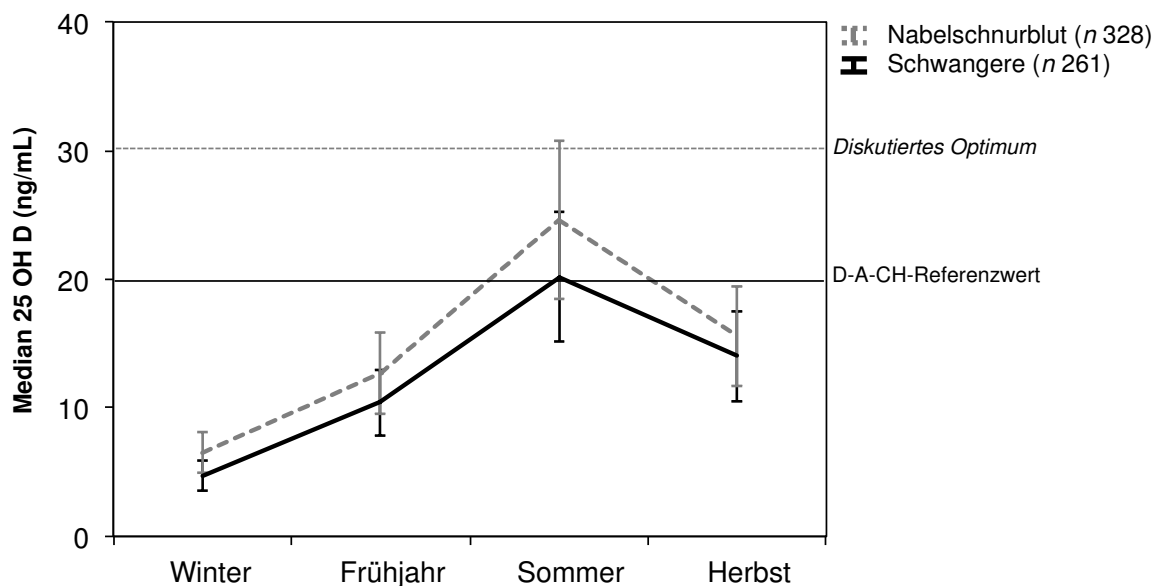


Abb. 4-3. 25 OH D-Konzentrationen in Blutproben der Schwangeren und aus der Nabelschnur in der Querschnittsstudie entsprechend der Jahreszeit. Adäquate Vitamin D-Versorgung ab 25 OH D-Spiegeln > 20 ng/mL nach D-A-CH 2012. Diskutiertes Optimum ab 25 OH D-Spiegeln > 30 ng/mL nach IOF 2010 und ES 2011 (siehe Tab. 2-10). Fehlerbalken mit 95% KI

Tab. 4-3. Plasma-25 OH D-Konzentrationen der Schwangeren und im Nabelschnurblut entsprechend der Jahreszeit und des 25 OH D-Status in der Querschnittsstudie.

Median und Interquartilsabstand, IQR; Anzahl Teilnehmerinnen und prozentuale Aufteilung

25 OH D (ng/mL)						
Parameter	n	Median	IQR	% (n)		p [†]
				< 20	≥ 20	
25 OH D Schwangere	261	10,0 ^a	5,0 - 18,2	77 (201)	23 (60)	< 0,001
Winter	91	4,7 ^b	4,0 - 7,1	98 (89)	2 (2)	
Frühling	59	10,4 ^c	7,3 - 17,1	83 (49)	17 (19)	
Sommer	72	20,2 ^d	12,1 - 26,5	49 (35)	51 (37)	
Herbst	39	14,0	8,6 - 20,5	72 (28)	28 (11)	
25 OH D Nabelschnurblut	328	13,6	7,1 - 23,4	69 (226)	31 (102)	< 0,001
Winter	107	6,5 ^a	4,0 - 10,7	94 (101)	6 (6)	
Frühling	56	12,7 ^b	8,0 - 17,8	80 (45)	20 (11)	
Sommer	93	24,6 ^c	16,6 - 35,0	36 (33)	64 (60)	
Herbst	72	15,6 ^d	11,0 - 24,1	65 (47)	35 (25)	

^{a,b,c,d}Mediane innerhalb einer Spalte mit ungleichen hochgestellten Buchstaben sind signifikant verschieden ($p < 0,001$); multiple Gruppen Vergleiche mit Kruskal-Wallis-Test; für signifikante Variablen, *post hoc* Vergleiche zwischen Gruppenpaaren mit Mann-Whitney U-Test; nach Bonferronikorrektur wurde ein $p < 0,016$ als statistisch signifikant betrachtet

[†] p Wert für χ^2 oder Fisher's Exakttest für kategoriale Variablen

Zusammenhang 25 OH D und Parathormon

Die 25 OH D- und iPTH-Konzentrationen der Schwangeren waren signifikant invers korreliert ($r_s -0,60$; $p < 0,001$; **Abb. 4-4**).

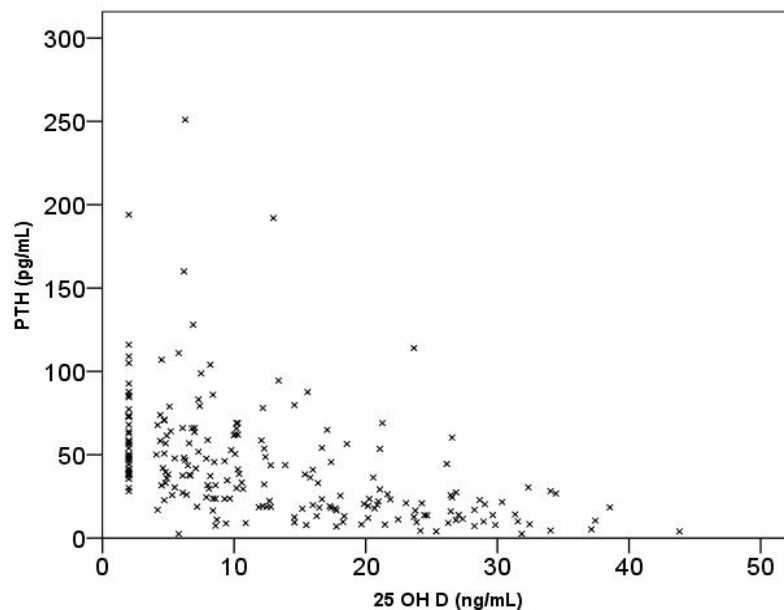


Abb. 4-4. Korrelation der 25 OH D- und iPTH-Konzentrationen der Schwangeren in der Querschnittstudie. $r_s -0,60$; $p < 0,001$

Schwangere mit 25 OH D-Werten von < 20 ng/mL hatten signifikant höhere iPTH-Spiegel im Vergleich zu Frauen mit 25 OH D-Werten von ≥ 20 ng/mL (45,6; IQR 27,4 - 65,5 pg/ml und 16,7; IQR 10,0 - 24,7 pg/ml; $p < 0,001$; **Abb. 4-5**). Die Calcium- und ALP-Konzentrationen waren signifikant positiv mit dem 25 OH D-Spiegel korreliert ($r_s 0,33$; $p < 0,001$; $r_s 0,19$; $p < 0,05$); die Calcium- und iPTH-Konzentrationen waren invers korreliert ($r_s -0,39$; $p < 0,001$).

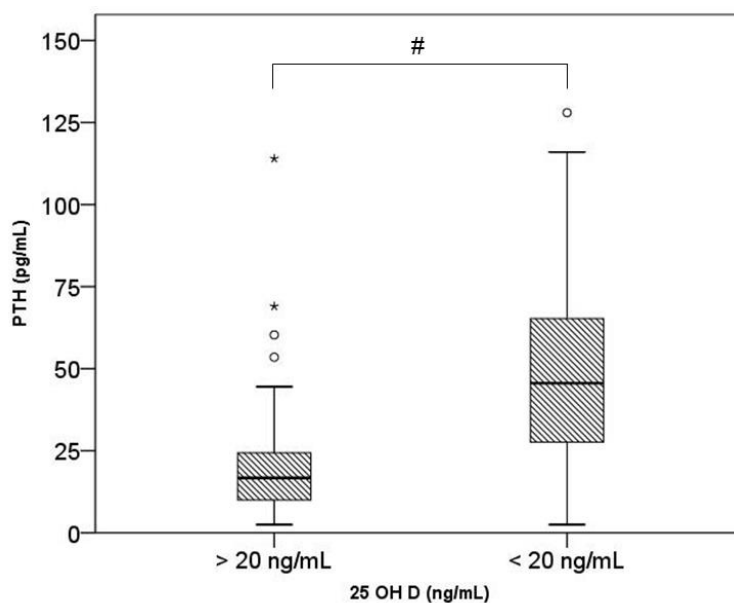


Abb. 4-5. Box-Plots der iPTH-Konzentrationen je nach 25 OH D-Status der Schwangeren in der Querschnittstudie.

°entsprechen 3x IQR, *entsprechen $> 3x$ IQR. Ohne Extremwerte $> 7x$ IQR.

$p < 0,001$

4.1.3 Einflussfaktoren des 25 OH D-Status

Die univariate Berechnung ergab eine Assoziation zwischen einer Vitamin D-Insuffizienz der Schwangeren und der Jahreszeit, einem nicht-europäischen Herkunftsland, einer physischen Aktivität von $< 1\text{h}/\text{Woche}$, einem präkonzeptionellen BMI $> 25\text{ kg}/\text{m}^2$, keiner Vitamin D-Supplementeinnahme, der Parität (≥ 1 vorangegangene Geburt) und der iPTH-Konzentration (**Tab. 4-4**).

Die multivariate logistische Regression zeigte nach Adjustierung für signifikante, unabhängige Risikofaktoren als kategoriale Variablen sowie dem iPTH-Wert als kontinuierliche Variable, dass die Jahreszeit der Blutabnahme den stärksten Effekt auf den 25 OH D-Status der Schwangeren hatte (aOR 15,8; 95% KI 3,0 - 84,0; $p < 0,001$; **Tab. 4-4**). Während der Wintermonate war die Wahrscheinlichkeit für eine 25 OH D-Konzentration von $< 20\text{ ng}/\text{mL}$ 16 mal größer als im Sommer. Physisch inaktive Frauen hatten ein 2,7fach höheres Risiko für eine Vitamin D-Insuffizienz, im Vergleich zu Frauen mit $\geq 1\text{h}/\text{Woche}$ physischer Aktivität (aOR 2,7 95% KI 1,1 - 7,0; $p < 0,036$). Diese Frauen hatten zudem niedrigere 25 OH D-Spiegel im Vergleich zu physisch aktiven Schwangeren (7,9; IQR 4,3 - 14,3 und 14,6; IQR 6,9 - 22,5; $p < 0,001$; **Abb. 4-6A**).

Signifikante, unabhängige Risikofaktoren waren z.B. Vitamin D-Supplementeinnahme, präkonzeptioneller BMI, Parität und Aufenthalt im Freien. Frauen aus einem nicht-europäischen Herkunftsland hatten im Vergleich zu Schwangeren aus einem europäischen Herkunftsland ein dreifach höheres Risiko für eine Vitamin D-Insuffizienz (aOR 3,2; 95% KI 1,0 - 10,3; $p < 0,049$) sowie signifikant niedrigere 25 OH D-Werte (8,4; IQR 4,2 - 16,9 und 10,6; IQR 5,5 - 20,2; $p < 0,001$; **Abb. 4-6B**).

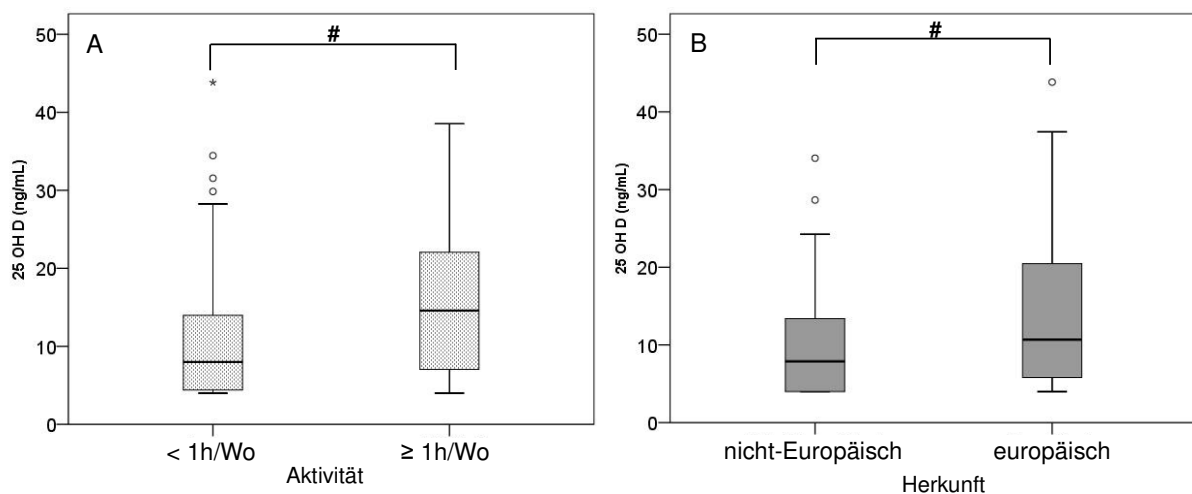


Abb. 4-6. Box-Plots der 25 OH D-Konzentrationen der Schwangeren in der Querschnittsstudie entsprechend der Kategorien zur physischen Aktivität (A) und des Herkunftslandes (B).

°entsprechen 3x IQR, *entsprechen $> 3x$ IQR. # $p < 0,001$

Tab. 4-4. Faktoren, die in der logistischen Regression mit einer Vitamin D-Insuffizienz der Schwangeren in der Querschnittsstudie assoziiert waren (25 OH D < 20 ng/mL).

Odds Ratio mit 95% KI

Faktoren	univariat			multivariat		
	OR	95% KI	$p^{\dagger}$	aOR	95% KI	$p^{\ddagger}$
Nicht-europäisches Herkunftsland	3,3	1,1 - 7,7	0,006	3,2	1,0 - 10,3	0,049
Physische Inaktivität (< 1h/Woche)	2,9	1,6 - 5,3	0,001	2,7	1,1 - 7,0	0,036
iPTH (pg/ml)	1,1	1,0 - 1,1	< 0,001	1,0	1,0 - 1,1	0,003
Prä-konzeptioneller BMI ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$)	2,0	1,0 - 4,1	0,048	1,9	0,7 - 5,3	0,228
Parität (≥ 1 vorangegangene Geburt)	1,9	1,0 - 3,3	0,041	1,7	0,7 - 4,2	0,263
Keine Vitamin D-Supplementeinnahme	2,0	1,0 - 4,0	0,040	0,9	0,3 - 2,2	0,750
Jahreszeit (Winter)*	47,1	10,8 - 205,8	< 0,001	15,8	3,0 - 84,0	0,001
Aufenthalt draußen (< 1h/Tag)	2,1	0,9 - 4,9	0,096	1,5	0,6 - 4,0	0,398
Alter (> 30 - 40 Jahre)	1,1	0,6 - 2,0	0,739	1,1	0,6 - 2,1	0,775
Hauttyp (medium-dunkel)	1,4	0,7 - 2,5	0,326	1,7	0,9 - 3,4	0,127
Schuljahre (kein Abschluss, < 8 Jahre)	3,2	0,9 - 10,9	0,064	3,7	1,0 - 14,3	0,055

OR, Odds Ratio; aOR, adjustiertes Odds Ratio

*Referenzkategorie für Jahreszeit ist Sommer

$\dagger p$ Wert für univariate logistische Regression

$\ddagger p$ Wert für bivariate logistische Regression, unter Kontrolle hinsichtlich Jahreszeit (kategorial)

Es konnte keine Korrelation zwischen dem Vitamin D-Status der Schwangeren und den folgenden Variablen beobachtet werden: Aufenthalt draußen, Alter, Hauttyp und Schuljahre. Zudem konnte keine Assoziation zu dem Auftreten der folgenden Schwangerschaftskomplikationen festgestellt werden: vorzeitiger Blasensprung, GDM und Präeklampsie. Auch bestand kein Zusammenhang zum 25 OH D-Status und der Gestationsdauer oder der Art der Entbindung.

Risikofaktoren für 25 OH D-Spiegel von < 20 ng/mL im Nabelschnurblut waren unter Kontrolle hinsichtlich der Jahreszeit eine Vitamin D-Insuffizienz der Mutter, physische Inaktivität, ein nicht-europäisches Herkunftsland sowie keine Vitamin D-Supplementeinnahme (aOR 70,2; 95% KI 17,9 - 275,8; $p < 0,001$). Weder die Plasma-25 OH D-Konzentration der Schwangeren noch die im Nabelschnurblut war mit dem APGAR-Score nach 5 Minuten sowie dem Base Excess, dem Nabelarterien pH, der Geburtsgröße, dem Geburtsgewicht und dem Kopfumfang assoziiert.

4.2 Interventionsstudie

4.2.1 Studienkollektiv und Basischarakteristika

In **Abb. 4-7** ist eine Übersicht zum Ablauf sowie zu der Anzahl der Teilnehmerinnen und der Gründe für das vorzeitige Ausscheiden aus der Interventionsstudie dargestellt. Während der Screeningphase wurde bei insgesamt 103 schwangeren Frauen der 25 OH D-Status im Blut bestimmt. 87% (n 90) der Frauen hatten einen 25 OH D-Spiegel von ≤ 20 ng/mL und wurden in die Behandlungsgruppe eingeteilt. Von diesen Frauen konnten 81% (n 73) bis zum Ende der Studie verfolgt werden. Bei 13% (n 13) wurde während des Screenings ein 25 OH D-Spiegel von > 20 ng/mL gemessen. Diese wurden als adäquat versorgte Schwangere klassifiziert und in die Beobachtungsgruppe eingeteilt; 46% (n 6) dieser Frauen konnten bis zum Ende der Studie beobachtet werden. Nabelschnurblutproben lagen von 78% (n 57) der behandelten Frauen und von 83% (n 5) der beobachteten Frauen vor (siehe **Abb. 4-7**).

In Bezug auf die Basischarakteristika gab es keinen Unterschied zwischen den Schwangeren in der Behandlungs- und in der Beobachtungsgruppe. Die Frauen waren im gleichen Alter (30; IQR 25,5 - 33,5; 27 IQR; 25,0 - 31,3 Jahre; p 0,420), hatten die gleiche Schwangerschaftsdauer (40; IQR 39 - 42; 40; IQR 39,0 - 40,3 Wochen; p 0,578) und einen ähnlichen präkonzeptionellen BMI (23,4; IQR 21,7 - 26,1; 22,9; IQR 21,3 - 25,0 kg/m²; p 0,563). Die Neugeborenen hatten ein ähnliches Geburtsgewicht (3430; IQR 3145 - 3775; 3190; IQR 3018 - 4120 Gramm; p 0,796) und eine ähnliche Geburtsgröße (51,5; IQR 50,0 - 54,0; 50,5; IQR 47,5 - 55,3 cm; p 0,734). Eine Übersicht aller Basischarakteristika der Schwangeren sowie die der Neugeborenen ist in **Tab. A-3** dargestellt.

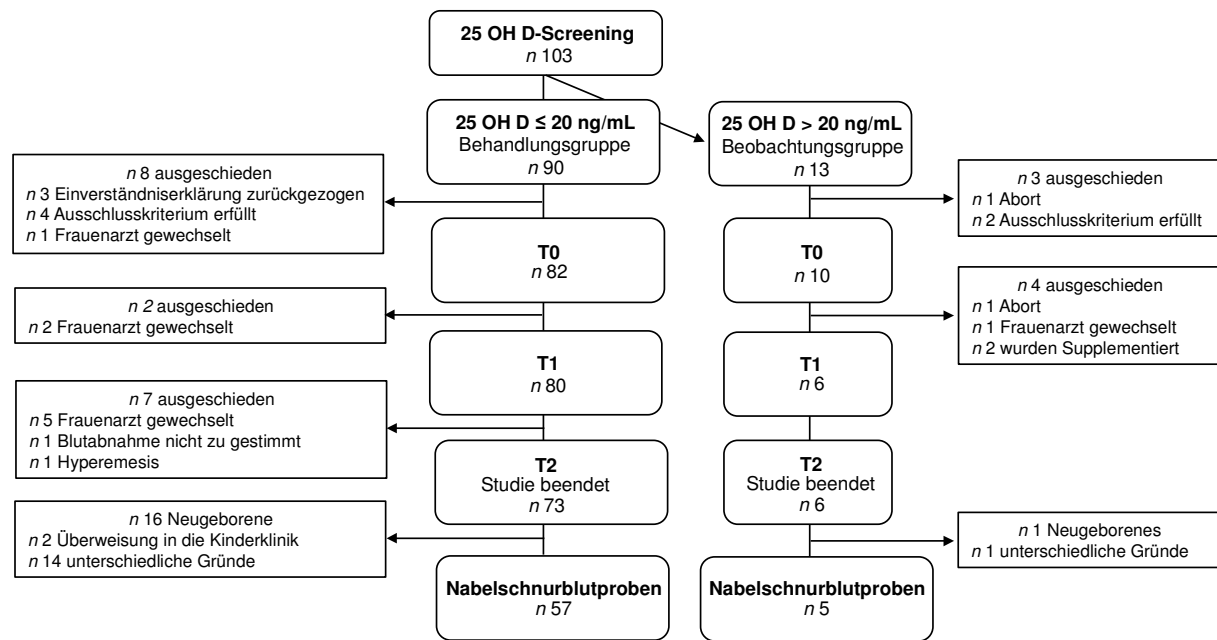


Abb. 4-7. Ablauf der Interventionsstudie und Gründe für vorzeitiges Ausscheiden der Teilnehmerinnen. Screening (1. - 15. Schwangerschaftswoche, SSW), T0 (12. - 16. SSW; Beginn der Intervention), T1 (19. - 22. SSW), T2 (32. - 36. SSW), nach der Entbindung Blutprobe aus der Nabelschnur.

Entsprechend der Lebensstilangaben, wie z.B. Aktivitätslevel oder Aufenthalt im Freien sowie entsprechend der gesundheitsbezogenen Daten, wie z.B. Art der Entbindung, Häufigkeit einer Präeklampsie oder eines GDM ist in den **Tab. A-4** bis **A-8** der 25 OH D-Spiegel der Schwangeren in der Behandlungs- bzw. der Beobachtungsgruppe zu T0 und zu T2 dargestellt. In der Behandlungsgruppe trat bei zwei Schwangeren (3%) eine Präeklampsie und bei fünf (8%) ein GDM auf; bei 21 (29%) Frauen der Behandlungsgruppe wurde die Schwangerschaft mit einer Sectio caesarea beendet, in der Beobachtungsgruppe betraf dies drei der sechs Frauen (50%). Eine der Frauen in der Beobachtungsgruppe hatte einen GDM (17%). Durch vorzeitig einsetzende Wehen in der 24. SSW bzw. einen vorzeitigen Blasensprung vor der 35. SSW fehlte bei zwei Frauen die letzte Blutprobe zu T2. Dieser Wert wurde nach Unnebrink und Windeler 2001 und Gadbury et al. 2003 entsprechend der *last observation carried forward*-Methode übertragen; bei sieben weiteren Frauen mit fehlenden Blutproben zu T2 konnte diese Methode nicht angewendet werden, da davon ausgegangen werden musste, dass sie die Studie freiwillig beendet hatten bzw. beenden wollten.

Die Gründe für das Fehlen von Blutproben, das vorzeitige Ausscheiden von Teilnehmerinnen bzw. für einen vorzeitigen Studienausschluss waren wie folgt (siehe **Abb. 4-7**): Abbruch der Vitamin D-Einnahme auf Grund von Hyperemesis, Abort vor der 20. SSW – zwei Mal in der Beobachtungsgruppe aufgetreten –, Frauenarztwechsel bzw. der Beobachtung verloren gegangen, Einverständniserklärung zurückgezogen, verspätete Dokumentation bzw. Feststellung, dass ein Ausschlusskriterium zutraf. Zwei Teilnehmerinnen wurden nachträglich aus der Beobachtungsgruppe ausgeschlossen, da sie während der Schwangerschaft einen Vi-

tamin D-Mangel entwickelten und supplementiert wurden. Zwei Neugeborene wurden in die Kinderklinik überwiesen; die Indikationen waren: Geburt in der 24. SSW sowie eine angeborene kardiale Myopathie. Während der gesamten Studie traten keine Nebenwirkungen oder Auffälligkeiten im Zusammenhang mit der Vitamin D-Einnahme auf. Detaillierte Angaben zu den 25 OH D-Einzelwerten der Schwangeren, die vorzeitig entbunden haben oder vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind, sind in **Tab. A-9** und **A-10** dargestellt. Ein Zusammenhang zur Vitamin D-Einnahme konnte hierbei ausgeschlossen werden.

Sowohl in der Behandlungs- als auch der Beobachtungsgruppe lag der zeitliche Abstand zwischen der Blutabnahme beim Screening (1. - 15. SSW) und dem Beginn der Interventionsstudie (T0, 12. - 16. SSW) im Durchschnitt bei fünf Wochen. Zwischen der Blutabnahme zu T0 und T1 (12. - 16. bzw. 19. - 32. SSW) lagen sieben Wochen und zwischen T1 und T2 (19. - 32. bzw. 32. - 36. SSW) 14 Wochen. Zwischen der letzten Blutabnahme bei der Schwangeren und der Blutabnahme aus der Nabelschnur lagen im Mittel fünf Wochen.

Die Einnahme des Vitamin D-Supplements begann in der Behandlungsgruppe im Mittel in der 14. SSW – zum Zeitpunkt T0 – und wurde über vier bis fünf Monate beobachtet.

Zu T0 betrugen die 25 OH D-Spiegel in der Behandlungsgruppe 13,1 (IQR 10,1 - 16,0) ng/mL und in der Beobachtungsgruppe 27,4 (IQR 23,0 - 29,5 ng/mL (**Tab. A-11**). Der Verlauf der einzelnen 25 OH D-Konzentrationen der sechs Frauen in der Beobachtungsgruppe ist in **Abb. A-1** dargestellt.

Die Behandlungsgruppe wurde auf Grundlage des 25 OH D-Spiegels zu Beginn der Interventionsstudie (T0) in einer *post hoc*-Analyse in drei Untergruppen eingeteilt. Bei 35 Frauen lagen zu T0 25 OH D-Werte von ≤ 12 ng/mL vor; diese wurden in Untergruppe 1 zusammengefasst; 33 Frauen hatten 25 OH D-Werte von $> 12 - 20$ ng/mL und wurden in Untergruppe 2 eingeteilt. Fünf Frauen hatten zu T0 einen 25 OH D-Spiegel von > 20 ng/mL und wurden in Untergruppe 3 zusammengefasst. Die fünf Frauen der Untergruppe 3 hatten zum Zeitpunkt des Screenings einen 25 OH D-Spiegel von 17,2 (IQR 13,9 - 18,6) ng/mL (**Tab. A-11**) und wurden dementsprechend in die Behandlungsgruppe eingeteilt. Zum Zeitpunkt T0, der im Mittel fünf Wochen nach der ersten Blutabnahme lag, betrug der 25 OH D-Spiegel dieser fünf Frauen 23,1 (IQR 20,8 - 24,9) ng/mL (**Tab. A-11**; **Tab. 4-5**).

Während der gesamten Interventionsstudie wurden weder bei den Schwangeren der Untergruppe 3 noch bei allen anderen Teilnehmerinnen 25 OH D-Spiegel von > 50 ng/mL gemessen (**Tab. A-12** und **Abb. A-2**). Die höchste Calcium-Konzentration betrug 2,71 mmol/L und wurde bei einer Schwangeren der Untergruppe 1 zu T1 gemessen (korrespondierender 25 OH D- und iPTH-Wert: 10,7 ng/mL und 14,9 pg/mL).

Tab. 4-5. Serum-25 OH D-Konzentrationen der Schwangeren je nach Gruppe bzw. Untergruppe in der Interventionsstudie.

Median und Interquartilsabstand, IQR; Fold Change, fc; prozentualer Anteil und Anzahl Teilnehmerinnen mit 25 OH D-Werten > 20 ng/mL zu T2

	25 OH D (ng/mL)									
	T0			T1		T2		$p^{\S}$	fc	% (n) > 20 ng/mL
	n	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR			
Beobachtungsgruppe	6	27,6 ^x	24,0 - 32,7	23,0	18,9 - 34,8	24,4	9,0 - 28,7	0,311	0,9*	67 (4)
Behandlungsgruppe	73	12,4 ^{a,y}	6,6 - 15,8	17,8 ^b	15,7 - 21,1	19,4 ^b	16,0 - 22,5	< 0,001	1,6 [#]	43 (31)
Untergruppe 1 25OHD ≤ 12 ng/mL	35	6,5 ^{a,*}	4,4 - 10,5	17,0 ^{b,*}	12,9 - 20,4	19,9 ^b	15,3 - 24,0		3,1*	49 (17)
Untergruppe 2 25OHD > 12 – 20 ng/mL	33	14,9 ^{a#}	13,0 - 16,6	17,7 ^{b,*}	16,1 - 21,2	17,9 ^b	16,0 - 21,4		1,2 [#]	30 (10)
Untergruppe 3 25 OH D > 20 ng/mL	5	23,1 ^{\$}	20,8 - 24,9	24,8 [#]	20,2 - 28,0	20,8	16,7 - 28,9		0,9 [#]	80 (4)

^{\$} p Wert für Friedmann's -Test^{a,b} Mediane innerhalb einer Zeile mit ungleichen hochgestellten Buchstaben sind signifikant verschieden; Gruppenvergleich mit Friedmanns's -Test; *post hoc* Vergleiche mit Wilcoxon-Test; nach Bonferronikorrektur wurde ein $p < 0,016$ als statistisch signifikant betrachtet^{x,y} Mediane in einer Spalte zwischen der Behandlungs- und der Beobachtungsgruppe mit ungleichen hochgestellten Buchstaben sind signifikant verschieden; nach Mann-Whitney U-Test $p < 0,001$ ^{*#} Mediane und fc in einer Spalte zwischen den Untergruppen 1-3 mit ungleichen hochgestellten Zeichen sind signifikant verschieden; nach Mann-Whitney U-Test; $p < 0,016$ wurde nach Bonferronikorrektur als statistisch signifikant betrachtet

4.2.2 Primärer Endpunkt

Unter Vitamin D-Einnahme stiegen die Serum-25 OH D-Konzentrationen in der Behandlungsgruppe insgesamt auf das 1,6fache des Ausgangswertes, von 12,4 (IQR 6,6 - 15,8) ng/mL auf 19,4 (IQR 16,0 - 22,5) ng/mL an ($p < 0,001$). Ohne Vitamin D-Einnahme blieb der 25 OH D-Spiegel in der Beobachtungsgruppe im Schwangerschaftsverlauf gleich (27,6; IQR 24,0 - 32,7 ng/mL; 24,4; IQR 9,0 - 28,7 ng/mL; $p 0,311$; **Tab. 4-5**; **Abb. 4-8**).

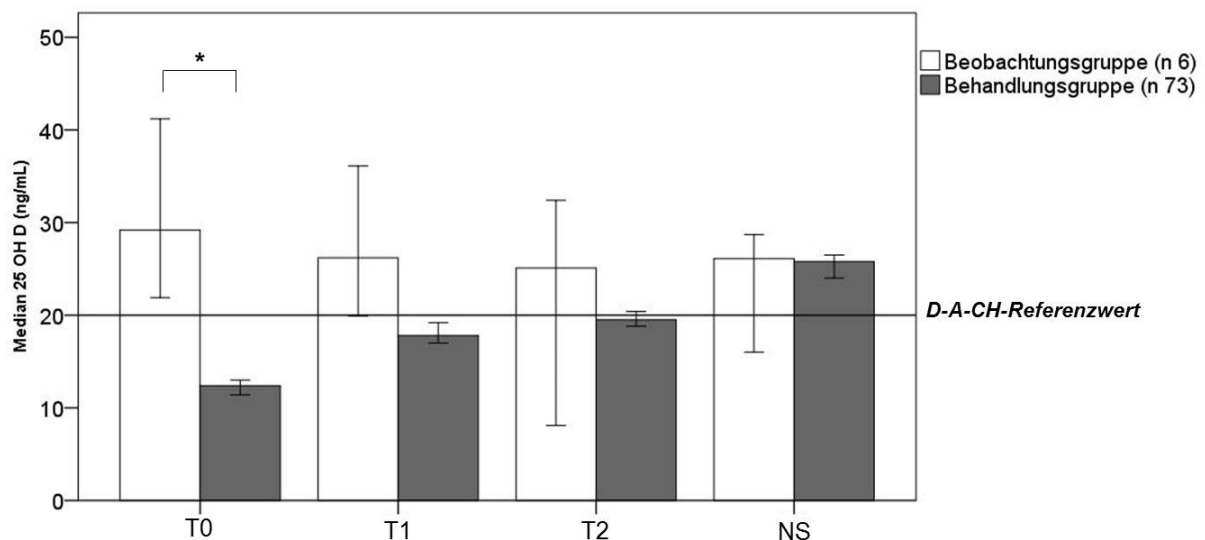


Abb. 4-8. 25 OH D-Konzentrationen in Blutproben der Schwangeren und aus der Nabelschnur in der Beobachtungs- und der Behandlungsgruppe. Adäquate Vitamin D-Versorgung ab 25 OH D-Konzentrationen > 20 ng/mL nach D-A-CH 2012. Anzahl Nabelschnurblutproben (NS) in der Beobachtungsgruppe ($n 5$) und der Behandlungsgruppe ($n 57$). Fehlerbalken mit 75% KI; $*p < 0,001$

Am Ende dieser Studie wiesen in der Behandlungsgruppe 43% der Blutproben der Schwangeren und 72% der Blutproben aus der Nabelschnur Serum-25 OH D-Konzentrationen von > 20 ng/mL auf. In der Beobachtungsgruppe lagen am Ende der Studie bei 67% der Blutproben der Schwangeren und 60% der Blutproben aus der Nabelschnur die Serum-25 OH D-Konzentrationen oberhalb von 20 ng/mL.

Die höchste Serum-25 OH D-Konzentration wurde im Nabelschnurblut der Behandlungsgruppe gemessen und betrug 53,8 ng/mL. Bei den Schwangeren lag der höchste gemessene Serum-25 OH D-Wert unter Vitamin D-Einnahme bei 35,2 ng/mL (Behandlungsgruppe), ohne Vitamin D-Einnahme lag dieser bei 41,2 ng/mL (Beobachtungsgruppe). Drei der 73 Frauen in der Behandlungsgruppe (4%) und eine der sechs Frauen in der Beobachtungsgruppe (17%) erreichten 25 OH D-Werte von > 30 ng/mL zu T2.

Im Gegensatz zu den Nabelschnurblutproben der Beobachtungsgruppe waren die 25 OH D-Konzentrationen im Nabelschnurblut der Behandlungsgruppe signifikant mit den Serumkonzentrationen der Schwangeren zu T2 korreliert ($r_s 0,59$; $p < 0,001$). Insgesamt lag der 25 OH D-Spiegel im Nabelschnurblut mit 25,8 (IQR 18,2 - 32,0) ng/mL signifikant über dem Wert der Schwangeren zu T2 (19,4; IQR 16,0 - 22,5 ng/mL; $p < 0,001$). In der Beobach-

tungsgruppe gab es keinen Unterschied zwischen den Serum-25 OH D-Spiegeln im Nabelschnurblut und denen der Schwangeren (26,1; IQR 16,1 - 28,1 ng/mL und 24,4; IQR 9,0 - 28,7 ng/mL; p 0,715). Die Ergebnisse der Nabelschnurblutuntersuchungen sind in **Tab. A-13** dargestellt.

In der Behandlungsgruppe lagen in Bezug auf den Verlauf der 25 OH D-Konzentration signifikante Wechselwirkungen zwischen der Zeit und den Untergruppen vor ($p < 0,001$). Dies deutet auf einen Unterschied des 25 OH D-Verlaufs über die Zeit hin. Um diese Beobachtung weiter zu untersuchen, wurden die Unterschiede zwischen den Untergruppen zu jedem Zeitpunkt analysiert.

In **Abb. 4-9** sind die 25 OH D-Werte der Schwangeren – je nach Gruppe bzw. Untergruppe – während der Interventionsstudie dargestellt, zusammen mit den Ergebnissen des Screenings zu T0 und den Nabelschnurblutuntersuchungen. In Untergruppe 1 stieg der 25 OH D-Spiegel um 10,5 ng/mL innerhalb der ersten acht Wochen unter Vitamin D-Einnahme an, und damit am stärksten im Vergleich zur Untergruppe 2, die einen Anstieg um 2,8 ng/mL zeigte sowie im Vergleich zur Untergruppe 3, in der es keine signifikante Veränderung im 25 OH D-Spiegel gab (siehe **Tab. 4-5**; für Einzelwerte der Untergruppe 3 siehe **Abb. A-2**). Bis zur letzten Blutabnahme, die nach weiteren 14 Wochen Vitamin D-Einnahme erfolgte, blieben die Spiegel in allen Untergruppen der Behandlungsgruppe konstant ($p > 0,016$). Diese Veränderungen in der 25 OH D-Konzentration blieben unter Kontrolle der Jahreszeit signifikant ($p < 0,001$).

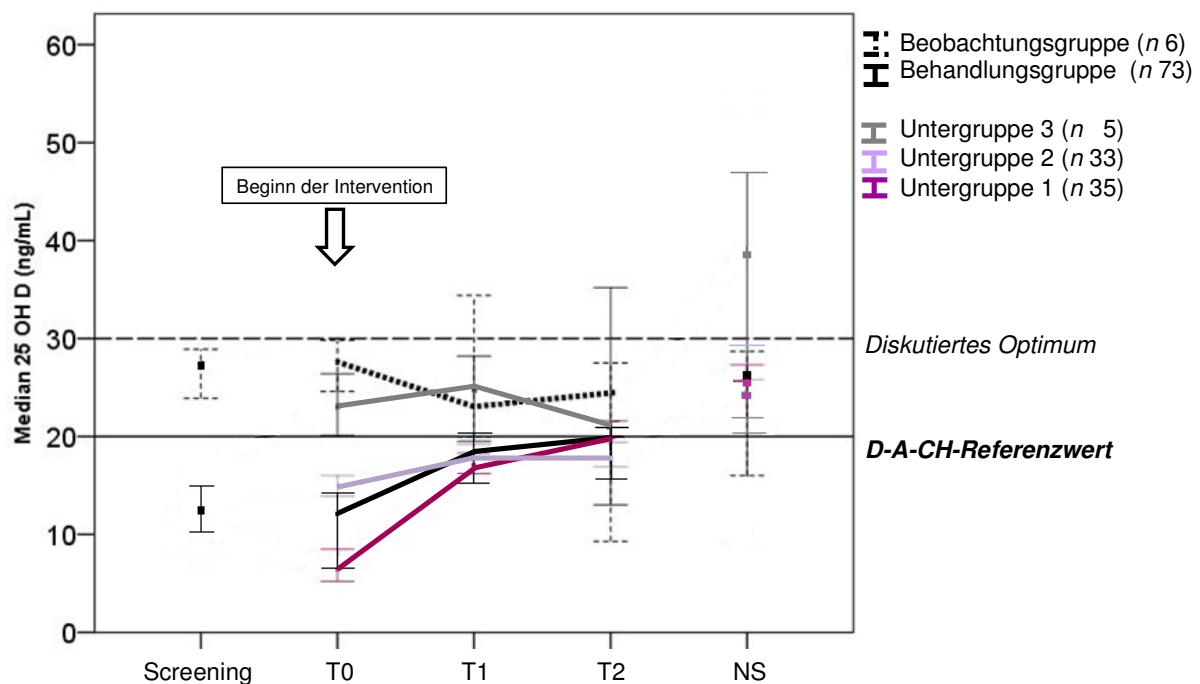


Abb. 4-9. 25 OH D-Konzentrationen in Blutproben der Schwangeren in der Beobachtungs- und der Behandlungsgruppe nach dem Screening und ab T0 - T2 zusätzlich in den Untergruppen der Behandlungsgruppe sowie nach der Entbindung im Nabelschnurblut (NS). Anzahl NS-Proben in den Untergruppen U1 - U3 (U 1: n 27; U2: n 25; U3: n 5) und in der Beobachtungsgruppe (n 5). Adäquate Vitamin D-Versorgung ab 25 OH D-Spiegeln > 20 ng/mL nach D-A-CH 2012. Diskutiertes Optimum ab 25 OH D-Spiegeln > 30 ng/mL nach IOF 2010 und ES 2011 (siehe Tab. 2-10). Fehlerbalken mit 75% KI

Die als Fold Change (fc) berechnete Veränderung im 25 OH D-Status unter Vitamin D-Einnahme war signifikant invers mit dem 25 OH D-Wert zu T0 korreliert ($r_s -0,77$; $p < 0,001$; **Abb. 4-10**; siehe auch **Tab. 4-5**). Auch dieser Zusammenhang blieb unter Kontrolle der Jahreszeit signifikant ($r_s -0,73$; $p < 0,001$).

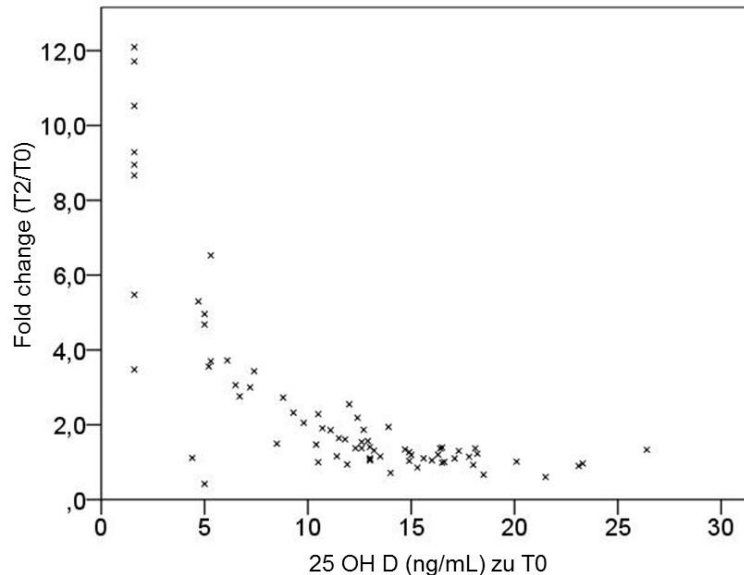


Abb. 4-10. Korrelation zwischen Fold Change (T2/T0) und 25 OH D-Werten der Schwangeren zu T1 in der Behandlungsgruppe vor Kontrolle hinsichtlich der Jahreszeit. $r_s - 0,77$; $p < 0,001$

4.2.3 Assoziation zwischen Zeitpunkt der Vitamin D-Einnahme und 25 OH D

Der Beginn der Vitamin D-Einnahme erfolgte in den Untergruppen 1 und 3 hauptsächlich im Frühjahr (54%, n 19; vs. 60%, n 3) und in der Untergruppe 2 im Sommer (60%, n 20). Die Jahreszeit hatte keinen signifikanten Effekt auf den Verlauf der 25 OH D-Konzentration in allen Untergruppen der Behandlungsgruppe (p 0,877). Erfolgte die letzte Blutabnahme im Winter – dies war bei vier Frauen der Untergruppe 1 und bei 13 Frauen der Untergruppe 2 der Fall – hatten 80 bzw. 72% dieser Schwangeren einen 25 OH D-Wert von < 20 ng/mL (**Abb. 4-11**). Wurde im Sommer zum letzten Mal Blut abgenommen, was 13 Frauen der Untergruppe 1 und fünf Frauen der Untergruppe 2 betraf, lag bei 46 bzw. 60% ein 25 OH D-Wert unterhalb von 20 ng/mL vor. In Untergruppe 3 erfolgten die letzten Blutabnahmen bei vier von fünf Schwangeren im Herbst, hier hatte eine Frau 25 OH D-Werte von < 20 ng/mL (25%; **Abb. 4-11**). Bei einer weiteren Frau der Untergruppe 3 erfolgte die letzte Blutabnahme im Sommer. Der 25 OH D-Wert lag bei über 20 ng/mL. In der Beobachtungsgruppe erfolgte die letzte Blutabnahme bei jeweils 33% (n 2) der Schwangeren im Sommer bzw. im Herbst. Der 25 OH D-Wert lag über 20 ng/mL. Bei jeweils einer Schwangeren wurde im Frühjahr bzw. im Winter zum letzten Mal Blut abgenommen. Bei diesen Frauen lag der 25 OH D-Wert zum Zeitpunkt T2 unterhalb von 20 ng/mL (**Abb. 4-11**). In **Abb. A-3** ist die Prävalenz der 25 OH D-Werte < 20 ng/mL zu den Zeitpunkten T0 bis T2 sowie im Nabelschnurblut dargestellt.

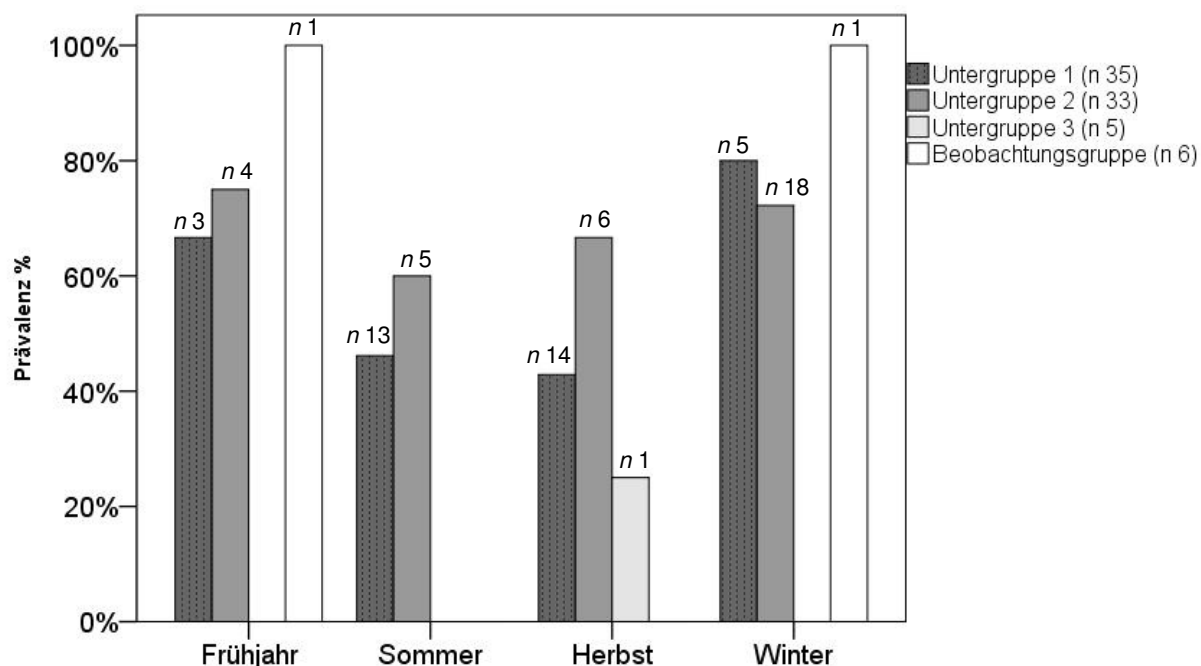


Abb. 4-11. Prävalenz der 25 OH D-Konzentrationen unterhalb von 20 ng/mL zu T2 in den Untergruppen der Behandlungsgruppe sowie der Beobachtungsgruppe entsprechend der Jahreszeit.

4.2.4 Sekundäre Endpunkte

Die iPTH- und 25 OH D-Konzentrationen in der Behandlungsgruppe waren zu allen Zeitpunkten invers korreliert ($r_s -0,27$; $p < 0,001$; **Abb. 4-12A**), wobei die Stärke des Zusammenhangs je nach Gestationsalter variierte. Zwischen der 12. - 16. SSW (T0) waren die Werte am stärksten korreliert ($r_s -0,37$; $p 0,001$) und zwischen der 32. - 36. SSW (T2) am schwächsten ($r_s -0,24$; $p 0,047$; **Abb. 4-12B**).

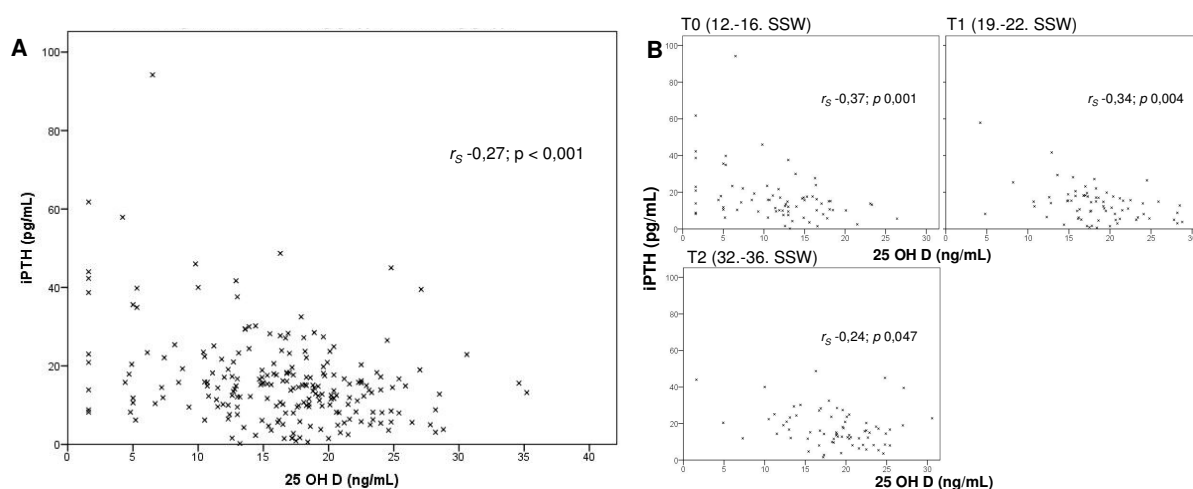


Abb. 4-12. Korrelationen der 25 OH D- und iPTH-Konzentrationen der Schwangeren in der Behandlungsgruppe zu allen Zeitpunkten (A) sowie zu T0, T1 und T2 (B). r_s Spearman Rangkorrelationskoeffizient

Schwangere Frauen mit den niedrigsten 25 OH D-Ausgangswerten (≤ 12 ng/mL; Untergruppe 1) hatten zu T0 höhere iPTH-Werte im Vergleich zu Schwangeren mit 25 OH D-Ausgangswerten von $> 12 - 20$ ng/mL (Untergruppe 2) und solchen mit Werten von > 20 ng/mL (Untergruppe 3). Insgesamt stieg die iPTH-Konzentration im letzten Schwangerschaftsdrittel von 12,8 (IQR 6,2 - 17,7) pg/mL auf 15,2 (IQR 11,7 - 22,9) pg/mL an (p 0,001; **Tab. 4-6**). In der Beobachtungsgruppe gab es keinen Zusammenhang zwischen den iPTH- und 25 OH D-Werten (p 0,313). Die iPTH-Konzentrationen blieben im Schwangerschaftsverlauf gleich (p 0,311; **Tab. 4-6**). Im Nabelschnurblut lagen $> 80\%$ der iPTH-Werte unterhalb der Nachweisgrenze (**Tab. A-13**).

Zusammenhang 25 OH D, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, iPTH und Calcium

Zwischen den $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - und 25 OH D-Konzentrationen der Behandlungsgruppe lag zu allen Zeitpunkten ein signifikanter Zusammenhang vor (r_s 0,58; $p < 0,001$). Zu T0 (r_s 0,51; $p < 0,001$) waren die Werte im Vergleich zu T1 (r_s 0,31; p 0,008) und T2 (r_s 0,43; $p < 0,001$) am stärksten korreliert. Insgesamt stieg die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentration im Schwangerschaftsverlauf von 81,3 (IQR 61,5 - 99,2) pg/mL auf 121,5 (IQR 97,1 - 158,3) pg/mL an, wobei sie sich ab dem zweiten Trimester stabilisierte (**Tab. 4-7**). In der Beobachtungsgruppe blieb der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Spiegel gleich (p 0,311; **Tab. 4-7**). Schwangere der Behandlungsgruppe mit den niedrigsten 25 OH D-Ausgangswerten (Untergruppe 1) hatten zu T0 und T1 signifikant niedrigere $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentrationen im Vergleich zu Frauen mit 25 OH D-Ausgangswerten von $> 12 - 20$ ng/mL (Untergruppe 2; $p < 0,016$). Zur Untergruppe 3 gab es keine Unterschiede. In Untergruppe 1 stiegen die Werte unter Vitamin D-Einnahme am stärksten an ($p < 0,001$), in Untergruppe 3 blieben die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentrationen gleich (p 0,068; **Tab. 4-7**). In **Abb. A-4** sind die Korrelationen zwischen 25 OH D und $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ im Verlauf der Interventionsstudie dargestellt. Insgesamt waren die Werte in der Behandlungsgruppe signifikant positiv korreliert (r_s 0,58; $p < 0,001$).

Zwischen der iPTH- und $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentration gab es nur in der Behandlungsgruppe zum Zeitpunkt T1 einen inversen Zusammenhang (r_s -0,28; p 0,016). Auch die Calcium-Werte der Behandlungsgruppe waren zu allen Zeitpunkten invers mit den 25 OH D-Werten korreliert (r_s -0,18; p 0,007) und sanken von 2,3 (IQR 2,2 - 2,4) mmol/L auf 2,2 (IQR 2,2 - 2,3) mmol/L ab ($p < 0,001$; **Tab. A-12**). Die Serum-Calcium-Konzentrationen korrelierten zu allen Zeitpunkten invers sowohl mit den iPTH- (r_s -0,29; $p < 0,001$) als auch mit den ALP-Werten (r_s 0,17; p 0,014). In der Beobachtungsgruppe gab es keinen Zusammenhang zwischen den Calcium- und 25 OH D-Konzentrationen und keinen Unterschied zu den Calcium-Konzentrationen der Behandlungsgruppe (p 0,86; **Tab. A-12**).

Tab. 4-6. Serum-iPTH-Konzentrationen der Schwangeren je nach Gruppe bzw. Untergruppe in der Interventionsstudie.

Median und Interquartilsabstand, IQR

	iPTH (pg/mL)							<i>p</i> [#]
	T0			T1		T2		
	n	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	
Beobachtungsgruppe	6	10,5	3,9 - 17,8	14,5	4,6 - 22,4	14,8	10,1 - 23,7	0,311
Behandlungsgruppe	71	13,9	9,6 - 20,9	12,8 ^a	6,2 - 17,7	15,2 ^b	11,7 - 22,9	0,001
Untergruppe 1 25OHD ≤ 12 ng/mL	35	17,1 ^{a,x}	10,6 - 23,5	12,3 ^{b,x}	8,1 - 17,7	14,4	11,6 - 21,0	
Untergruppe 2 25OHD > 12 – 20 ng/mL	31	12,2 ^{a,y}	7,6 - 16,6	14,8 ^a	6,3 - 18,9	18,1 ^b	12,5 - 28,3	
Untergruppe 3 25 OH D > 20 ng/mL	5	10,1 ^y	4,1 - 13,5	5,0 ^y	3,1 - 7,8	13,7	10,7 - 16,5	

[#] *p* Wert für Friedman's -Test^{a,b} Mediane innerhalb einer Zeile mit ungleichen hochgestellten Buchstaben sind signifikant verschieden; Gruppen Vergleich mit Friedman's Test; *post hoc* Vergleiche mit Wilcoxon-Test; nach Bonferronikorrektur wurde ein *p* < 0,016 als statistisch signifikant betrachtet^{x,y} Mediane in einer Spalte mit ungleichen hochgestellten Buchstaben sind signifikant verschieden; nach Mann-Whitney U-Test; *p* < 0,016 wurde nach Bonferronikorrektur als statistisch signifikant betrachtet

Tab. 4-7. Serum-1,25(OH)₂D₃-Konzentrationen der Schwangeren je nach Gruppe bzw. Untergruppe in der Interventionsstudie.

Median und Interquartilsabstand, IQR

		1,25(OH) ₂ D ₃ (pg/mL)							
		T0		T1		T2			
		n	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	<i>p</i> [#]
Beobachtungsgruppe		6	108,5	73,2 - 118,0	108,5	90,1 - 124,8	120,6	86,9 - 175,3	0,311
Behandlungsgruppe		68	81,3 ^a	61,5 - 99,2	117,5 ^b	93,7 - 136,0	121,5 ^b	97,1 - 158,3	< 0,001
Untergruppe 1 25OHD ≤ 12 ng/mL		34	69,4 ^{a,x}	54,6 - 84,9	100,2 ^{b,x}	88,2 - 127,0	132,5 ^c	107,5 - 165,5	
Untergruppe 2 25OHD > 12 – 20 ng/mL		29	94,2 ^{a,y}	79,0 - 113,0	127,0 ^{b,y}	106,5 - 146,5	110,0 ^b	90,1 - 135,0	
Untergruppe 3 25 OH D > 20 ng/mL		5	89,9	77,4 - 132,0	136,0	108,5 - 169,5	151,0	116,7 - 164,5	

[#] *p* Wert für Friedmann's -Test^{a,b,c} Median Werte innerhalb einer Zeile mit ungleichen hochgestellten Buchstaben sind signifikant verschieden; Gruppen Vergleich mit Friedmanns's Test; *post hoc* Vergleiche mit Wilcoxon-Test; nach Bonferronikorrektur wurde ein *p* < 0,016 als statistisch signifikant betrachtet^{x,y} Median Werte in einer Spalte mit ungleichen hochgestellten Buchstaben sind signifikant verschieden; nach Mann-Whitney U-Test; *p* < 0,016 wurde nach Bonferronikorrektur als statistisch signifikant betrachtet

Zusammenhang 25 OH D, Alkalische Phosphatase und TRAP 5b

Zwischen den ALP- und den 25 OH D-Konzentrationen der Behandlungsgruppe lag zu allen Zeitpunkten ein positiver Zusammenhang vor (r_s 0,21; p 0,002). Im Vergleich zur Beobachtungsgruppe waren die ALP-Werte unter Vitamin D-Einnahme zu T2 im Trend niedriger als ohne Supplementierung (nach Bonferronikorrektur waren die Mediane nicht mehr signifikant verschieden; **Tab. A-14**). Zwischen den ALP- und $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentrationen bestand nur in der Behandlungsgruppe zu allen Zeitpunkten ein signifikanter Zusammenhang (r_s 0,23; $p < 0,001$; **Abb. A-5**).

Die TRAP 5b-Aktivität wurde bei allen Schwangeren zu den Zeitpunkten T0 und T2 bestimmt. In der Behandlungsgruppe war TRAP 5b jeweils positiv sowohl mit den 25 OH D-, als auch den ALP- und $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentrationen korreliert (r_s 0,19; p 0,026; r_s 0,32; $p < 0,001$; r_s 0,29; p 0,001). Insgesamt stiegen die TRAP 5b-Werte von 2,4 (IQR 1,9 - 3,1) U/L zum Zeitpunkt T0 auf 3,1 (IQR 2,1 - 3,8) U/L zum Zeitpunkt T2 an (p 0,001; **Tab. 4-8**). Der höchste TRAP 5b-Wert betrug 5,7 U/L und wurde bei einer Schwangeren der Untergruppe 2 zu T2 gemessen (korrespondierender 25 OH D- und iPTH-Wert: 17,9 ng/mL und 32,5 pg/mL). In der Beobachtungsgruppe blieben die TRAP 5b-Werte gleich (p 0,078). Es gab keinen signifikanten Unterschied zur Behandlungsgruppe (p 0,295; **Tab. 4-8**). Die höchste gemessene TRAP 5b-Aktivität in der Beobachtungsgruppe betrug 5,3 U/L zu T2 (korrespondierender 25 OH D- und iPTH-Wert: 23,8 ng/mL und 10,1 pg/mL).

Tab. 4-8. Serum-TRAP 5b-Werte der Schwangeren je nach Gruppe bzw. Untergruppe in der Interventionsstudie zu T0 und T2. Median und Interquartilsabstand, IQR

	TRAP 5b (U/L)					
	T0			T2		
	n	Median	IQR	Median	IQR	<i>p</i> [#]
Beobachtungsgruppe	6	3,0	2,0 - 3,5	3,5	2,3 - 4,2	0,078
Behandlungsgruppe	69	2,4 ^a	1,9 - 3,1	3,1 ^b	2,1 - 3,8	0,001
Untergruppe 1 25OHD ≤ 12 ng/mL	35	2,3 ^a	1,7 - 2,9	3,2 ^b	2,3 - 3,8	
Untergruppe 2 25OHD > 12 – 20 ng/mL	30	2,6	2,0 - 3,4	2,9	2,1 - 3,5	
Untergruppe 3 25 OH D > 20 ng/mL	4	2,5	1,8 - 3,0	2,8	1,9 - 3,4	

[#] p Wert für Wilcoxon-Test

^{a,b} Mediane in einer Zeile mit ungleichen hochgestellten Buchstaben sind signifikant verschieden; nach Wilcoxon-Test $p < 0,001$

4.2.5 Zusammenhang 25 OH D-Status und Basischarakteristika

In der Behandlungsgruppe war die Serum-25 OH D-Konzentration im Nabelschnurblut nach Kontrolle hinsichtlich der Körpergröße der Mutter nicht mehr signifikant mit der Femurlänge des Fetus, die zwischen der 29. und 32. SSW gemessen wurde, assoziiert (r_s 0,25; p 0,066). In der Beobachtungsgruppe gab es keinen Zusammenhang (p 0,104). Das Geburtsgewicht und die Geburtsgröße sowie der APGAR-Score nach 5 Minuten waren weder mit dem 25 OH D-Status der Schwangeren (zu allen Zeitpunkten) noch mit dem im Nabelschnurblut assoziiert. Der präkonzeptionelle BMI war weder in der Behandlungs- noch in der Beobachtungsgruppe mit der 25 OH D-Konzentration der Schwangeren assoziiert (p 0,692; p 0,526).

Bei den folgenden Faktoren gab es zu allen Zeitpunkten keinen Zusammenhang zum 25 OH D-Status, weder innerhalb der Behandlungs- noch innerhalb der Beobachtungsgruppe: Aufenthalt im Freien, Aktivitätslevel in und außerhalb von Gebäuden, Hauttyp, Herkunftsland, Tragen eines Schleiers, ausgelassene Einnahme des Vitamin D-Supplements, Reisen in besonders sonnige Regionen, Sonnenstudiobesuch vor der Schwangerschaft, Einnahme eines Nahrungsergänzungsmittels, Parität, Alter, Gestationsdauer, Glukosetoleranz sowie Auftreten eines GDM oder einer Präeklampsie.

5 Diskussion

In Deutschland gab es bisher mit Ausnahme der Untersuchung von Weisse et al. 2013 und der Analyse von Nabelschnurblutproben von Zittermann et al. 2004, keine aussagekräftigen Daten zur Vitamin D-Versorgung von schwangeren Frauen, die durch Blutanalysen erhoben wurden. Die vorliegende Arbeit verfolgte daher auf Grundlage der in Kapitel 1.1 dargestellten Fragestellungen anhand einer Querschnitts- und einer Interventionsstudie zwei Ziele: zum einen die Erfassung des 25 OH D-Status am Ende der Schwangerschaft und zum anderen die Untersuchung des Effekts einer täglichen Vitamin D-Einnahme auf die 25 OH D-Konzentration während der Schwangerschaft. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser beiden Studien vor dem Hintergrund der in Kapitel 2.3 vorgestellten gesundheitlichen Risiken einer Vitamin D-Insuffizienz bzw. den in Kapitel 2.4 erläuterten aktuellen Zufuhrempfehlungen für Vitamin D diskutiert. In einem Ausblick werden in Kapitel 5.3 Vorschläge für die Praxis präsentiert.

5.1 Querschnittsstudie

Die Ergebnisse der Querschnittsstudie ergänzen die wenigen Daten in Deutschland zum 25 OH D-Versorgungsstatus von Frauen am Ende der Schwangerschaft. Aus vorangegangenen Studien ist bekannt, dass für die Allgemeinbevölkerung besonders während der Wintermonate ein erhöhtes Risiko für eine Vitamin D-Insuffizienz besteht (Prentice 2008; Hintzpeter et al. 2008). Die mit hiesiger Studie festgestellte, ausgesprochen hohe Prävalenz einer Vitamin D-Insuffizienz war nicht zu erwarten; die Ergebnisse bestätigen die Hypothese, dass schwangere Frauen den empfohlenen 25 OH D-Spiegel von > 20 ng/mL, der als adäquate Versorgung definiert wird, nicht erreichen und damit ein erhöhtes Risiko für eine Vitamin D-Unterversorgung besteht.

Die Daten der vorliegenden Studie wurden auf Grundlage eines 25 OH D-Grenzwertes von 20 ng/mL erhoben. Ab Konzentrationen von > 20 ng/mL liegt laut dem nordamerikanischen Institute of Medicine (IOM) 2011 sowie den D-A-CH-Referenzwerten 2012 eine adäquate Vitamin D-Versorgung vor; 25 OH D-Werte von ≤ 12 ng/mL werden als Vitamin D-Mangel definiert. Unter Berücksichtigung eines Grenzwertes von 12 ng/mL bei der Auswertung unserer Daten aus der Querschnittsstudie veränderten sich die Ergebnisse in Bezug auf die Prävalenz einer Vitamin D-Unterversorgung kaum (**Abb. 5-1**). Im Winter hatten 92% und im Sommer 24% der Schwangeren 25 OH D-Spiegel von ≤ 12 ng/mL und damit auf Grundlage der Definition nach IOM und D-A-CH einen Vitamin D-Mangel; in den Nabelschnurblutproben lag im Winter bei 79% und im Sommer bei 14% ein 25 OH D-Spiegel von ≤ 12 ng/mL vor (**Abb. 5-1**).

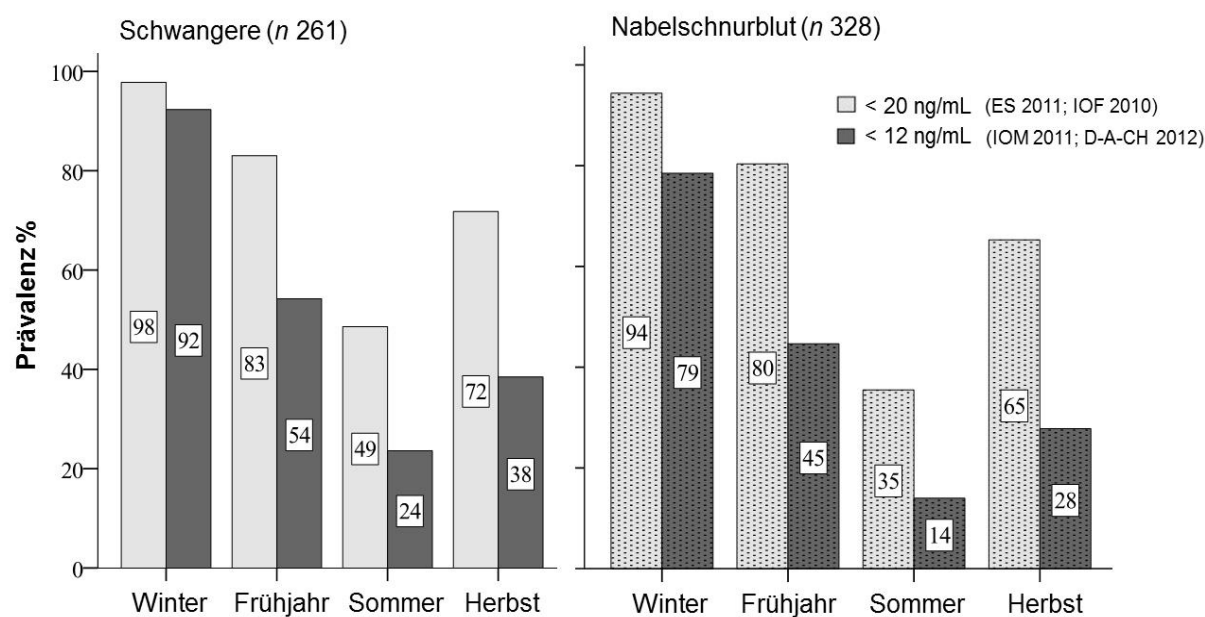


Abb. 5-1. Prävalenz der Plasma-25 OH D-Konzentrationen unterhalb von 20 bzw. 12 ng/mL in Blutproben der Schwangeren und aus der Nabelschnur in der Querschnittsstudie je nach Jahreszeit und Fachgesellschaft.

Andere Fachgremien, wie z.B. die Internationale Osteoporose Gesellschaft (IOF) und die Gesellschaft für Endokrinologie in Nordamerika (ES), beurteilen 25 OH D-Werte von ≤ 20 ng/mL bereits als Vitamin D-Mangel (Dawson-Hughes et al. 2010; Holick et al. 2011; siehe **Tab. 2-10**). Diese Unterschiede in der Bewertung der 25 OH D-Spiegel sind u.a. darauf zurückzuführen, dass die IOF und die ES ihre Empfehlungen primär für kranke Personen aussprechen und das IOM und die D-A-CH ihre Empfehlungen an die Allgemeinbevölkerung richten. Hinzu kommt, dass unterschiedliche Zielkriterien herangezogen werden. Das IOM und die D-A-CH-Referenzwerte beziehen sich auf die Knochengesundheit (in den D-A-CH-Referenzwerten wird für Ältere auch die Gesamtmortalität erwähnt), die IOF und die ES berücksichtigen zusätzlich zur Knochengesundheit auch extra-skeletale Effekte von Vitamin D (siehe Kapitel 5.2.2). Für diese fehlt allerdings die Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien.

Die D-A-CH-Referenzwerte wurden im Januar 2012 aktualisiert. Die bisherige Empfehlung von 5 µg (200 IE) pro Tag wurde auf 20 µg (800 IE) Vitamin D pro Tag angehoben und gilt auch für schwangere und stillende Frauen. Dies erscheint bezüglich der Prävention einer Vitamin D-Insuffizienz bei Schwangeren als ein wichtiger Schritt. Allerdings wird in den Erläuterungen der Referenzwerte für Vitamin D die Einschränkung gemacht, dass 20 µg (800 IE) pro Tag nur dann aufgenommen werden sollten, wenn die endogene Synthese in der Haut fehlt. Daher wird die neue Empfehlung als Schätzwert bezeichnet (D-A-CH 2012). Aus praktischer Sicht besteht allerdings eine erhebliche Unsicherheit, wie die Empfehlung umzusetzen ist. Es ist nicht möglich, die körpereigene Vitamin D-Produktion exakt abzuschätzen, ohne die 25 OH D-Konzentration in der Zirkulation zu bestimmen. Damit ist nicht klar, wie

viel Vitamin D aufgenommen werden müsste. Die Konsequenz dieser Empfehlung ist, dass es kaum eine Verbesserung des Vitamin D-Status geben wird, weder in der Allgemeinbevölkerung noch bei schwangeren Frauen.

Nach statistischer Kontrolle hinsichtlich unabhängiger Risikofaktoren konnten wir in der Querschnittsstudie eine physische Aktivität von $< 1\text{h}/\text{Woche}$ und eine nicht-europäische Herkunft als Risikofaktoren für eine Vitamin D-Insuffizienz der Schwangeren identifizieren – definiert als $25\text{ OH D-Konzentration} < 20\text{ ng/mL}$. Mit dem Fragebogen, den die Schwangeren ausfüllten, konnten weder die Sonnenlichtexposition (Aufenthalt im Freien) noch die physische Aktivität exakt erfasst werden. Hinzu kommt, dass insbesondere am Ende der Schwangerschaft von einem eingeschränkten Aktivitätslevel auszugehen ist.

Wie zu erwarten, hatte die Jahreszeit den stärksten Effekt auf den 25 OH D-Status der Schwangeren, was bestätigt, dass insbesondere während der Wintermonate auf eine adäquate Versorgung mit Vitamin D geachtet werden sollte. Unsere Daten zeigen zudem, dass sogar im Sommer immer noch fast die Hälfte der Frauen 25 OH D-Werte von $< 20\text{ ng/mL}$ hatte. Es sollte daher während des gesamten Jahres auf eine adäquate Vitamin D-Versorgung geachtet werden.

In unserer Querschnittsstudie erfassten wir anhand des Fragebogens die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln während der Schwangerschaft. Die Frauen sollten den Namen des Präparates angeben, um den Vitamin D-Gehalt abschätzen zu können. Bei der Auswertung der Daten fiel auf, dass die Einnahme eines Vitamin D-Supplements nicht mit dem 25 OH D-Spiegel assoziiert war, auch unter Berücksichtigung der Jahreszeit. Dieses Ergebnis könnte auf die insgesamt niedrige Anzahl an Frauen zurückzuführen sein, die angaben, während der Schwangerschaft ein Supplement eingenommen zu haben. Nur 20% nahmen ein Supplement ein, das Vitamin D in einer Konzentration zwischen $0,14 - 25\text{ }\mu\text{g}$ pro Tag enthielt; die Mehrzahl der Frauen war trotz der täglichen Vitamin D-Einnahme am Ende der Schwangerschaft nicht ausreichend versorgt. Noch niedriger war die Anzahl der Frauen, die einen Schleier trugen. In unserem Untersuchungskollektiv gaben nur 3% an, sich zu verschleiern. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde dieser mögliche Risikofaktor aus der Analyse ausgeschlossen.

Weiterhin gab es keinen Zusammenhang zwischen dem 25 OH D-Status und dem Auftreten einer Präeklampsie oder eines GDM. In unserem Kollektiv war die Häufigkeit z.B. der Präeklampsie mit 2,3% relativ gering.

5.1.1 Vitamin D-Status und gesundheitliche Aspekte beim Kind

In der Querschnittstudie lagen die Plasma-25 OH D-Spiegel in den Nabelschnurblutproben über denen der Schwangeren, was von den meisten Ergebnissen in der Literatur abweicht (Godang et al. 2014; Dror et al. 2011). Allerdings gibt es Studien, deren Daten mit unseren Ergebnissen übereinstimmen: in einem Review von Evans et al. 2004 erwähnen die Autoren, dass die 25 OH D-Konzentration im Nabelschnurblut 68 - 108% des mütterlichen 25 OH D-Wertes betragen kann. Auch Bowyer et al. 2009 und Nicolaidou et al. 2006 fanden niedrigere 25 OH D-Spiegel im Blut der Schwangeren im Vergleich zum Nabelschnurblut.

Die Gründe für diese Unterschiede in der Literatur sind noch nicht hinreichend geklärt. Eine mögliche Erklärung ist, dass es einen Zusammenhang zur C-3-Epimer Konzentration des 25 OH D-Moleküls geben könnte, das vermutlich im Nabelschnurblut in höheren Konzentrationen vorliegt als z.B. bei Erwachsenen (Bailey et al. 2014). Hier ist insbesondere die Messmethode zu beachten. Bei enzymatischen Nachweismethoden besteht eine sehr geringe Kreuzreaktivität zum C-3-Epimer von $< 1\%$. Dies würde bedeuten, dass im Vergleich zu chromatographischen Methoden wie z.B. LC-MS/MS anzunehmen ist, dass das C-3-Epimer im Nabelschnurblut mit der in unserer Studie angewendeten CLIA LIAISON Methode nicht erfasst wurde (Singh 2006; Lensmeyer et al. 2012). Weitere Einflussfaktoren auf die 25 OH D-Konzentration der Schwangeren sind zum einen der Zeitpunkt der Blutabnahme, die in unserer Querschnittstudie kurz vor bzw. innerhalb von 72h nach der Entbindung erfolgte. Zum anderen müssen die schwangerschaftsbedingten Veränderungen – wie z.B. der Anstieg des Plasmavolumens, das um etwa 40% zunimmt, sowie die häufig auftretende Dehydratation während der Geburt – berücksichtigt werden (Metcalf und Ueland 1974).

Die 25 OH D-Werte der Schwangeren waren mit denen im Nabelschnurblut korreliert (r_s 0,94; $p < 0,001$; **Abb. 4-2**). Dementsprechend ist davon auszugehen, dass der 25 OH D-Status der Mutter mit dem des Fetus assoziiert ist (Zittermann et al. 2004). In Kapitel 2.3.1 wurden einige Studien vorgestellt, in denen die möglichen negativen Folgen einer unzureichenden Vitamin D-Versorgung während der Schwangerschaft für das Kind untersucht wurden. Weder in unserer Querschnittstudie noch in der Interventionsstudie konnten wir einen Zusammenhang zwischen dem 25 OH D-Status der Mutter und dem Geburtsgewicht oder der Geburtsgröße des Neugeborenen beobachten. Auch in Bezug auf die Schwangerschaftsdauer oder die Art der Entbindung gab es keinen Zusammenhang zum 25 OH D-Spiegel der Mutter und im Nabelschnurblut.

Die Vermutung, dass der 25 OH D-Status der Schwangeren einen Einfluss auf die Knochenmineralisation des Kindes hat, wird derzeit diskutiert, da es in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse gibt. In einer prospektiven Kohortenstudie mit 3960 Mutter-Kind-Paaren

fanden Lawlor et al. 2013 keine Assoziation zwischen dem 25 OH D-Status der Schwangeren im 3. Trimester und der Knochenmineralisation des Kindes im Alter von 9 - 10 Jahren. Diese Beobachtung widerspricht den Ergebnissen von Javaid et al. 2006, die in einer vergleichbaren Studie mit einem allerdings deutlich kleineren Kollektiv (198 Mutter-Kind-Paare) einen Zusammenhang beobachten konnten. Die Ergebnisse einer australischen Studie von Zhu et al. 2014, die 341 Mutter-Kind-Paare untersuchten, bestätigen wiederum die Beobachtung von Javaid et al. 2006. Zhu et al. 2014 konnten zeigen, dass der 25 OH D-Spiegel der Schwangeren positiv mit der peak bone mass (Maximalwert der Knochenmineraldichte) der Nachkommen im Alter von 20 Jahren assoziiert war. Eindeutige Beweise aus randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien, die eine Verbesserung der Skelettmineralisation des Neugeborenen durch eine Vitamin D-Supplementation während der Schwangerschaft zeigen, fehlen derzeit. Die Ergebnisse der MAVIDOS-Studie – einer randomisierten, kontrollierten Interventionsstudie mit 25 µg (1000 IE) Vitamin D pro Tag während der Schwangerschaft – dürften in hohem Maße zur Klärung dieser Frage beitragen.

Der Vitamin D-Status während der Schwangerschaft wird ferner im Zusammenhang mit dem Auftreten von Allergien, respiratorischen Erkrankungen sowie Diabetes mellitus im späteren Leben des Kindes diskutiert. In unseren beiden Studien wurde die Entwicklung der Neugeborenen nicht weiter verfolgt. Daher können wir anhand unserer Studien keine Aussagen bezüglich des Zusammenhangs mit dem Allergie- oder Diabetes mellitus Risiko sowie dem Auftreten respiratorischer Erkrankungen der Kinder machen.

Da die Ergebnisse in der Literatur bezüglich des Allergierisikos nicht eindeutig sind, soll im Folgenden etwas genauer auf eine Untersuchung von Weisse et al. 2013 eingegangen werden, um beispielhaft einige der Gründe für die uneinheitliche Studienlage aufzuzeigen.

Die Autoren kommen unter Berücksichtigung der Daten aus der LiNA-Kohorte – Lebensstil und Umweltfaktoren und deren Einfluss auf das Neugeborenen-Allergierisiko – zu dem Ergebnis, dass ein hoher 25 OH D-Spiegel während der Schwangerschaft das Risiko für Lebensmittelallergien bei Kindern in den ersten Lebensjahren erhöht. Weisse et al. 2013 warnten in ihrer Schlussfolgerung vor einer Vitamin D-Zufuhr während der Schwangerschaft.

Die Aussage der Autoren, mit höheren 25 OH D-Spiegeln der Schwangeren steige das Risiko für Allergien beim Kind, basiert auf den Angaben der Eltern. Diese sollten in Fragebögen über das Auftreten allergischer Symptome ihrer Kinder berichten, ohne dass eine diagnostische Überprüfung stattgefunden hat. Im Blut der Kinder wurden zwar die Konzentrationen von IgE und regulatorischen T-Zellen in den ersten Lebensjahren bestimmt, die Untersuchung des 25 OH D-Spiegels erfolgte allerdings nur zu einem einzigen Zeitpunkt, nämlich unmittelbar nach der Geburt im Nabelschnurblut. Der berechnete negative Zusammenhang zwischen der 25 OH D-Konzentration im Nabelschnurblut und der Anzahl regulatorischer T-Zellen ist statistisch nicht plausibel, da der angegebene Korrelationskoeffizient, r -0,169 mit

einem Signifikanzniveau von p 0,031, nicht überzeugt und die Signifikanz sehr wahrscheinlich auf das Vorhandensein von Ausreißern zurückzuführen ist. Weiterhin widersprechen diese Daten den Ergebnissen einer randomisierten, kontrollierten Interventionsstudie mit Vitamin D von Bock et al. 2011, in der die Autoren zeigen konnten, dass eine Vitamin D-Supplementation bei gesunden Erwachsenen die Anzahl regulatorischer T-Zellen signifikant erhöhte.

Aufgrund der gravierenden methodischen Defizite der Studie von Weisse et. al. 2013 kann sicherlich nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der 25 OH D-Spiegel positiv mit dem Risiko für Lebensmittelallergien bei Kindern assoziiert ist.

In einer australischen Populations-Kohortenstudie mit 481 Säuglingen im Alter zwischen 11 - 15 Monaten kommen Allen et al. 2013 zu anderen Ergebnissen. Die Autoren konnten zeigen, dass Säuglinge mit 25 OH D-Spiegeln von < 20 ng/mL ein höheres Risiko für Lebensmittelallergien – wie z.B. gegen Erdnüsse, Eier und Kuhmilch – hatten im Vergleich zu Kindern mit 25 OH D-Spiegel > 20 ng/mL. In dieser Studie wurden sowohl spezifisches IgE im Serum gemessen als auch Hautprick- und Lebensmittelprovokationstests durchgeführt (diese Methoden gelten als Goldstandard bei der Lebensmittelallergiediagnostik; siehe **Tab. 2-7**).

In Bezug auf die Vergleichbarkeit von Allergie-Studien bei Kindern sollte insbesondere die Physiologie der Sensibilisierung beachtet werden. Während der ersten Lebensjahre kann es zu einer erhöhten Prävalenz von z.B. Lebensmittelallergien kommen; dies kann die Untersuchung der Rolle von Vitamin D im Zusammenhang mit Allergien in der frühen Kindheit erschweren und daher zu unterschiedlichen Ergebnissen führen (Przyrembel 2007).

5.1.2 Zusammenhang 25 OH D- und PTH-Status während der Schwangerschaft

Bei Betrachtung der iPTH-Konzentrationen in der Querschnittsstudie fiel auf, dass Schwangere mit Vitamin D-Insuffizienz und normalem Calcium-Spiegel im Vergleich zu Frauen mit 25 OH D-Spiegeln von > 20 ng/mL signifikant höhere iPTH-Spiegel hatten. Dies könnte auf ein erhöhtes Risiko für eine Knochendemineralisation hindeuten und lässt vermuten, dass aufgrund der niedrigen 25 OH D-Werte eine metabolische Kompensation erfolgte.

PTH ist ein wichtiger Regulator im Calcium- und Vitamin D-Stoffwechsel; bei Vitamin D-Insuffizienz oder nur leicht verminderten Calcium-Konzentrationen wird die PTH-Sekretion stimuliert. Langfristig kann ein sHPT die Folge sein, mit der Konsequenz, dass Calcium vermehrt aus dem Knochen mobilisiert wird und das Risiko für eine verminderte Knochenmineralisation und Osteoporose steigt (O'Brien et al. 2012; Haddow et al. 2011; Bowyer et al. 2009). Entscheidend ist daher die Frage, ab welcher 25 OH D-Konzentration im Blut die PTH-Konzentration minimiert werden kann, um negative Konsequenzen hoher PTH-Spiegel für die Knochengesundheit zu verhindern.

Zwischen den Fachgesellschaften wird der 25 OH D-Grenzwert, ab dem die PTH-Konzentration zu sinken beginnt bzw. die Sekretion maximal unterdrückt ist, kontrovers diskutiert. Das IOM-Komitee ist unter Berücksichtigung der von ihm als relevant beurteilten Literatur der Ansicht, die Mehrzahl der Studien zeige, dass ein 25 OH D-Status von 15 - 20 ng/mL ausreicht, um die PTH-Konzentration im Blut zu senken bzw. zu stabilisieren. Daher bewertet das IOM 25 OH D-Spiegel von > 20 ng/mL als optimale Versorgung für die Knochengesundheit und sieht ab 25 OH D-Konzentrationen von ≤ 12 ng/mL ein erhöhtes Risiko für einen Vitamin D-Mangel (IOM 2011).

Diese Einschätzung wird von der ES nicht geteilt. Die ES kritisiert, dass die Empfehlungen des IOM nur für die generell gesunde Bevölkerung gelten und Personen mit gesundheitlichen Problemen oder Risikogruppen für eine Vitamin D-Unterversorgung – wie z.B. schwangere Frauen – außer Acht gelassen werden. Weiterhin betont die ES, dass es in Bezug auf den PTH-Spiegel große interindividuelle Unterschiede gibt, die von verschiedenen Faktoren abhängig sind wie z.B. der Calciumzufuhr, der Tageszeit, dem Geschlecht und von genetischen Prädispositionen (Holick et al. 2011).

In Bezug auf die Calciumzufuhr konnten Steingrimsdottir et al. 2011 in einer Studie mit isländischen Erwachsenen zeigen, dass bei einer bestehenden Vitamin D-Suffizienz (25 OH D-Spiegel von > 20 ng/mL) trotz niedriger Calciumzufuhr (< 800 mg/Tag) die PTH-Spiegel im normalen Bereich gehalten werden konnten. Lagen insuffiziente 25 OH D-Spiegel vor (25 OH D-Spiegel von < 20 ng/mL), konnten trotz hoher Calcium-Zufuhr (> 1200 mg/Tag) keine normalen PTH-Spiegel sichergestellt werden. Eine hohe Calcium-Zufuhr konnte allerdings den PTH-Anstieg bei niedrigen 25 OH D-Spiegeln verringern. Diese Ergebnisse wurden von Scholl et al. 2014 bestätigt. Die Autoren konnten für Schwangere zeigen, dass bei 25 OH D-Spiegeln von < 20 ng/mL das Risiko für erhöhte PTH-Werte anstieg, und zwar unabhängig von der Calciumzufuhr. Zudem bestand bei Frauen mit PTH-Werten > 62 pg/mL und entweder 25 OH D-Werten von < 20 ng/mL oder einer niedrigen Calciumaufnahme ein erhöhtes Risiko für SGA-Säuglinge sowie ein niedriges Geburtsgewicht und eine geringere Geburtslänge.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es in Bezug auf die Knochengesundheit oberste Priorität sein sollte einen sHPT zu verhindern, da dieser schwerwiegende Knochenstoffwechselstörungen wie u.a. Osteoporose nach sich ziehen kann. Während der Schwangerschaft ist darüber hinaus der sich entwickelnde Fetus vollständig von der plazentaren Calcium- und 25 OH D-Versorgung abhängig (Haddow et al. 2011). Es wird vermutet, dass 25 OH D im Gegensatz zum aktiven Metabolit plazentagängig ist. Folglich ist die Produktion des Vitamin D-Hormons in der fetalen Niere abhängig von dem über die Plazenta transportierten 25 OH D-Angebot. Über einen adäquaten Vitamin D-Status der Schwangeren kann also vermutlich ein Vitamin D-Mangel beim Fetus verhindert und damit ein wichtiger Beitrag zu

einer gesunden Entwicklung des Kindes geleistet werden (siehe Kapitel 5.1.1; Kaludjerovic und Vieth 2010; Kovacs 2008; Thandrayen und Pettifor 2012; Evans et al. 2004). Allerdings kann die Frage nach dem adäquaten 25 OH D-Status während der Schwangerschaft bisher nicht eindeutig beantwortet werden, da ausreichende Studienergebnisse hierzu fehlen.

5.1.3 Limitationen

Bei der Durchführung der Querschnittsstudie haben sich einige einschränkende Faktoren gezeigt, die im Folgenden erörtert werden. Es standen nicht von allen Frauen, die ihr Einverständnis zur Studienteilnahme gaben Blutproben zur Untersuchung des Vitamin D-Status zur Verfügung. Ebenso konnten nicht alle vorgesehenen Parameter in allen Blutproben bestimmt werden. Dies ist darauf zurückzuführen, dass insbesondere bei den Nabelschnurblutproben meist nur ein geringes Volumen zur Analyse von iPTH, ALP und Calcium im Plasma zur Verfügung stand. Hinzu kommt, dass die Halbwertszeit von iPTH im Plasma gering ist. Weiterhin erfolgte die Erfassung modifizierbarer Faktoren, die das Risiko für eine Vitamin D-Insuffizienz bedingten – wie z.B. geringe physische Aktivität – mit einem Fragebogen, der von den Frauen selbst ausgefüllt wurde. Es sollte dabei die durchschnittliche wöchentliche physische Aktivität während der Schwangerschaft abgeschätzt werden. Diese retrospektiven Angaben sind sehr anfällig für Erinnerungsverzerrungen (Recall Bias) und können daher in der Schlussfolgerung nur hinweisgebend berücksichtigt werden. Weiterhin mussten die folgenden Faktoren von der Analyse ausgeschlossen werden, da die diesbezüglichen Antworten in den Fragebögen häufig unvollständig waren oder fehlten: Vitamin D-Aufnahme über Lebensmittel, physische Aktivität im Freien, Sonnenstudiobesuch, Ferien pro Jahr und Sonnencremegebrauch. Die Angaben zur Aufnahme von Vitamin D oder Calcium über Lebensmittel wurden ebenfalls von der Analyse ausgeschlossen.

5.2 Interventionsstudie

Die Ergebnisse der Interventionsstudie zeigen, dass die tägliche Einnahme von 25 µg (1000 IE) Vitamin D nicht ausreicht, um bei allen Schwangeren mit Vitamin D-Mangel oder unzureichender Versorgung einen adäquaten 25 OH D-Status zu erreichen. Bei 57% der behandelten Frauen lag am Ende der fünfmonatigen Einnahme noch immer eine Vitamin D-Insuffizienz vor. In der Beobachtungsgruppe blieb der 25 OH D-Spiegel im Schwangerschaftsverlauf konstant. Nur zwei der sechs Frauen hatten am Ende der Studie 25 OH D-Spiegel von < 20 ng/mL (**Abb. A-3**).

Eine differenzierte Betrachtung der Behandlungsgruppe ergab, dass Frauen mit dem niedrigsten 25 OH D-Spiegel zu Beginn der Vitamin D-Einnahme (Untergruppe 1) zwar den höchsten 25 OH D-Anstieg zeigten, allerdings erreichte nur etwa die Hälfte dieser Frauen die in den D-A-CH-Referenzwerten und vom IOM empfohlene Konzentration von 20 ng/mL. Keine der Schwangeren erreichte 25 OH D-Konzentrationen von über 30 ng/mL, die derzeit von anderen Fachgesellschaften, wie z.B. der IOF und der ES als optimal beurteilt werden.

Bei den fünf behandelten Frauen der Untergruppe 3, die zu T0 einen 25 OH D-Wert von > 20 ng/mL hatten, zeigte die Vitamin D-Einnahme keinen Effekt.

In der Behandlungsgruppe wurden signifikante Wechselwirkungen zwischen den Untergruppen und den Messzeitpunkten beobachtet. Das bedeutet, dass der 25 OH D-Spiegel nicht in allen Untergruppen gleichermaßen angestiegen ist, sondern einen unterschiedlichen Verlauf zeigte. Der Haupteffekt der Vitamin D-Supplementation – die Veränderung im 25 OH D-Spiegel – kann daher unter Berücksichtigung statistischer Vorgaben nicht interpretiert werden, d.h. es kann nicht eindeutig die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der 25 OH D-Spiegel durch die Vitamin D-Supplementation angestiegen ist. Es lässt sich allerdings folgende Interpretation ableiten: aufgrund der Wechselwirkungen wird deutlich, dass die Veränderung des Serum-25 OH D-Spiegels nach Vitamin D-Einnahme von der 25 OH D-Ausgangskonzentration abhängig ist. Diese Beobachtung blieb auch unter Berücksichtigung der Jahreszeit signifikant.

Die Veränderung der 25 OH D-Konzentration nach Vitamin D-Einnahme ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Zittermann et al. 2014 berichten in einem systematischen Review, dass die tägliche Vitamin D-Dosis, die nötig ist, um bei nicht-schwangeren Erwachsenen einen adäquaten 25 OH D-Status zu erreichen, maßgeblich vom Körpergewicht abhängig ist. Weitere Einflussfaktoren waren der Basis-25 OH D-Spiegel, das Alter und die gleichzeitige Einnahme von Calcium-Supplementen. Die Autoren entwickelten anhand der berücksichtigten Literatur eine Formel, nach der z.B. bei einem 25 OH D-Basiswert von 10 ng/mL und einem Körpergewicht von 50 kg eine tägliche Aufnahme von 42 µg (1680 IE) Vitamin D₃ nötig ist, um einen 25 OH D-Spiegel von 30 ng/mL zu erreichen. Setzt man die Werte der Frauen aus unserer Interventionsstudie in diese Formel ein und vergleicht das Ergebnis mit dem

eigentlichen Anstieg des 25 OH D-Spiegels, liegen die wahren Werte deutlich unter den berechneten. Laut der Formel hätten die Schwangeren mit 25 µg (1000 IE) Vitamin D pro Tag 25 OH D-Spiegel über 20 ng/mL erreichen sollen; in der Studie blieben die 25 OH D-Werte der meisten Frauen allerdings trotz der Vitamin D-Supplementation unterhalb von 20 ng/mL. Dies wird im folgenden Beispiel durch das Einsetzen der Median-Werte der Schwangeren in die Formel von Zittermann et al. 2014 verdeutlicht. Das Alter der Teilnehmerinnen in der Behandlungsgruppe lag bei 30 Jahren, der Basis 25 OH D-Wert bei 12,4 ng/mL und das präkonzeptionelle Gewicht bei 66 kg. Der berechnete Anstieg des 25 OH D-Spiegels betrug 14,6 ng/mL, der wahre Anstieg lag allerdings bei nur 7,0 ng/mL.

Der Vergleich zeigt, dass unter Vitamin D-Supplementation der Anstieg der 25 OH D-Konzentration bei den von uns untersuchten Schwangeren deutlich geringer ist, als der berechnete Wert. Das bedeutet, dass diese Formel für Schwangere nicht geeignet ist, wie es im Artikel auch erwähnt wird. Offensichtlich ist eine höhere Vitamin D-Zufuhr nötig, um vergleichbare 25 OH D-Spiegel bei Schwangeren zu erreichen. In unserer Interventionsstudie hatten weder das Alter noch das präkonzeptionelle Körpergewicht einen Einfluss auf den 25 OH D-Anstieg im Serum, was für diese Vermutung sprechen könnte. Es ist davon auszugehen, dass die physiologischen Veränderungen während der Schwangerschaft auch den Vitamin D-Metabolismus beeinflussen.

Während der Schwangerschaft wird durch den Anstieg der glomerulären Filtrationsrate (GFR) ein Ausgleich der damit einhergehenden erhöhten renalen Calciumverluste erforderlich; dies wird u.a. durch eine gesteigerte intestinal Calciumabsorption kompensiert, die wiederum durch eine Erhöhung der 1,25(OH)₂D₃-Konzentration ermöglicht wird (siehe Kapitel 2.2.4). Wie in tierexperimentellen Studien gezeigt, gehen hohe 1,25(OH)₂D₃-Werte mit niedrigen 25 OH D-Spiegeln einher, da bei einer gesteigerten Synthese der Substratbedarf steigt (Vieth et al. 1987; Zittermann 2015). Ob dieser Zusammenhang auch bei schwangeren Frauen besteht, muss allerdings noch geklärt werden (siehe dazu die unten beschriebene Studie von Hollis et al. 2011 und Kapitel 5.2.1).

In der Literatur gibt es in Bezug auf die Veränderungen der Serum-25 OH D-Konzentration nach Vitamin D-Aufnahme verschiedene Hypothesen. Gallagher et al. 2013 vermuten dass der 25 OH D-Basiswert hier eine wichtige Rolle spielt, was sowohl mit den Ergebnissen von Zittermann et al. 2014 als auch mit unseren übereinstimmen würde. Mit steigender 25 OH D-Ausgangskonzentration müsse die Vitamin D-Dosis vermutlich erhöht werden, um einen ähnlichen Anstieg im Vergleich zu niedrigeren Ausgangskonzentration zu erreichen, so Gallagher et al. 2013. Heaney et al. 2008 konnten in einer Supplementationstudie während der Wintermonate mit gesunden Erwachsenen zeigen, dass bei 25 OH D-Ausgangskonzentrationen von < 16 ng/mL mindestens 55 µg (2200 IE) Vitamin D pro Tag aufgenom-

men werden mussten, um 25 OH D-Werte von > 30 ng/mL zu erreichen. Mit steigenden 25 OH D-Ausgangskonzentrationen sank die benötigte Vitamin D-Zufuhr. Mit der Einnahme von $40\text{ }\mu\text{g}$ (1600 IE) Vitamin D pro Tag konnten bei 25 OH D-Ausgangskonzentrationen zwischen 24 und 32 ng/mL Werte über 30 ng/mL erreicht werden bzw. mit dieser Dosis war es möglich einen 25 OH D-Spiegel von > 30 ng/mL zu halten.

Als ein weiterer Einflussfaktor auf die Veränderungen im Serum-25 OH D-Spiegel nach Vitamin D-Aufnahme wird die genetische Ausstattung diskutiert und zwar in Bezug auf das DBP sowie das CYP2R1. Einige Studienergebnisse deuten darauf hin, dass die häufig beobachteten Unterschiede im 25 OH D-Status zwischen verschiedenen Ethnien auf unterschiedliche Genotypen zurückzuführen sind (Powe et al. 2013). Hier besteht allerdings noch weiterer Forschungsbedarf, da der Einfluss einer genetischen Variation z.B. durch SNPs in Genen, die für Enzyme des Vitamin D-Metabolismus kodieren, relativ gering zu sein scheint (Wang et al. 2010).

Bezogen auf den Effekt der in unserer Interventionsstudie verwendeten Vitamin D-Dosis auf den 25 OH D-Status war zu erwarten, dass dieser relativ gering ausfallen würde. In früheren Untersuchungen mit $5 - 15\text{ }\mu\text{g}$ ($200 - 600$ IE) Vitamin D pro Tag während der Schwangerschaft konnten kaum Veränderungen im 25 OH D-Spiegel beobachtet werden. Die meisten Frauen hatten am Ende der Einnahme noch immer unzureichende 25 OH D-Werte, die unter 20 ng/mL lagen (Lee et al. 2007).

In einer randomisierten kontrollierten Interventionsstudie zeigten Hollis et al. 2011, dass mit $100\text{ }\mu\text{g}$ (4000 IE) Vitamin D pro Tag während der Schwangerschaft im Vergleich zu 10 und $50\text{ }\mu\text{g}$ (400 , 2000 IE) Vitamin D pro Tag der 25 OH D-Spiegel am effektivsten auf Konzentrationen von > 30 ng/mL angehoben werden konnte. Über 80% der untersuchten Frauen hatten am Ende der Studie einen 25 OH D-Status von > 32 ng/mL, ohne dass Nebenwirkungen beobachtet wurden. Weiterhin berichten die Autoren, dass Frauen, die täglich 50 bzw. $100\text{ }\mu\text{g}$ (2000 bzw. 4000 IE) Vitamin D pro Tag einnahmen, am Ende der Studie signifikant höhere $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Spiegel hatten. Die mittlere Basis- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentration der Schwangeren lag in allen Gruppen bei 71 pg/mL; am Ende der Studie hatten die Frauen mit einer hohen Vitamin D-Einnahme auch die höchsten $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentrationen – im Mittel 126 pg/mL vs. 92 pg/mL bei Frauen mit der niedrigen Dosis.

Hollis et al. 2011 sind der Ansicht, dass adäquate $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Spiegel während der Schwangerschaft wichtig sind, um die Funktionalität von Vitamin D sowohl in Bezug auf den Calciumstoffwechsel als auch auf lokaler Ebene z.B. durch die 1-alpha-Hydroxylase von Immunzellen sicherzustellen. Die Autoren vermuten, dass ein 25 OH D-Status von etwa 40 ng/mL nötig ist, um eine maximale $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Synthese in der Schwangerschaft zu erreichen. Genaue Werte für einen optimalen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Spiegel sind bisher nicht bekannt.

Von der Annahme, dass die Veränderung des $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Spiegels nach Vitamin D-Supplementation vom 25 OH D-Status abhängig ist, berichtete auch Zittermann 2006 in einem Review. Demnach wird aufgrund von Studienergebnissen aus den 1980er Jahren angenommen, dass es bei 25 OH D-Spiegeln unter 12 bzw. unter 16 ng/mL zu einer substrat-abhängigen Reduktion der renalen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Synthese kommt (siehe auch Lips 2005). In aktuelleren Studien von Pfeifer et al. 2001 und Vieth et al. 2004 konnte zudem beobachtet werden, dass bei Frauen mit Basis-25 OH D-Spiegeln von 10 ng/mL die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentration unter Vitamin D-Supplementation um 15 pg/mL anstieg, im Gegensatz zu Frauen mit Basis-25 OH D-Werten von 20 ng/mL, bei denen sich die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentration nicht veränderte.

Bei der Betrachtung der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentrationen in unserer Interventionsstudie fiel auf, dass Frauen mit den niedrigsten Basis-25 OH D-Spiegeln (≤ 12 ng/mL; Untergruppe 1) den höchsten $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Anstieg unter Vitamin D-Supplementation zeigten (von 69,4 pg/mL auf 132,5 pg/mL; $p < 0,016$; **Tab. 4-7**). Bei den Frauen, die zu Studienbeginn ausreichend mit Vitamin D versorgt waren (25 OH D > 20 ng/mL), blieben die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Werte dagegen gleich. Diese Ergebnisse zeigen, dass die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Spiegel nur bei Frauen mit Vitamin D-Mangel durch eine Vitamin D-Supplementation signifikant erhöht werden konnten. Vermutlich, da in dieser Gruppe schon zu Studienbeginn niedrige $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentrationen vorlagen.

Die nähere Untersuchung der Lebensstilfaktoren in der Interventionsstudie ergab, dass innerhalb der Behandlungsgruppe Frauen, die berichteten einen Schleier zu tragen, einen niedrigeren 25 OH D-Status hatten, als Frauen, die sich nicht verschleierten (**Tab. A-4**). Bei diesen Schwangeren sollte ganz besonders auf eine adäquate Versorgung mit Vitamin D geachtet werden, da sie aufgrund der fehlenden Sonnenbestrahlung bzw. Vitamin D-Eigensynthese in der Haut, ein erhöhtes Risiko für einen Vitamin D-Mangel haben (Bodnar und Simhan 2010; siehe Kapitel 5.2.3). In der Behandlungsgruppe war zudem auffällig, dass Frauen, bei denen eine sekundäre Sectio (nicht geplante Schnittentbindung) durchgeführt wurde zu Beginn der Schwangerschaft niedrigere 25 OH D-Spiegel hatten, als Frauen mit einer primären (geplanten) Sectio. Dieser Unterschied war allerdings kurz vor der Entbindung nicht mehr signifikant.

Zwischen dem präkonzeptionellen BMI und der 25 OH D-Konzentration gab es in der Interventionsstudie zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Zusammenhang. Diese Ergebnisse weichen von denen aus unserer Querschnittstudie ab, in der ein präkonzeptioneller BMI von > 25 kg/m² als signifikanter Risikofaktor für einen 25 OH D-Status von < 20 ng/mL identifiziert wurde. Auch in der Literatur gibt es Hinweise für einen Zusammenhang zwischen präkonzeptionellem Übergewicht und Vitamin D-Insuffizienz (25 OH D $> 12 - 20$ ng/mL; Bodnar et al. 2007b; Burris und Camargo 2014).

5.2.1 Bedeutung von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, iPTH, ALP, TRAP 5b in der Schwangerschaft

Bei der Betrachtung der iPTH-Konzentrationen in der Interventionsstudie fiel auf, dass die Werte relativ niedrig waren. Dies betraf sowohl Schwangere in der Behandlungs- als auch in der Beobachtungsgruppe. Insgesamt beobachteten wir eine schwach inverse Korrelation zwischen 25 OH D und iPTH, die im Schwangerschaftsverlauf weiter abnahm, vergleichbar mit den Ergebnissen von Dawodu et al. 2013 und Hamilton et al. 2010. Dieser Zusammenhang zwischen 25 OH D und PTH, der bei nicht-schwangeren Frauen deutlich stärker ist, scheint ebenso wie der Zusammenhang zwischen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und PTH bei schwangeren Frauen abgeschwächt zu sein. Einige Autoren nehmen an, dass die Abnahme der Assoziation zu PTH zu Gunsten einer Erhöhung der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentration erfolgt. Der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Spiegel steigt während der Schwangerschaft auf das Doppelte der Werte von Nicht-Schwangeren an, um z.B. den erhöhten Calciumumsatz zu gewährleisten, der für eine adäquate Mineralisation des fetalen Skeletts wichtig ist (Wagner et al. 2012; Kovacs 2001; Papapetrou et al. 2010; siehe Kapitel 2.2.4).

In Bezug auf ALP ist bekannt, dass sich die Serumkonzentration aufgrund des plazentaren Beitrags erhöht. Diese Veränderung ist physiologisch und stellt kein Risiko für die Knochengesundheit der Schwangeren dar (Thomas 2012).

Während der Schwangerschaft nimmt der Calciumgehalt des Knochens kurzfristig hormonbedingt ab; dies hat langfristig keine Auswirkungen auf die Knochengesundheit der Frau. Nach dem Abstillen stellt sich die ursprüngliche Knochenmineraldichte vollständig wieder ein (Ensom et al. 2002).

In unserer Interventionsstudie gab es nur zu Beginn der Schwangerschaft und nur bei Frauen mit 25 OH D-Spiegeln von $< 20 \text{ ng/mL}$ einen Zusammenhang zwischen iPTH und $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Diese Beobachtung spricht für die Hypothese, dass die Produktion von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in der Schwangerschaft von der Kontrolle durch PTH abgekoppelt ist.

Welche Rolle die Plazenta bei der Abkopplung des Regulationsmechanismus von PTH spielt und ob sie durch die lokale $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Synthese auch Funktionen in Bezug auf die Immunmodulation übernehmen kann, ist noch nicht vollständig untersucht (Greer 2008; Kovacs 2014).

Die Sorge, dass hohe $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentrationen nachteilig für die Knochenmineralisation der Schwangeren sein könnten, kann bei niedrigen iPTH- und leicht erhöhten ALP-Konzentrationen sowie normalen Calcium- und TRAP 5b-Werten – wie es z.B. bei unseren Teilnehmerinnen der Fall war – nicht bestätigt werden. Allerdings kann anhand der in der Interventionsstudie untersuchten Serumparameter keine eindeutige Beurteilung des Knochenstoffwechsels erfolgen, da die Parameter nicht knochenstoffwechselspezifisch waren.

Der Hintergrund für die Wahl von TRAP 5b war, dass es Hinweise dazu gibt, dass ein niedriger 25 OH D-Status mit höheren TRAP 5b-Werten im Serum assoziiert ist. Zudem wurde ein

Zusammenhang zwischen PTH und TRAP 5b bei heranwachsenden Mädchen beobachtet (Cheng et al. 2003). Zur Bedeutung von TRAP 5b während der Schwangerschaft ist bisher nur wenig bekannt. Es gibt einzelne Berichte von einem kontinuierlichen Anstieg der Konzentration ab dem 2. Trimester, was auf einen Verlust von Knochenmasse hindeuten könnte, wie von Ziehr et al. 2012 in einem Kongressbeitrag beschrieben.

Ob TRAP 5b ein geeigneter Marker zur Beurteilung der Knochengesundheit während der Schwangerschaft ist, muss ebenso wie die Frage, ob es einen Zusammenhang zu 25 OH D gibt, noch genauer untersucht werden.

Bei der Betrachtung der Nabelschnurblutproben fiel auf, dass über 80% der iPTH-Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze lagen, was mit den Ergebnissen einer Studie von Dror et al. 2012 vergleichbar ist, in der die Autoren berichten, dass über 38% der iPTH-Werte unterhalb der Nachweisgrenze lagen. Eine mögliche Erklärung ist die hohe intrauterine Calcium-Konzentration, die vermutlich die PTH-Sekretion der fetalen Nebenschilddrüsen unterdrückt (Salle et al. 2000).

25 OH D-Spiegel der Schwangeren und im Nabelschnurblut

Vergleichbar mit den Ergebnissen unserer Querschnittsstudie, lagen auch in der Interventionsstudie die 25 OH D-Spiegel im Nabelschnurblut über denen der Schwangeren. Da die meisten Frauen das Vitamin D-Supplement bis zur Entbindung einnahmen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die 25 OH D-Konzentration der Schwangeren weiter angestiegen ist und sich dies auf den 25 OH D-Spiegel im Nabelschnurblut ausgewirkt hat. Ferner spielen die Konzentration des C-3-Epimers des 25 OH D-Moleküls im Nabelschnurblut, wie in Kapitel 5.1.4 beschrieben, ebenso wie die schwangerschaftsbedingten Veränderungen, wie z.B. die Zunahme des Blutvolumens, eine Rolle.

In unserer Interventionsstudie wurden die höchsten 25 OH D-Konzentrationen im Nabelschnurblut gemessen. Keine der Schwangeren erreichte 25 OH D-Spiegel über 50 ng/mL entsprechend der aktuellen Empfehlungen des IOM bzw. über 160 ng/mL, die in den D-A-CH-Referenzwerten als bedenklich hoch eingeschätzt werden. Insgesamt traten im Zusammenhang mit der Vitamin D-Einnahme keine Nebenwirkungen auf.

5.2.2 25 OH D-Spiegel und Schwangerschaftskomplikationen

In der Interventionsstudie konnten wir keinen Zusammenhang zwischen dem 25 OH D-Status und dem Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen wie z.B. Präeklampsie oder GDM feststellen. Die Häufigkeit dieser Komplikationen war in unserem Studienkollektiv relativ gering. Insgesamt trat sowohl die früh als auch die spät einsetzende Präeklampsie nur einmal auf und zwar bei Frauen in der Behandlungsgruppe. Ein GDM wurde bei sechs Frauen diagnostiziert, von denen eine Schwangere der Beobachtungsgruppe zugeteilt worden

war (**Tab. A-6** und **A-7**). Hinzukommt, dass das primäre Zielkriterium unserer Interventionsstudie die Veränderung im 25 OH D-Spiegel war und daher die statistische Power nicht ausreichte, um einen Effekt der Supplementation auf das Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen zu untersuchen. Allerdings muss auch die Möglichkeit, dass es hier keinen Zusammenhang gibt, in Betracht gezogen werden.

In der Literatur gibt es Hinweise aus Beobachtungsstudien, die eine Assoziation zwischen einem niedrigen 25 OH D-Spiegel und dem Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen zeigen. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass ein unzureichender Vitamin D-Status das Risiko für Präeklampsie, GDM sowie bakterielle Vaginose erhöht und beim Fetus bzw. Neugeborenen häufiger eine für das Gestationsalter zu geringe Geburtsgröße sowie Erkrankungen des Respirationstraktes auftreten können (Dror 2011; Aghajafari et al. 2013). Ein kausaler Zusammenhang ist hieraus allerdings nicht abzuleiten.

Hinsichtlich des Risikos einer Präeklampsie sind die Zusammenhänge noch nicht eindeutig geklärt. *In vitro* Studien lassen zwar vermuten, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ aufgrund seiner immunsuppressiven Funktion bei der Pathogenese der Präeklampsie eine Rolle spielen könnte (Díaz et al. 2009; Tomaschitz et al. 2010), in Humanstudien wurde dies allerdings noch nicht eindeutig gezeigt.

In seiner aktuellen Einschätzung empfiehlt das Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG 2014), dass schwangere Frauen mit einem erhöhten Risiko für eine Präeklampsie täglich 20 µg (800 IE) Vitamin D plus Calcium erhalten sollten (siehe Kapitel 5.2.3).

Im Zusammenhang mit Vitamin D und GDM wird diskutiert, dass der Zeitpunkt der 25 OH D-Bestimmung in der Schwangerschaft ein wichtiger Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse in der Literatur sein könnte (siehe Kapitel 2.3.). Zudem wird vermutet, dass die Schwere des Vitamin D-Mangels eine Rolle spielt. Einige Autoren sind der Ansicht, dass nur im späteren Schwangerschaftsverlauf bei einer 25 OH D-Konzentration von $< 10 \text{ ng/mL}$ das Risiko für pathologische Veränderungen der Glukosetoleranz ansteigt (Burris et al. 2012b; Cho et al. 2013; Zuhur et al. 2013). Andere Autoren gehen davon aus, dass ein niedriger 25 OH D-Spiegel zu Beginn der Schwangerschaft das Risiko für einen GDM erhöht (Zhang et al. 2008; siehe **Tab. 2-3**). Insgesamt ist festzuhalten, dass die Vergleichbarkeit der Studien durch die häufig unterschiedliche Methodik erschwert ist, da z.B. wichtige Konfounder wie präkonzeptionelles Gewicht oder BMI nicht in allen Studien gleichermaßen statistisch berücksichtigt werden. Ergebnisse aus großangelegten, randomisierten kontrollierten Studien fehlen auch hier noch. Eine solche Untersuchung ist z.B. die DALI-Studie – Vitamin D and Lifestyle Intervention for Gestational Diabetes Prevention (Jelsma et al. 2013) –, deren Ergebnisse zur Klärung der offenen Fragen in Bezug auf den Zusammenhang zwischen 25 OH D-Spiegel und GDM beitragen sollen.

5.2.3 Vitamin D-Zufuhr in der Schwangerschaft und vermutete Risiken

Seit 2012 schätzt die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) eine tägliche Vitamin D-Aufnahme von 100 µg (4000 IE) auch für Schwangere als sicher ein (EFSA 2012). Die Empfehlung des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) wurde dagegen seit 2004 trotz der Aktualisierung der D-A-CH-Referenzwerte im Jahre 2012 nicht geändert. Das BfR gibt an, dass schwangere Frauen Vitamin D in Dosen von > 12,5 µg (500 IE) nur nach strenger Indikation aufnehmen sollten. Es warnt vor der Gefahr einer zu hohen Vitamin D-Zufuhr während der Schwangerschaft, da eine teratogene Wirkung, die laut BfR in Studien an Schwangeren gezeigt wurde, nicht auszuschließen sei (BfR 2004). Seit 1968 wurde in Deutschland die als sicher eingeschätzte obere tägliche Aufnahmemenge (UL) für Säuglinge (25 µg; 1000 IE) und Erwachsene (50 µg; 2000 IE) nicht geändert.

Zu dieser Zeit war der Vitamin D-Stoffwechsel noch nicht vollständig aufgeklärt und die 25 OH D-Konzentration im Blut konnte noch nicht bestimmt werden. Die in Kapitel 2.2 erwähnten Regulationsmechanismen, die an der Aktivierung von Vitamin D beteiligt sind, waren also ebenfalls noch nicht bekannt. Insofern musste davon ausgegangen werden, dass Vitamin D selbst aktiv ist. Erst später wurde entdeckt, dass das native Vitamin D biologisch inaktiv ist (Holick et al. 1980). Zudem konnte 1976 die Theorie, dass eine Vitamin D-Supplementierung während der Schwangerschaft für die infantile supraaortale Aortenstenose (SVAS) verantwortlich sei, durch die Entdeckung des Williams-Beuren-Syndrom widerlegt werden. Bei dieser Erkrankung liegt eine Deletion im Chromosom Nummer 7 vor; erkrankte Kinder zeigen einen verstärkten 25 OH D-Anstieg nach oraler Vitamin D-Gabe. Ein niedriger Vitamin D-Spiegel während der Schwangerschaft ist allerdings weiterhin mit dem Auftreten der infantilen SVAS bzw. einer Hypercalzämie assoziiert (Hollis und Wagner 2004).

Bisher existieren keine Berichte zu Nebenwirkungen aus prospektiven Humanstudien, in denen eine Vitamin D-Supplementation während der Schwangerschaft in einer Dosierung zwischen 10 - 100 µg (400 IE - 4000 IE) pro Tag untersucht worden ist. Laut Hollis et al. 2011, Yu et al. 2009, Basile et al. 2006 und Datta et al. 2002 wurden keine Nebenwirkungen wie Hypercalzämie oder andere Veränderungen im Calciummetabolismus beobachtet.

Der Körper besitzt im Falle einer bereits bestehenden guten Versorgung mit Vitamin D feste Regulationsmechanismen. Die Aktivierung durch die 1-alpha-Hydroxylase in der Niere erfolgt unabhängig von der Höhe der Zufuhr mit der Nahrung (DeLuca 2004; siehe Kapitel 2.2). Auch in unserer Interventionsstudie wurden keine Nebenwirkungen durch die Einnahme von 25 µg (1000 IE) Vitamin D pro Tag beobachtet. Internationale Fachgesellschaften wie z.B. das American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG 2011) und das Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG 2014) empfehlen aktuell 25 - 50 µg (1000 - 2000 IE) Vitamin D pro Tag für schwangere Frauen mit diagnostiziertem Vitamin D-Mangel. Das RCOG erwähnt explizit, dass schwangere Frauen, bei denen ein erhöhtes Risiko für

eine Präeklampsie besteht, mit 20 µg (800 IE) Vitamin D plus Calcium supplementiert werden sollten.

Die Empfehlung einer zusätzlichen Calcium-Aufnahme wird vom RCOG u.a. mit einer Untersuchung von Hofmeyr et al. 2014 begründet, in der die Autoren in einer Metaanalyse, in der 13 Studien berücksichtigt wurden, zu dem Ergebnis kommen, dass die Aufnahme von > 1000 mg Calcium pro Tag während der Schwangerschaft das Risiko für eine Präeklampsie signifikant reduzieren konnte. Der Effekt war bei Frauen mit einer niedrigen Calcium-Aufnahme am größten. Allerdings ist die Calcium-Supplementation derzeit unabhängig von einer Schwangerschaft eher kritisch zu sehen, da die Hinweise auf negative Effekte – insbesondere auf Herz-Kreislauferkrankungen – zunehmen (Bolland et al. 2011; Li et al. 2012).

Weiterhin bezeichnet das RCOG eine Vitamin D-Supplementation während der Schwangerschaft als „sehr sicher“ und weist daraufhin, dass besonders bei Frauen mit einer dunklen Hautfarbe bzw. Frauen, die selten der Sonne ausgesetzt sind, eine Vitamin D-Zufuhr von mindestens 25 µg (1000 IE) pro Tag empfohlen werden sollte. Diese Schwangeren sind laut RCOG als „hoch-Risiko-Frauen“ in Bezug auf eine Vitamin D-Unterversorgung einzustufen.

5.2.4 Limitationen

Bei der Durchführung der Interventionsstudie haben sich einige einschränkende Faktoren gezeigt, die im Folgenden erörtert werden. Es war nicht möglich die 25 OH D-Konzentration der Schwangeren direkt vor oder nach der Entbindung zu untersuchen; daher können keine eindeutigen Aussagen über den weiteren Verlauf des 25 OH D-Spiegels gemacht werden.

Des Weiteren konnten im Nabelschnurblut nur 25 OH D und iPTH bestimmt werden, da für die Analyse der anderen Parameter häufig zu wenig Probenmaterial zur Verfügung stand.

Bei der nachträglichen Aufteilung der Behandlungsgruppe in die drei Untergruppen fiel auf, dass bei fünf Frauen – bei denen zum Zeitpunkt des 25 OH D-Screenings eindeutig eine Vitamin D-Insuffizienz diagnostiziert wurde – zu T0 ein 25 OH D-Spiegel von knapp über 20 ng/mL vorlag. Diese Veränderung war innerhalb eines Zeitraums von etwa vier Wochen, der zwischen Screening und T0 lag, zu erwarten, zumal die zweite Blutabnahme bei diesen Frauen im Sommer erfolgte. Betont werden soll, dass bei den fünf Frauen während der Vitamin D-Einnahme weder bedenklich hohe Serum-25 OH D- noch Serum-Calcium-Konzentrationen beobachtet wurden. Insgesamt lagen alle Serum-Calcium-Konzentrationen in unserer Interventionsstudie unterhalb von 2,75 mmol/L (**Tab. A-12**).

Ein weiterer einschränkender Faktor ist, dass die Kontrolle der Vitamin D-Einnahme nur mündlich durch den/die behandelnden/-e Gynäkologen/-in sowie mit einem Fragebogen am Ende der Studie erfolgte. Ferner gilt wie in der Querschnittstudie für die in der Interventionsstudie eingesetzten Fragebögen, dass retrospektive Angaben – wie z.B. zum Aktivitätslevel oder dem Aufenthalt im Freien – anfällig für Erinnerungsverzerrungen (Recall Bias) sind.

Zu Beginn der Interventionsstudie fielen einige Besonderheiten bei den in die Behandlungs- bzw. die Beobachtungsgruppe eingeteilten Teilnehmerinnen auf. Drei der sechs Frauen in der Beobachtungsgruppe gaben an, vor der Schwangerschaft ins Sonnenstudio gegangen zu sein im Gegensatz zu einigen wenigen Frauen in der Behandlungsgruppe. Auch in Bezug auf Reisen gaben mehr Frauen in der Beobachtungsgruppe als in der Behandlungsgruppe an, im letzten Monat vor der Schwangerschaft in besonders sonnigen Regionen im Urlaub gewesen zu sein (**Tab. A-5**). Diese Unterschiede können allerdings nur hinweisgebend berücksichtigt werden, da die Fallzahl in der Beobachtungsgruppe mit sechs Frauen sehr gering war.

Des Weiteren wurde die Aufnahme von Vitamin D oder Calcium über Lebensmittel in der Interventionsstudie nicht erfasst. Zudem war es in unserer Interventionsstudie nicht möglich die Kinder der Teilnehmerinnen in Bezug auf das Auftreten von Asthma oder wiederkehrendem Keuchen (Wheezing) innerhalb der ersten Lebensjahre weiter zu verfolgen.

5.3 Schlussfolgerungen und Ausblick

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse unserer beiden Studien sehr deutlich zeigen, dass die Mehrzahl der untersuchten Schwangeren nur unzureichend mit Vitamin D versorgt ist. Die Ergebnisse der Querschnittsstudie ergänzen die wenigen aussagekräftigen Daten zum Vitamin D-Versorgungsstatus von schwangeren Frauen in Deutschland, die anhand der 25 OH D-Konzentration im Blut erhoben wurden. Ein Großteil der Schwangeren und Neugeborenen war unabhängig von der Jahreszeit nur unzureichend mit Vitamin D versorgt. Daher liegt die Schlussfolgerung nahe, dass bei schwangeren Frauen ein erhöhtes Risiko für eine Vitamin D-Insuffizienz besteht, die in den meisten Fällen an das Neugeborene weitergegeben wird. In welchem Maße eine Vitamin D-Zufuhr während der Schwangerschaft erfolgen sollte, um negativen gesundheitlichen Konsequenzen auch beim Neugeborenen vorzubeugen, bleibt zu klären. Erste Hinweise liefert unsere Interventionsstudie, in der wir den Effekt einer täglichen Einnahme von 25 µg (1000 IE) Vitamin D während der Schwangerschaft auf den 25 OH D-Status untersucht haben und zeigen konnten, dass ein Großteil der Frauen die in den D-A-CH-Referenzwerten empfohlene 25 OH D-Konzentration von > 20 ng/mL nicht erreichte. Zu erwähnen ist weiterhin, dass zu keinem Zeitpunkt während der Studie bedenklich hohe 25 OH D- oder Calcium-Werte beobachtet wurden. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die derzeit empfohlenen 20 µg (800 IE) Vitamin D pro Tag nicht ausreichen, um eine optimale Versorgung zu gewährleisten.

Die Resultate der Interventionsstudie werfen zudem die Fragen auf, ob eine Vitamin D-Supplementation bei schwangeren Frauen die gleichen Effekte auf den 25 OH D-Status hat wie bei nicht-schwangeren Personen und welche Rolle der 1,25(OH)₂D₃-Spiegel bei der Beurteilung des Vitamin D-Status spielt.

Um entsprechende Maßnahmen zur Sicherstellung einer adäquaten Vitamin D-Versorgung einzuleiten, ist es erforderlich, die Auswirkungen der physiologischen Veränderungen während der Schwangerschaft auf den Vitamin D-Stoffwechsel zu verstehen; diese sind allerdings nicht vollständig bekannt. Der biologisch wirksame Metabolit ist $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ – das Vitamin D-Hormon –, das aus 25 OH D gebildet wird. In der Interventionsstudie konnten wir zeigen, dass der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Spiegel bei Frauen mit einem Vitamin D-Mangel – $25 \text{ OH D} \leq 12 \text{ ng/mL}$ – durch die Vitamin D-Supplementation signifikant angestiegen ist, da vermutlich genügend 25 OH D (Substrat) für die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Synthese zur Verfügung stand.

Die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentration steigt während einer normalen Schwangerschaft deutlich an, um den erhöhten Anforderungen an die Calciummobilisation gerecht zu werden. Bisher ist allerdings weder bekannt, welcher $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Spiegel als adäquat bezeichnet werden kann, noch wieviel Vitamin D idealerweise zugeführt werden sollte.

Für Abhilfe könnte ein generelles 25 OH D-Screening von z.B. schwangeren Frauen sorgen; dies ist allerdings mit relativ hohen Kosten verbunden. Daher wäre eine Definition von Risikogruppen sinnvoll, bei denen eine Behandlung mit Vitamin D unbedingt erfolgen sollte. Eine Möglichkeit ist z.B. Schwangeren mit einem hohen Pigmentierungsgrad der Haut oder einer seltenen Sonnenexposition – z.B. auch Frauen, die einen Schleier tragen – die Einnahme von mindestens 25 µg (1000 IE) Vitamin D pro Tag zu empfehlen.

Ein 25 OH D-Status von über 30 ng/mL – der auch in Bezug auf die nicht-klassischen Funktionen von Vitamin D als adäquat diskutiert wird – ist mit dieser Dosierung während der Schwangerschaft allerdings sehr wahrscheinlich nicht zu erreichen. Auf europäischer Ebene werden 100 µg (4000 IE) Vitamin D pro Tag sowohl für Männer und erwachsene Frauen als auch für Schwangere und Stillende als unbedenklich bewertet. Dies sollte auch in Deutschland zu einer Überarbeitung der derzeitigen Risikobewertung sowie der Zufuhrempfehlung von Vitamin D anregen, damit durch eindeutige und praktische umsetzbare Handlungsempfehlungen eine adäquate Versorgung während der Schwangerschaft sichergestellt werden kann.

In Deutschland sorgt die derzeit im Umgang mit Vitamin D bestehende Diskrepanz zwischen den Vitamin D-Empfehlungen für Schwangere und der Risikobewertung durch das BfR für Unsicherheit. Seit 2004 rät das BfR Schwangeren davon ab mehr als 12,5 µg (500 IE) Vitamin D pro Tag aufzunehmen. In der Konsequenz wird in Deutschland auf den Beipackzetteln von Vitamin D-Präparaten gewarnt, dass eine Dosis von $> 12,5 \text{ µg}$ (500 IE) Vitamin D pro Tag für Schwangere kontraindiziert sei und nur nach strenger Indikation einzunehmen ist. Seit 2012 bewertet die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) eine tägliche Vitamin D-Aufnahme von 100 µg (4000 IE) auch für Schwangere als sicher.

Obwohl es für eine Überdosierung bei mehr als 12,5 µg (500 IE) Vitamin D pro Tag keine eindeutigen Belege aus Studien am Menschen gibt, werden in Deutschland die Risiken einer Überversorgung höher eingeschätzt als die einer Unterversorgung.

Aktuell empfehlen sowohl das American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG 2011) als auch das Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG 2014) schwangeren Frauen, bei denen ein Risiko für einen Vitamin D-Mangel besteht bzw. ein Vitamin D-Mangel diagnostiziert wurde (definiert als 25 OH D-Spiegel < 15 ng/mL), eine tägliche Aufnahme von 25 - 50 µg (1000 - 2000 IE) Vitamin D.

In Bezug auf die Knochengesundheit konnte eindeutig gezeigt werden, dass eine 25 OH D-Konzentration von > 20 ng/mL den PTH-Spiegel senkt und Knochenmineralisationsstörungen wie z.B. Osteoporose oder Osteomalazie verhindert werden können. Ferner deuten die Ergebnisse aus Beobachtungsstudien darauf hin, dass das Risiko für Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie, GDM und bakterielle Vaginose durch eine optimale Vitamin D-Versorgung gesenkt werden kann. Beim Kind wird angenommen, dass Vitamin D protektive Effekte auf die Entstehung von Allergien, Diabetes oder respiratorischer Erkrankungen hat (Baeke et al. 2010; Zhang et al. 2008). Um diesbezüglich eindeutige Aussagen machen zu können, müssen die Ergebnisse derzeit noch laufender großangelegter, randomisierter, kontrollierter Interventionsstudien abgewartet werden.

6 Zusammenfassung

Vitamin D wird aufgrund der Erkenntnisse der letzten Jahre als weltweites Public Health-Thema angesehen. Zur Vitamin D-Versorgung während der Schwangerschaft gab es in Deutschland bisher nur wenige Studien, die diese anhand der 25 OH D-Konzentration im Blut untersucht haben. Die Ergebnisse unserer Querschnittstudie zeigen, dass bei 98% der 261 untersuchten Schwangeren und bei 94% der 328 Blutproben aus der Nabelschnur im Winter die 25 OH D-Spiegel unterhalb von 20 ng/mL (50 nmol/L) lagen. In den neuesten D-A-CH-Referenzwerten werden 25 OH D-Konzentrationen von > 20 ng/mL als optimal beurteilt. Unsere Untersuchung zeigt, dass Schwangere unabhängig von der Jahreszeit ein erhöhtes Risiko für eine unzureichende Vitamin D-Versorgung haben. In der Interventionsstudie war die tägliche Einnahme von 25 µg (1000 IE) Vitamin D nicht ausreichend, um bei allen unzureichend versorgten Schwangeren optimale 25 OH D-Spiegel von > 20 ng/mL im Blut zu erzielen. Die Vitamin D-Zufuhr hatte bei den Frauen mit den niedrigsten 25 OH D-Ausgangswerten zwar den stärksten Effekt, am Ende unserer Untersuchung lag allerdings immer noch bei 57% der 73 supplementierten Schwangeren ein 25 OH D-Spiegel von < 20 ng/mL vor.

Dass ein unzureichender Vitamin D-Status negative gesundheitliche Konsequenzen für die Schwangere und den Fetus bzw. das Neugeborene hat, konnte in Beobachtungsstudien gezeigt werden. Eindeutige Aussagen können diesbezüglich erst nach Abschluss der derzeit noch laufenden randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien gemacht werden. Seit 2012 wird in den D-A-CH-Referenzwerten ein sogenannter Schätzwert für die Vitamin D-Zufuhr von 20 µg (800 IE) pro Tag sowohl für Erwachsenen als auch für Schwangere empfohlen. Die Daten aus unserer Interventionsstudie zeigen, dass diese Empfehlung nicht ausreicht, um bei allen Schwangeren eine optimale Versorgung zu gewährleisten. Darüber hinaus besteht in Deutschland eine Diskrepanz zwischen den D-A-CH-Referenzwerten und der Einschätzung des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR 2004), das Schwangeren von einer Aufnahme von mehr als 12,5 µg (500 IE) Vitamin D pro Tag abrät. Im Gegensatz zum BfR schätzt die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA 2012) eine tägliche Zufuhr von bis zu 100 µg (4000 IE) Vitamin D auch für schwangere Frauen als sicher ein. In Deutschland fehlen einheitliche Handlungsempfehlungen, die zeigen, was bei einer Unterschreitung des empfohlenen 25 OH D-Wertes von 20 ng/mL zu tun ist.

Abschließend ist festzuhalten, dass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass schwangere Frauen ein erhöhtes Risiko für eine unzureichende Vitamin D-Versorgung haben und daher als gefährdete Personengruppe für eine Vitamin D-Insuffizienz wahrgenommen werden sollten. Zudem ist die Einnahme eines Vitamin D-Supplements zur Sicherstellung der Vitamin D-Versorgung während der Schwangerschaft in Erwägung zu ziehen, um die Gesundheit von Mutter und Kind langfristig zu gewährleisten.

7 Summary

During the last years vitamin D deficiency has been recognized as an important factor of worldwide public health. So far in Germany there have been no data showing the vitamin D-status on the basis of the 25 OH D-level of pregnant women. In our cross-sectional study we showed that 98% of the 261 maternal blood samples and 94% of the 328 cord blood samples had a 25 OH D-level below 20 ng/mL during the winter month. According to the current recommendation for vitamin D for Germany a 25 OH D-level above 20 ng/mL is defined as optimal vitamin D-status (D-A-CH 2012). Our data indicate that pregnant women are at high risk of vitamin D-insufficiency regardless of season. In our interventional study we showed that with a daily intake of 25 µg (1000 IU) vitamin D it is not possible to increase the 25 OH D-level to an optimal range in all women with diagnosed vitamin D-insufficiency at the beginning of pregnancy. The vitamin D-intake was most effective in women with the lowest baseline 25 OH D-level. However 57% of the 73 supplemented women still had 25 OH D-levels < 20 ng/mL at the end of the study.

So far the association between an insufficient vitamin D-status during pregnancy and negative health consequences for women and their newborns has only been shown in observational studies. The results from large randomised, controlled interventional trials remain to be seen to make a clear statement about the beneficial health effects of vitamin D during pregnancy.

In Germany the current estimated intake value for vitamin D for adults and pregnant women is 20 µg (800 IU) per day (D-A-CH 2012). The results of our observational study indicate that this recommendation is not sufficient to reach optimal 25 OH D-level in all pregnant women. As opposed to the current estimated intake value for vitamin D for pregnant women the German Federal Institute for Risk Assessment (BfR 2004) warns pregnant women of taking more than 12,5 µg (500 IU) vitamin D per day. This warning is in contrast with the European Food Safety Authority (EFSA 2012) that estimates a safe upper intake level of 100 µg (4000 IU) vitamin D per day for pregnant women. Hence in Germany explicate recommendations are warranted to clarify the procedure in the case of a 25 OH D-levels below the recommended 20 ng/mL during pregnancy.

To draw the conclusion, the results of the present work show that pregnant women are at high risk of an inadequate vitamin D-status. Hence, they should be recognised as individuals at risk of a vitamin D-insufficiency. Moreover, the intake of a vitamin D supplement should be considered as a useful tool to improve the vitamin D-status and to ensure adequate health for pregnant women and their newborns.

8 Literaturverzeichnis

ACOG Committee Opinion No. 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 197–198.

Adams JS, Hewison M. Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys* 2012; 523: 95–102.

Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 346: 1169–1183.

Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby A, Gurrin LC, Wake M, Vuillermin P, Martin P, Matheson M, Lowe A, Robinson M, Tey D, Osborne NJ, Dang T, Tina Tan H, Thiele L, Anderson D, Czech H, Sanjeevan J, Zurzolo G, Dwyer T, Tang MLK, Hill D, Dharmage SC. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1109-16, 1116.e1-6.

Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ* 2013; 347: f6564.

Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5387–5391.

Asemi Z, Hashemi T, Karamali M, Samimi M, Esmailzadeh A. Effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism, lipid concentrations, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 1425–1432.

Asemi Z, Karamali M, Esmailzadeh A. Effects of calcium-vitamin D co-supplementation on glycaemic control, inflammation and oxidative stress in gestational diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Diabetologia* 2014; 57: 1789–1806.

Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10: 482–496.

Bailey D, Perumal N, Yazdanpanah M, Al Mahmud A, Baqui AH, Adeli K, Roth DE. Maternal-fetal-infant dynamics of the C3-epimer of 25-hydroxyvitamin D. *Clin Biochem* 2014; 47: 816–822.

Baker AM, Haeri S, Camargo CA, Espinola JA, Stuebe. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5105–5109.

Basile LA, Taylor SN, Wagner CL, Horst RL, Hollis BW. The effect of high-dose vitamin D supplementation on serum vitamin D levels and milk calcium concentration in lactating women and their infants. *Breastfeed Med* 2006; 1: 27–35.

Batieha A, Khader Y, Jaddou H, Hyassat D, Batieha Z, Khateeb M, Belbisi A, Ajlouni K. Vitamin D status in Jordan: dress style and gender discrepancies. *Ann Nutr Metab* 2011; 58: 10–18.

Bener A, Ehlayel MS, Tulic MK, Hamid Q. Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 157: 168–175.

Bennett SE, McPeake J, McCance DR, Manderson JG, Johnston P, McGalliard R, McGinty A. Maternal vitamin d status in type 1 diabetic pregnancy: impact on neonatal vitamin d status and association with maternal glycaemic control. *PLoS ONE* 2013; 8: e74068.

Bikle DD. Vitamin D regulation of immune function. *Vitam Horm* 2011; 86: 1–21.

Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 287–301

Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18–28.

Bisgaard H, Vissing NH, Carson CG, Bischoff AL, Følsgaard NV, Kreiner-Møller E, Chawes BLK, Stokholm J, Pedersen L, Bjarnadóttir E, Thysen AH, Nilsson E, Mortensen LJ, Olsen SF, Schjørring S, Krogfelt KA, Lauritzen L, Brix S, Bønnelykke K. Deep phenotyping of the unselected COPSAC 2010 birth cohort study. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 1384–1394.

Blunt JW, Deluca HF. The synthesis of 25-hydroxycholecalciferol. A biologically active metabolite of vitamin D3. *Biochemistry* 1969; 8: 671–675.

Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007a; 92: 3517–3522.

Bodnar LM, Catov JM, Roberts JM, Simhan HN. Prepregnancy obesity predicts poor vitamin D status in mothers and their neonates. *J Nutr* 2007b; 137: 2437–2442.

Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal Vitamin D Deficiency Is Associated with Bacterial Vaginosis in the First Trimester of Pregnancy. *J Nutr* 2009; 139: 1157–1161.

Bodnar LM, Simhan HN. Vitamin D May Be a Link to Black-White Disparities in Adverse Birth Outcomes. *Obstet Gynecol Surv* 2010; 65: 273–284.

Bodnar LM, Simhan HN, Catov JM, Roberts JM, Platt RW, Diesel JC, Klebanoff MA. Maternal Vitamin D Status and the Risk of Mild and Severe Preeclampsia. *Epidemiology* 2014; 25: 207–214.

Boer IH de, Levin G, Robinson-Cohen C, Biggs ML, Hoofnagle AN, Siscovick DS, Kestenbaum B. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and risk for major clinical disease events in a community-based population of older adults: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156: 627–634.

Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: d2040.

Bourlon PM, Billaudel B, Faure-Dussert A. Influence of vitamin D3 deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D3 on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J Endocrinol* 1999; 160: 87–95.

Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, Homer C, Davis G, Craig ME. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. Clin Endocrinol. 2009; 70: 372–377.

Brunner E, Domhof S, Langer F. Nonparametric analysis of longitudinal data in factorial experiments. New York, NY. J Wiley 2002.

Bundesinstitut für Risikobewertung. Risikobewertung von Vitamin D. In: Domke A, Großklaus R, Niemann B, Przyrembel H, Richter K, Schmidt E et al. (Hrsg.). Verwendung von Vitaminen in Lebensmitteln - Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte. Berlin: BfR Wissenschaft; 2004: 63–79.

Bundesinstitut für Risikobewertung, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Max Rubner Institut 2012. Ausgewählte Fragen und Antworten zu Vitamin D - Gemeinsame FAQ des BfR, der DGE und des MRI vom 22. Oktober 2012. online verfügbar unter <http://www.bfr.bund.de/cm/343/ausgewaehlte-fragen-und-antworten-zu-vitamin-d.pdf> (zuletzt besucht am 18.01.2015).

Burris HH, Camargo CA JR. Vitamin D and gestational diabetes mellitus. Curr Diab Rep 2014; 14: 451.

Burris HH, Rifas-Shiman SL, Camargo CA, JR, Litonjua AA, Huh SY, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Plasma 25-hydroxyvitamin D during pregnancy and small-for-gestational age in black and white infants. Ann Epidemiol 2012a; 22: 581–586.

Burris HH, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Litonjua AA, Huh SY, Rich-Edwards JW, Camargo CA, JR, Gillman MW. Vitamin D deficiency in pregnancy and gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 2012b; 201: e1-8.

Camargo CA, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, Town GI, Pattermore PK, Espinola JA, Crane J. Cord-Blood 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Respiratory Infection, Wheezing, and Asthma. Pediatrics 2011; 127: e180.

Campagna AM, Settgast AM, Walker PF, Defor TA, Campagna EJ, Plotnikoff GA. Effect of Country of Origin, Age, and Body Mass Index on Prevalence of Vitamin D Deficiency in a US Immigrant and Refugee Population. Mayo Clin Proc 2013; 88: 31–37.

Cashman KD, Hill TR, Lucey AJ, Taylor N, Seamans KM, Muldowney S, FitzGerald AP, Flynn A, Barnes MS, Horigan G, Bonham MP, Duffy EM, Strain J, Wallace JM, Kiely M. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adults. Am J Clin Nutr 2008; 88: 1535–1542.

Cavalier E, Lukas P, Crine Y, Peeters S, Carlisi A, Le Goff C, Gadisseur R, Delanaye P, Souberbielle J. Evaluation of automated immunoassays for 25(OH)-vitamin D determination in different critical populations before and after standardization of the assays. Clin Chim Acta 2014; 431: 60–65.

Cayir A, Turan MI, Ozkan O, Cayir Y, Kaya A, Davutoglu S, Ozkan B. Serum vitamin D levels in children with recurrent otitis media. Eur Arch Otorhinolaryngol 2014; 271: 689–693.

Cheng HM, Kim S, Park G, Chang SE, Bang S, Won CH, Lee MW, Choi JH, Moon KC. Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population. J Allergy Clin Immunol 2013; 133: 1048–155.

Cheng S, Tylavsky F, Kröger H, Kärkkäinen M, Lyytikäinen. Association of low 25-hydroxyvitamin D concentrations with elevated parathyroid hormone concentrations and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls.
Am J Clin Nutr 2003; 78: 485–492.

Chertow BS, Sivitz WI, Baranetsky NG, Clark SA, Waite A, Deluca HF. Cellular mechanisms of insulin release: the effects of vitamin D deficiency and repletion on rat insulin secretion.
Endocrinology 1983; 113: 1511–1518.

Chick H. The Aetiology of rickets in infants.
Lancet 1922; 2: 7–11.

Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction.
Am J Clin Nutr 2004; 79: 820–825.

Cho GJ, Hong S, Oh M, Kim H. Vitamin D deficiency in gestational diabetes mellitus and the role of the placenta.
Am J Obstet Gynecol 2013; 209: 560.e1–8.

Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism.
Rheum Dis Clin North Am 2012; 38: 1–11.

Christakos S, Liu Y. Biological actions and mechanism of action of calbindin in the process of apoptosis.
J Steroid Biochem Mol Biol 2004; 89-90: 401–404.

Cohen MA, Ryan PB. Observations Less than the Analytical Limit of Detection: A New Approach.
JAPCA 1989; 39: 328–329.

Committee on Nutrition. The Prophylactic requirement and the toxicity of vitamin D.
Pediatrics 1963: 512–525.

Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus.
Am J Obstet Gynecol 2010; 202: 654.e1–6.

Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity.
Med Sci Sports Exerc 2003; 35: 1381–1395.

Cross NA, Hillman LS, Allen SH, Krause GF, Vieira NE. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study. #
Am J Clin Nutr 1995; 61: 514–523.

Crozier SR, Harvey NC, Inskip HM, Godfrey KM, Cooper C, Robinson SM. Maternal vitamin D status in pregnancy is associated with adiposity in the offspring: findings from the Southampton Women's Survey.
Am J Clin Nutr 2012; 96: 57–63.

Curtis NE, King RG, Moseley JM, Ho PW, Rice GE, Wlodek ME. Preterm fetal growth restriction is associated with increased parathyroid hormone-related protein expression in the fetal membranes.
Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 700–705.

D-A-CH - Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE) und Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE) (Hrsg.). Vitamin D. In: Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Aufl., 5. korrigierter Nachdruck. Frankfurt am Main: Neuer Umschau Buchverlag; 2013: 79–96.

D-A-CH - Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE) (Hrsg.). Vitamin D. In: Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Aufl. Frankfurt am Main:

Neuer Umschau Buchverlag; 2000: 79-86.

Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile.

J Pharmacol Exp Ther 2008; 324: 23–33.

Datta S, Alfaham M, Davies DP, Dunstan F, Woodhead S, Evans J, Richards B. Vitamin D deficiency in pregnant women from a non-European ethnic minority population - an interventional study.

BJOG 2002; 109: 905–908.

Dawodu A, Saadi HF, Gharid B, Javed Y, Mekibibi A, 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: 2337–2346.

Dawson-Hughes B. Determinants of the 25-Hydroxyvitamin D Response to Vitamin D Supplements. In: Burckhardt P, Dawson-Hughes B und Weaver C eds. Nutritional influences on bone health. London: Springer; 2013: 237–245.

Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. Osteoporos Int 2010; 21: 1151-1154.

DeLuca HF ZC. Mechanisms and Functions of Vitamin D.

Nutr Rev 1998; 56: S4-S10.

DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D.

Am J Clin Nutr 2004; 80: 1689S-96S.

Desseauve D, Chantrel J, Fruchart A, Khoshnood B, Brabant G, Ancel PY, Subtil D. Prevalence and risk factors of bacterial vaginosis during the first trimester of pregnancy in a large French population-based study.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012; 163: 30–34.

S3-Leitlinie 08/2011. Gestationsdiabetes mellitus (GDM). Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Online verfügbar unter http://www.dggg.de/fileadmin/public_docs/Dokumente/Leitlinien/3-3-3-Gestationsdiabetes-2011.pdf (zuletzt besucht am 20.12.2014).

015/018-S-1-Leitlinie 12/2013. Diagnostik und Therapie hypertensive Schwangerschaftserkrankungen.

Online verfügbar unter http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018l_S1_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2014-01.pdf (zuletzt besucht am 19.01.2015).

015/028-S1-Leitlinie 07/2013. Bakterielle Vaginose in Gynäkologie und Geburtshilfe. Online verfügbar unter http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-028l_S1_Bakterielle_Vaginose_2013-09.pdf (zuletzt besucht am 18.01.2015).

Díaz L, Noyola-Martínez N, Barrera D, Hernández G, Avila E, Halhali A, Larrea F. Calcitriol inhibits TNF-alpha-induced inflammatory cytokines in human trophoblasts.

J Reprod Immunol 2009; 81: 17–24.

Dixon BM, Barker T, McKinnon T, Cuomo J, Frei B, Borregaard N, Gombart AF. Positive correlation between circulating cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18/LL-37) and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy adults.

BMC Res Notes 2012; 5: 575.

- Dror DK. Vitamin D status during pregnancy: maternal, fetal, and postnatal outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011; 23: 422–426.
- Dror DK, King JC, Durand DJ, Allen LH. Association of modifiable and nonmodifiable factors with vitamin D status in pregnant women and neonates in Oakland, CA. *J Am Diet Assoc* 2011; 111: 111–116.
- Dror DK, King JC, Fung EB, van Loan MD, Gertz ER, Allen LH. Evidence of Associations Between Feto-Maternal Vitamin D Status, Cord Parathyroid Hormone and Bone-Specific Alkaline Phosphatase, and Newborn Whole Body Bone Mineral Content. *Nutrients* 2012; 4: 68–77.
- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33: 130–137.
- Dunlop W. Serial changes in renal haemodynamics during normal human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 1–9.
- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F8-28.
- EFSA Panel on Dietetic Products NaA. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. *EFSA Journal* 2012; 10: 2813.
- El Lithy A, Abdella RM, El-Faissal YM, Sayed AM, Samie RMA. The relationship between low maternal serum vitamin D levels and glycemic control in gestational diabetes assessed by HbA1c levels: an observational cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 362.
- Ensom MHH, Liu PY, Stephenson MD. Effect of pregnancy on bone mineral density in healthy women. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57: 99–111.
- Ersfeld DL, Rao DS, Body J, Sackrison JL, Miller AB, Parikh N, Eskridge TL, Polinske A, Olson GT, MacFarlane GD. Analytical and clinical validation of the 25 OH vitamin D assay for the LIAISON automated analyzer. *Clin Biochem* 2004; 37: 867–874.
- Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11: 263–271.
- Fadda GZ, Akmal M, Lipson LG, Massry SG. Direct effect of parathyroid hormone on insulin secretion from pancreatic islets. *Am J Physiol* 1990; 258: E975-84.
- Farrar MD, Kift R, Felton SJ, Berry JL, Durkin MT, Allan D, Vail A, Webb AR, Rhodes LE. Recommended summer sunlight exposure amounts fail to produce sufficient vitamin D status in UK adults of South Asian origin. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 1219–1224.
- Faurschou A, Beyer D, Schmedes A, Bogh M, Philipsen P, Wulf H. The relation between sunscreen layer thickness and vitamin D production after ultraviolet B exposure: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol* 2012; 167: 391-395.
- Ferrara A, Kahn HS, Quesenberry CP, Riley C, Hedderson MM. An increase in the incidence of gestational diabetes mellitus: Northern California, 1991-2000. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 526-533.

Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988; 124: 869-871.

Forouhi NG, Ye Z, Rickard AP, Khaw KT, Luben R, Langenberg C, Wareham NJ. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia* 2012; 55: 2173-2182.

Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 1899-1911.

Gadbury GL, Coffey CS, Allison DB. Modern statistical methods for handling missing repeated measurements in obesity trial data: beyond LOCF. *Obes Rev* 2003; 4: 175-184.

Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, Godfrey KM, Cooper C. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 68-77.

Gallagher JC, Yalamanchili V, Smith LM. The effect of vitamin D supplementation on serum 25(OH)D in thin and obese women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 136: 195-200.

Gallo S, Comeau K, Vanstone C, Agellon S, Sharma A, Jones G, L'Abbe M, Khamessan A, Rodd C, Weiler H. Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants: a randomized trial. *JAMA* 2013; 309: 1785-1792.

Gernand AD, Simhan HN, Caritis S, Bodnar LM. Maternal vitamin D status and small-for-gestational-age offspring in women at high risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 40-48.

Greer FR. 25-Hydroxyvitamin D: functional outcomes in infants and young children. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 529S-533S.

Godang K, Frosli KF, Henriksen T, Qvigstad E, Bollerslev J. Seasonal variation in maternal and umbilical cord 25(OH) vitamin D and their associations with neonatal adiposity. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 609-617.

Habermann B, Eberhardt C, Feld M, Zichner L, Kurth AA. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRAP 5b) as a marker of osteoclast activity in the early phase after cementless total hip replacement. *Acta Orthop* 2007; 78: 221-225.

Haddad JG, Stamp TCB. Circulating 25-hydroxyvitamin D in man. *Am J Med*; 1974: 57-62.

Haddow JE, Neveux LM, Palomaki GE, Lambert-Messerlian G, Canick JA, Grenache DG, Lu J. The Relationship between PTH and 25-Hydroxy Vitamin D Early in Pregnancy. *Clin Endocrinol* 2011; 75: 309-314.

Hamilton SA, McNeil R, Hollis BW, Davis DJ, Winkler J, Cook C, Warner G, Bivens B, McShane P, Wagner CL. Profound Vitamin D Deficiency in a Diverse Group of Women during Pregnancy Living in a Sun-Rich Environment at Latitude 32°N. *Int J Endocrinol* 2010; 2010: 1-10.

Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, Lovan N, Look DC, Hunninghake GW. Respiratory Epithelial Cells Convert Inactive Vitamin D to its Active Form. *J Immunol* 2008; 180: 7090-7099.

- Hart PH, Lucas RM, Walsh JP, Zosky GR, Whitehouse AJO, Zhu K, Allen KL, Kusel MM, Anderson D, Mountain JA. Vitamin d in fetal development: findings from a birth cohort study. *Pediatrics* 2015; 135: e167-73.
- Harvey NC, Javaid K, Bishop N, Kennedy S, Papageorgiou AT, Fraser R, Gandhi SV, Schoenmakers I, Prentice A, Cooper C. MAVIDOS Maternal Vitamin D Osteoporosis Study: study protocol for a randomized controlled trial. The MAVIDOS Study Group. *Trials* 2012; 13: 13.
- Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 6-18.
- Hashemipour S, Lalooha F, Zahir Mirdamadi S, Ziaee A, Dabaghi Ghaleh T. Effect of vitamin D administration in vitamin D-deficient pregnant women on maternal and neonatal serum calcium and vitamin D concentrations: a randomised clinical trial. *Br J Nutr* 2013; 110: 1611–1616.
- Haugen M, Brantsaeter AL, Trogstad L, Alexander J, Roth C, Magnus P, Meltzer HM. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology* 2009; 20: 720–726.
- Haussler MR, Haussler CA, Jurutka PW, Thompson PD, Hsieh JC, Remus LS, Selznick SH, Whitfield GK. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. *J Endocrinol* 1997: S57-S73.
- Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH)₂vitamin D₃: genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 543–559.
- Hauth JC, Macpherson C, Carey JC, Klebanoff MA, Hillier SL, Ernest JM, Leveno KJ, Wapner R, Varner M, Trout W, Moawad A, Sibai B. Early pregnancy threshold vaginal pH and Gram stain scores predictive of subsequent preterm birth in asymptomatic women. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 831-835.
- Heaney RP, Armas LAG, Shary JR, Bell NH, Binkley N, Hollis BW. 25-Hydroxylation of vitamin D₃: relation to circulating vitamin D₃ under various input conditions. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1738-1742.
- Hensel KJ, Randis TM, Gelber SE, Ratner AJ. Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 41.e1-9.
- Hess AF, Weinstock M, Heelman FD. The antirachitic value of irradiated phytosterol and cholesterol. *J Biol Chem* 1925: 305-309.
- Hess AF, Weinstock M. Antirachitic properties imparted to inert fluids by ultraviolet irradiation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1924: 6-7.
- Hewison M, Zehnder D, Chakraverty R, Adams JS. Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 α -hydroxylase. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 215: 31-38.
- Hintzpeter B, Mensink GB, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave C. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 1079-1089.
- Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 24: CD001059.

- Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: Vitamin D - new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994; 619-630.
- Holick MF. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353-373.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080S-6S.
- Holick M. The D-batable parathyroid hormone plateau. *Am J Med* 2011; 124: 1095-1096.
- Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 362-371.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911-1930.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1153-1158.
- Holick MF, MacLaughlin J, Clark MB et al. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science* 1980: 203-205.
- Holick MF, Schnoes HK, Deluca HF, Suda T, Cousins RJ. Isolation and identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol. A metabolite of vitamin D active in intestine. *Biochem* 1971; 10: 2799-2804.
- Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 717-726.
- Hollis BW, Wagner CL. Nutritional vitamin D status during pregnancy: reasons for concern. *CMAJ* 2006; 25: 1287-1290.
- Hollis BW. Measuring 25-hydroxyvitamin D in a clinical environment: challenges and needs. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 507S-510S.
- Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2341-2357.
- Holmes VA, Barnes MS, Alexander HD, McFaul P, Wallace JM. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study. *Br J Nutr* 2009; 102: 876-881.
- Hopkins FG. The Analyst and the medical man. *Analyst*; 1906: 385-404.
- Hossain N, Kanani FH, Ramzan S, Kausar R, Ayaz S, Khanani R, Pal L. Obstetric and neonatal outcomes of maternal vitamin D supplementation: Results of an open label randomized controlled trial of antenatal vitamin D supplementation in Pakistani women. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2448-2455.

Hosseini-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 720-755.

Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D₂) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 694-697.

Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-1503.

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

James LK. Nobel Laureates in Chemistry 1901-1992. History of modern chemical sciences. 3. Aufl. Washington, DC: American Chemical Society and Chemical Heritage Foundation 1993.

James JL, Whitley GS, Cartwright JE. Pre-eclampsia: fitting together the placental, immune and cardiovascular pieces. *J Pathol* 2010; 221: 363-378.

Javadi MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Dennison EM, Boucher BJ, Arden NK, Godfrey KM, Cooper C. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006; 367: 36-43.

Jelsma JGM, van Poppel MNM, Galjaard S, Desoye G, Corcoy R, Devlieger R, van Assche A, Timmerman D, Jans G, Harreiter J, Kautzky-Willer A, Damm P, Mathiesen ER, Jensen DM, Andersen L, Dunne F, Lapolla A, Di Cianni G, Bertolotto A, Wender-Oegowska E, Zawiejska A, Blumska K, Hill D, Rebollo P, Snoek FJ, Simmons D. DALI: Vitamin D and lifestyle intervention for gestational diabetes mellitus (GDM) prevention: an European multicentre, randomised trial - study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13: 142.

Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 582-586.

Jones G, Prosser DE. The activating enzymes of vitamin D Metabolism (25- and 1 α -hydroxylases). In: Feldman D, Pike JW, Adams JS eds. *Vitamin D*. 3. Aufl. London, UK; Waltham, San Diego USA: Elsevier Academic Press 2011: 23-42.

Jones KS, Assar S, Harnpanich D, Bouillon R, Lambrechts D, Prentice A, Schoenmakers I. 25(OH)D₂ half-life is shorter than 25(OH)D₃ half-life and is influenced by DBP concentration and genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3373-3381.
Jovanovic L, Pettitt DJ. Gestational diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 2516-2518.

Kalra P, Das V, Agarwal A, Kumar M, Ramesh V, Bhatia E, Gupta S, Singh S, Saxena P, Bhatia V. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on neonatal mineral homeostasis and anthropometry of the newborn and infant. *Br J Nutr* 2012: 1-7.

Kaludjerovic J, Vieth R. Relationship Between Vitamin D During Perinatal Development and Health. *J Midwifery Womens Health* 2010; 55: 550-560.

Kawakami M, Imawari M, Goodman DS. Quantitative studies of the interaction of cholecalciferol (vitamin D₃) and its metabolites with different genetic variants of the serum binding protein for these steroids. *Biochem J* 1979: 413-423.

- Kim S, Yamazaki M, Zella LA, Shevde NK, Pike JW. Activation of receptor activator of NF-kappaB ligand gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 is mediated through multiple long-range enhancers. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 6469–6486.
- Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bühner C, Hoesli I, Kainer F, Kautzky-Willer A, Pawlowski B, Schunck K, Somville T, Sorger M. Gestationsdiabetes mellitus (GDM) – Diagnostik, Therapie u. Nachsorge. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2012; 7: S174–S184.
- Koumans EH, Sternberg M, Bruce C, McQuillan G, Kendrick J, Sutton M, Markowitz LE. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001-2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sex Transm Dis* 2007; 34: 864–869.
- Kovacs CS. Calcium and Bone Metabolism in Pregnancy and Lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2344–2348.
- Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 520S-528S.
- Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev* 1997; 18: 832–872.
- Kovacs CS. Bone development and mineral homeostasis in the fetus and neonate: roles of the calcitropic and phosphotropic hormones. *Physiol Rev* 2014; 94: 1143–1218.
- Kramer CK, Swaminathan B, Hanley AJ, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, Retnakaran R. Vitamin D and Parathyroid Hormone Status in Pregnancy: Impact on Insulin Sensitivity, Beta-cell Function, and Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; jc20142341.
- Lacroix M, Battista M, Doyon M, Houde G, Menard J, Ardilouze J, Hivert M, Perron P. Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2014; 51: 609–616.
- Ladhani S, Srinivasan L, Buchanan C, Allgrove J. Presentation of vitamin D deficiency. *Arch Dis Child* 2004; 89: 781–784.
- Lawlor DA, Wills AK, Fraser A, Sayers A, Fraser WD, Tobias JH. Association of maternal vitamin D status during pregnancy with bone-mineral content in offspring: a prospective cohort study. *Lancet* 2013; 381: 2176–2183.
- Le Bouteiller P, Tabiasco J. Killers become builders during pregnancy. *Nat Med* 2006; 12: 991-992.
- Leber A, Teles A, Zenclussen AC. Regulatory T cells and their role in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63: 445–459.
- Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)* 2007; 46: 42–44.
- Leffelaar ER, Vrijkotte TGM, van Eijsden M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. *Br J Nutr* 2010; 104: 108–117.

Leitch H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 139–147.

Lensmeyer G, Poquette M, Wiebe D, Binkley N. The C-3 Epimer of 25-Hydroxyvitamin D3 Is Present in Adult Serum. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 163–168.

Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohrmann S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart* 2012; 98: 920–925.

Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003; 88: 327–331.

Lips P. How to define normal values for serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D? An overview. In: Feldmann D, Pike JW, Glorieux FH, eds. *Vitamin D*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2005: 1919–1928.

Litonjua AA, Lange NE, Carey VJ, Brown S, Laranjo N, Harshfield BJ, O'Connor GT, Sandel M, Strunk RC, Bacharier LB, Zeiger RS, Schatz M, Hollis BW, Weiss ST. The Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART): Rationale, design, and methods of a randomized, controlled trial of vitamin D supplementation in pregnancy for the primary prevention of asthma and allergies in children. *Contemp Clin Trials* 2014; 38: 37–50.

Liu N, Kaplan AT, Low J, Nguyen L, Liu GY, Equils O, Hewison M. Vitamin D induces innate antibacterial responses in human trophoblasts via an intracrine pathway. *Biol Reprod* 2009; 80: 398–406.

Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik Ochoa MT, Schaubert J, Wu K, Meinken C, Kamen DL, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Zugel U, Gallo RL, Eisenberg D, Hewison M, Hollis BW, Adams JS, Bloom BR, Modlin RL. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770–1773.

Looker AC, Johnson CL, Lacher DA, Pfeiffer CM, Schleicher RL, Sempos CT. Vitamin D status: United States, 2001–2006. *NCHS Data Brief* 2011: 1–8.

Lund J, Deluca HF. Biologically active metabolite of vitamin D3 from bone, liver, and blood serum. *J Lipid Res* 1966; 7: 739–744.

Ma R, Gu Y, Zhao S, Sun J, Groome LJ, Ward H. Expressions of vitamin D metabolic components VDBP, CYP2R1, CYP27B1, CYP24A1, and VDR in placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303: E928–E935.

Mahon P, Harvey N, Crozier S, Inskip H, Robinson S, Arden N, Swaminathan R, Cooper C, Godfrey K. SWS Study Group. Low Maternal Vitamin D Status and Fetal Bone Development: Cohort Study. *J Bone Miner Res* 25; 2010: 14–19.

Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* 2003; 89: 922–932.

Manaseki-Holland S, Maroof Z, Bruce J, Mughal MZ, Masher MI, Bhutta ZA, Walraven G, Chandramohan D. Effect on the incidence of pneumonia of vitamin D supplementation by quarterly bolus dose to infants in Kabul: a randomised controlled superiority trial. *Lancet* 2012; 379: 1419–1427.

Max Rubner Institut 2008 (Hrsg.). Nationale Verzehrsstudie II. Ergebnisbericht Teil 2. Karlsruhe: Online verfügbar unter http://www.mri.bund.de/fileadmin/Institute/EV/NVSII_Abschlussbericht_Teil_2.pdf (zuletzt besucht am 11.07.2014).

McCollum EV DM. Observations on the isolation of the substance in butter fat which exerts a stimulating effect on growth.
J Biol Chem 1914; 245–250.

McCollum E, Simmonds N, Becker J, Shipley P. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition.
J Biol Chem 1922: 293–312.

McManus R, Summers K, Vrijer B de, Cohen N, Thompson A, Giroux I. Maternal, Umbilical Arterial And Umbilical Venous 25-Hydroxyvitamin D And Adipocytokine Concentrations In Pregnancies With And Without Gestational Diabetes.
Clin Endocrinol (Oxf) 2013; 80: 635–641.

Mendling W, Martius J, Hoyme UB. S1-Guideline on Bacterial Vaginosis in Gynecology and Obstetrics: Long version - AWMF Guideline, registration no. 015/028, July 2013 Langfassung - AWMF-Register Nr. 015/028.
Geburtshilfe Frauenheilkd 2014; 74: 51–54.

Metcalfe J, Ueland K. Maternal cardiovascular adjustments to pregnancy.
Prog Cardiovasc Dis 1974; 16: 363–374.

Metzger BE; Lowe LP; Dyer AR; Trimble ER; Chaovarindr U; Coustan DR; Hadden DR; McCance DR; Hod M; McIntyre HD; Oats JJ; Persson B; Rogers MS; Sacks DA. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes.
N Engl J Med 2008; 358: 1991–2002.

Mora JR, Iwata M, Andrian UH von. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage.
Nat Rev Immunol 2008; 8: 685–698.

Morales E, Guxens M, Llop S, Rodriguez-Bernal CL, Tardon A, Riano I, Ibarluzea J, Lertxundi N, Espada M, Rodriguez A, Sunyer J. Circulating 25-hydroxyvitamin D3 in pregnancy and infant neuropsychological development.
Pediatrics 2012; 130: e913-20.

Morii H, Lund J, Neville PF, DeLuca HF. Biological activity of a vitamin D metabolite.
Arch Biochem Biophys 1967: 508–512.

Moseley JM, Gillespie MT. Parathyroid hormone-related protein.
Crit Rev Clin Lab Sci 1995; 32: 299–343.

Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringham FR. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands.
Endocr Rev 2005; 26: 78–113.

Nansel TR, Riggs MA, Yu K, Andrews WW, Schwebke JR, Klebanoff MA. The association of psychosocial stress and bacterial vaginosis in a longitudinal cohort.
Am J Obstet Gynecol 2006; 194: 381–386.

National Academy of Sciences. Recommended Dietary Allowances: 10th Edition. Washington DC: National Academy Press 1989.

Nelson DB, Hanlon A, Nachamkin I, Haggerty C, Mastrogiannis DS, Liu C, Fredricks DN. Early pregnancy changes in bacterial vaginosis-associated bacteria and preterm delivery.
Paediatr Perinat Epidemiol 2014; 28: 88–96.

Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou A, Kaleyias J, Floropoulou E, Lagona E, Tsagris V, Costalos C, Antsaklis A. Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece. *Calcif Tissue Int* 2006; 78: 337–342.

Niruban SJ, Alagiakrishnan K, Beach J, Senthilselvan A. Association of vitamin D with respiratory outcomes in Canadian children. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68: 1334–1340.

Noguchi K, Gel YR, Brunner E, Konietzschke F. nparLD: An R Software Package for the Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments. *J Stat Soft* 2012; 50: 1–23.

Norman AW, Nemere I, Zhou LX, Bishop JE, Lowe KE, Maiyar AC, Collins ED, Taoka T, Sergeev I, Farach-Carson MC. 1,25(OH)₂-vitamin D₃, a steroid hormone that produces biologic effects via both genomic and nongenomic pathways. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 41: 231–240.

O'Brien KO, Donangelo CM, Ritchie LD, Gildengorin G, Abrams S, King JC. Serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium intake affect rates of bone calcium deposition during pregnancy and the early postpartum period. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 64–72.

Ooi JH, Chen J, Cantorna MT. Vitamin D regulation of immune function in the gut: Why do T cells have vitamin D receptors? *Mol Aspects Med* 2011;

O'Riordan JLH, Bijvoet OLM. Rickets before the discovery of vitamin D. *Bonekey Rep* 2014; 3: 478.

Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 144: 138–145.

Papapetrou PD. The interrelationship of serum 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and 24,25-dihydroxyvitamin D in pregnancy at term: a meta-analysis. *Hormones* 2010; 9: 136–144.

Park EA. The therapy of rickets. *JAMA* 1940: 370–379.

Parlea L, Bromberg IL, Feig DS, Vieth R, Merman E, Lipscombe LL. Association between serum 25-hydroxyvitamin D in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 2012; 29: e25-32.

Perampalam S, Ganda K, Chow K, Opie N, Hickman P, Shadbolt B, Hennessy A, Grunstein H, Nolan C. Vitamin D status and its predictive factors in pregnancy in 2 Australian populations. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011; 51: 353–359.

Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1633–1637.

Philbrick WM, Wysolmerski JJ, Galbraith S, Holt E, Orloff JJ, Yang KH, Vasavada RC, Weir EC, Broadus AE, Stewart AF. Defining the roles of parathyroid hormone-related protein in normal physiology. *Physiol Rev* 1996; 76: 127–173.

Piccinni MP, Scaletti C, Maggi E, Romagnani S. Role of hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines in successful pregnancy. *J Neuroimmunol* 2000; 109: 30–33.

Poole JA, Claman HN. Immunology of pregnancy.
Clin Rev Allergy Immunol 2004; 26: 161–170.

Powe CE, Evans MK, Wenger J, Zonderman AB, Berg AH, Nalls M, Tamez H, Zhang D, Bhan I, Karumanchi SA, Powe NR, Thadhani R. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans.
N Engl J Med 2013; 369: 1991–2000.

Powe CE, Seely EW, Rana S, Bhan I, Ecker J, Karumanchi SA, Thadhani R. First Trimester Vitamin D, Vitamin D Binding Protein, and Subsequent Preeclampsia.
Hypertension 2010; 56: 758–763.

Prentice A. Calcium in pregnancy and lactation.
Annu Rev Nutr 2000; 20: 249–272.

Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective.
Nutrition Reviews 2008; 66: S153.

Przyrembel H 2007. Allergische und nichtallergische Lebensmittelunverträglichkeiten. 19. - 21.03.2007, Fortbildung für den öffentlichen Gesundheitsdienst, Berlin.
Bundesinstitut für Risikobewertung. Online verfügbar unter http://www.bfr.bund.de/cm/343/allergische_und_nichtallergische_lebensmittelunvertraeglichkeiten.pdf (zuletzt besucht am 21.12.2014).

Quarles LD. Role of FGF23 in vitamin D and phosphate metabolism: implications in chronic kidney disease.
Exp Cell Res 2012; 318: 1040–1048.

Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia.
Obstet Gynecol Surv 2011; 66: 497–506.

Robinson CJ, Wagner CL, Hollis BW, Baatz JE, Johnson DD. Association of Maternal Vitamin D and Placenta Growth Factor with the Diagnosis of Early Onset Severe Preeclampsia.
Am J Perinatol 2013; 3: 167–172.

Roth DE, Al Mahmud A, Raqib R, Akhtar E, Perumal N, Pezzack B, Baqui AH. Randomized placebo-controlled trial of high-dose prenatal third-trimester vitamin D3 supplementation in Bangladesh: the AViDD trial.
Nutr J 2013a; 12: 47.

Roth DE, Al Mahmud A, Raqib R, Akhtar E, Black RE, Baqui AH. Pharmacokinetics of high-dose weekly oral vitamin D3 supplementation during the third trimester of pregnancy in Dhaka, Bangladesh.
Nutrients 2013b; 5: 788–810.

Roth DE, Jones AB, Prosser C, Robinson JL, Vohra S. Vitamin D receptor polymorphisms and the risk of acute lower respiratory tract infection in early childhood.
J Infect Dis 2008; 197: 676–680.

Roth DE, Perumal N, Al Mahmud A, Baqui AH. Maternal Vitamin D3 Supplementation during the Third Trimester of Pregnancy: Effects on Infant Growth in a Longitudinal Follow-Up Study in Bangladesh.
J Pediatr 2013c; 12: 1605–1611.

Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Vitamin D in pregnancy.
Scientific Impact Paper 2014; 43: 1–11. Online verfügbar unter https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientific-impact-papers/vitamin_d_sip43_june14.pdf (zuletzt besucht am 26.02.2015)

Rudnicki PM, Molsted-Pedersen L. Effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol on glucose metabolism in gestational diabetes mellitus.
Diabetologia 1997; 40–44.

- Salle BL, Delvin EE, Lapillonne A, Bishop NJ, Glorieux FH. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1317S-24S.
- Schneuer FJ, Roberts CL, Guilbert C, Simpson JM, Algert CS, Khambalia AZ, Tasevski V, Ashton AW, Morris JM, Nassar N. Effects of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the first trimester on subsequent pregnancy outcomes in an Australian population. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 287–295.
- Scholl TO, Chen X, Stein TP. Maternal calcium metabolic stress and fetal growth. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 918–925.
- Scholl TO, Chen X, Stein TP. Vitamin D, secondary hyperparathyroidism, and preeclampsia. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 787–793.
- Schwartz GG, Eads D, Rao A, Cramer SD, Willingham MC, Chen TC, Jamieson DP, Wang L, Burnstein KL, Holick MF, Koumenis C. Pancreatic cancer cells express 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase and their proliferation is inhibited by the prohormone 25-hydroxyvitamin D3. *Carcinogenesis* 2004; 25: 1015–1026.
- Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Tomizuka K, Yamashita T. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004; 114: 561–568.
- Shin JS, Choi MY, Longtine MS, Nelson DM. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta* 2010; 31: 1027–1034.
- Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 181–192.
- Singh RJ. C-3 Epimers Can Account for a Significant Proportion of Total Circulating 25-Hydroxyvitamin D in Infants, Complicating Accurate Measurement and Interpretation of Vitamin D Status. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91: 3055–3061.
- Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship Between Serum Parathyroid Relationship between serum parathyroid hormone Levels, Vitamin D Sufficiency, and Calcium Intake. *JAMA* 2005; 294: 2336–2341.
- Sterling KA, Eftekhari P, Girndt M, Kimmel PL, Raj DS. The immunoregulatory function of vitamin D: implications in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 403–412.
- Soheilykhah S, Mojibian M, Rashidi M, Rahimi-Saghand S, Jafari F. Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus. *Nutr Clin Pract* 2010; 25: 524-527.
- Sung C, Liao M, Lu K, Wu C. Role of Vitamin D in Insulin Resistance. *J Biomed Biotech* 2012; 2012: 1–11.
- Swidsinski A, Doerffel Y, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Verstraelen H, Vaneechoutte M, Lemm V, Schilling J, Mendling W. Gardnerella biofilm involves females and males and is transmitted sexually. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 70: 256–263.
- Talaei A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2013; 5: 8.

- Thandrayen K, Pettifor JM. Maternal vitamin D status: implications for the development of infantile nutritional rickets.
Rheum Dis Clin North Am 2012; 38: 61–79.
- Thomas L (Hrsg.). Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 8. Aufl. 2 Bände. Frankfurt am Main: Th-Books Verl.-Ges. 2012.
- Thomas SDC, Fudge AN, Whiting M, Coates PS. The correlation between third-trimester maternal and newborn-serum 25-hydroxy-vitamin D in a selected South Australian group of newborn samples.
BMJ Open 2011; 1: e000236.
- Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Grammer T, Drechsler C, Boehm BO, März W. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin–angiotensin system.
Clinica Chimica Acta 2010; 411: 1354–1360.
- Ullah MI, Koch CA, Tamanna S, Rouf S, Shamsuddin L. Vitamin D Deficiency and the Risk of Preeclampsia and Eclampsia in Bangladesh.
Horm Metab Res 2013; 45: 682–687.
- Unnebrink K, Windeler J. Intention-to-treat: methods for dealing with missing values in clinical trials of progressively deteriorating diseases.
Stat Med 2001; 20: 3931–3946.
- Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren.
Am J Clin Nutr 2010; 91: 1255–1260.
- van der Meer IM, Karamali NS, Boeke AJP, Lips P, Middelkoop BJC, Verhoeven I, Wuister JD. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague, Netherlands.
Am J Clin Nutr 2006; 84: 350-3; quiz 468-9.
- Vieth R, Fraser D, Kooh SW. Low dietary calcium reduces 25-hydroxycholecalciferol in plasma of rats.
J Nutr 1987; 117: 914–918.
- Vieth R, Kimball S, Hu A, Walfish PG. Randomized comparison of the effects of the vitamin D3 adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients.
Nutr J 2004; 3: 8.
- Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety.
Am J Clin Nutr 1999; 69: 824–856.
- Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health?
Prog Biophys Mol Biol 2006; 92: 26–32.
- Viljakainen HT, Korhonen T, Hytinen T, Laitinen EK, Andersson S, Makitie O, Lamberg-Allardt C. Maternal vitamin D status affects bone growth in early childhood--a prospective cohort study.
Osteoporos Int 2011; 22: 883–891.
- Wagner CL, Hulse TC, Fanning D, Ebeling M, Hollis BW. High-dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: a 6-month follow-up pilot study.
Breastfeed Med 2006; 1: 59–70.
- Wagner CL, McNeil R, Hamilton SA, Winkler J, Rodriguez Cook C, Warner G, Bivens B, Davis DJ, Smith PG, Murphy M, Shary JR, Hollis BW. A randomized trial of vitamin D supplementation in 2 community health center networks in South Carolina.
Am J Obstet Gynecol 2013; 208: 137.e1–137.e13.

Wagner CL, Taylor SN, Dawodu A, Johnson DD, Hollis BW. Vitamin d and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. *Nutrients* 2012; 4: 208–230.

Wang Q, He Y, Shen Y, Zhang Q, Di Chen, Zuo C, Qin J, Wang H, Wang J, Yu Y. Vitamin D inhibits COX-2 expression and inflammatory response by targeting thioesterase superfamily member 4. *J Biol Chem* 2014; 289: 11681–11694.

Wang T, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, Tavera-Mendoza L, Lin R, Hanrahan JW, Mader S, White JH. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004; 173: 2909–2912.

Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D, Kiel DP, Streeten EA, Ohlsson C, Koller DL, Peltonen L, Cooper JD, O'Reilly PF, Houston DK, Glazer NL, Vandenput L, Peacock M, Shi J, Rivadeneira F, McCarthy MI, Anneli P, Boer IH de, Mangino M, Kato B, Smyth DJ, Booth SL, Jacques PF, Burke GL, Goodarzi M, Cheung C, Wolf M, Rice K, Goltzman D, Hidioglou N, Ladouceur M, Wareham NJ, Hocking LJ, Hart D, Arden NK, Cooper C, Malik S, Fraser WD, Hartikainen A, Zhai G, Macdonald HM, Forouhi NG, Loos RJF, Reid DM, Hakim A, Dennison E, Liu Y, Power C, Stevens HE, Jaana L, Vasan RS, Soranzo N, Bojunga J, Psaty BM, Lorentzon M, Foroud T, Harris TB, Hofman A, Jansson J, Cauley JA, Uitterlinden AG, Gibson Q, Järvelin M, Karasik D, Siscovick DS, Econs MJ, Kritchevsky SB, Florez JC, Todd JA, Dupuis J, Hyppönen E, Spector TD. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet* 2010; 376: 180–188.

Wei SQ, Audibert F, Hidioglou N, Sarafin K, Julien P, Wu Y, Luo ZC, Fraser WD. Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of pre-eclampsia. *BJOG* 2012; 119: 832–839.

Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 889–899.

Weisman Y, Harell A, Edelstein S, David M, Spierer Z, Golander A. 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 and 24,25-dihydroxyvitamin D3 in vitro synthesis by human decidua and placenta. *Nature* 1979; 281: 317–319.

Weisse K, Winkler S, Hirche F, Herberth G, Hinz D, Bauer M, Roder S, Rolle-Kampczyk U, Bergen M von, Olek S, Sack U, Richter T, Diez U, Borte M, Stangl GI, Lehmann I. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy* 2013; 68: 220–228.

Wetta LA, Biggio JR, Cliver S, Abramovici A, Barnes S, Alan TN. Is Midtrimester Vitamin D Status Associated with Spontaneous Preterm Birth and Preeclampsia? *Am J Perinatol* 2014; 31: 541–546.

White P, Cooke N. The multifunctional properties and characteristics of vitamin D-binding protein. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 320–327.

WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995; 854: 1–452.

Windaus A, Brock F. Über das Provitamin aus dem Sterin der Schweineschwarte. *Hoppe-Seylers Z Physiol Chem* 1937: 168–170.

Windaus A, Schenck R, von Werder F. Über das antirachitisch wirksame Bestrahlungsprodukt aus 7-Dehydrocholesterol. *Hoppe-Seylers Z Physiol Chem* 1936: 100–103.

Wolf G. The Discovery of Vitamin D: The Contribution of Adolf Windaus.
J Nutr 2004; 1299–1302.

Wuertz C, Gilbert P, Baier W, Kunz C. Cross-sectional study of factors that influence the 25-hydroxyvitamin D 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: 1895-1902.

Xiang AH, Peters RK, Trigo E, Kjos SL, Lee WP, Buchanan TA. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes.
Diabetes 1999; 48: 848–854.

Yadav M, Mittal K. Effect of Vitamin D Supplementation on Moderate to Severe Bronchial Asthma.
Indian J Pediatr 2013; 81: 650–654.

Yamaga A, Taga M, Minaguchi H. Changes in urinary excretions of C-telopeptide and cross-linked N-telopeptide of type I collagen during pregnancy and puerperium.
Endocr J 1997; 44: 733–738.

Yamshchikov AV, Kurbatova EV, Kumari M, Blumberg HM, Ziegler TR, Ray SM, Tangpricha V. Vitamin D status and antimicrobial peptide cathelicidin (LL-37) concentrations in patients with active pulmonary tuberculosis.
Am J Clin Nutr 2010; 92: 603–611.

Yates AA. Process and development of dietary reference intakes: basis, need, and application of recommended dietary allowances.
Nutr Rev 1998; 56: S5-9.

Yu CK, Sykes L, Sethi M, Teoh TG, Robinson S. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy.
Clin Endocrinol 2009; 70: 685–690.

Zehnder D, Evans KN, Kilby MD, Bulmer JN, Innes BA, Stewart PM, Hewison M. The ontogeny of 25-hydroxyvitamin D(3)1alpha-hydroxylase expression in human placenta and decidua.
Am J Pathol 2002; 161: 105–114.

Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor.
FASEB J 2003; 17: 509–511.

Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A, Williams MA, Westermarck P. Maternal Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and the Risk for Gestational Diabetes Mellitus.
PLoS ONE 2008; 3: e3753.

Zhu K, Whitehouse AJO, Hart PH, Kusel M, Mountain J, Lye S, Pennell C, Walsh JP. Maternal vitamin D status during pregnancy and bone mass in offspring at 20 years of age: a prospective cohort study.
J Bone Miner Res 2014; 29: 1088–1095.

Ziehr SC, Engleder N, Murach KF, Grubinger T, Wildt L 2012. Thieme E-Journals - Geburtshilfe und Frauenheilkunde / Abstract. Online verfügbar unter <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0032-1313710> (zuletzt besucht am 20.01.2015).

Zittermann A. The estimated benefits of vitamin D for Germany.
Mol Nutr Food Res 2010; 54: 1164–1171.

Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease.
Progr Biophys Mol Biol 2006; 92: 39–48.

Zittermann A. Vitamin-D-Versorgung von Schwangeren und Kindern. Gynäkologe 2015; 1–5.

Zittermann A, Dembinski J, Stehle P. Low vitamin D status is associated with low cord blood levels of the immunosuppressive cytokine interleukin-10. Pediatr Allergy Immunol 2004; 15: 242–246.

Zittermann A, Ernst JB, Gummert JF, Borgermann J. Vitamin D supplementation, body weight and human serum 25-hydroxyvitamin D response: a systematic review. Eur J Nutr 2014;53: 367-374.

Zittermann A, Koerfer R. Vitamin D in the prevention and treatment of coronary heart disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2008; 11: 752–757.

Zittermann A, Prokop S, Gummert JF, Borgermann J. Safety issues of vitamin D supplementation. Anticancer Agents Med Chem 2013; 13: 4–10.

Zosky GR, Berry LJ, Elliot JG, James AL, Gorman S, Hart PH. Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 1336–1343.

Zuhur SS, Erol RS, Kuzu I, Altuntas Y. The relationship between low maternal serum 25-hydroxyvitamin D levels and gestational diabetes mellitus according to the severity of 25-hydroxyvitamin D deficiency. Clinics (Sao Paulo) 2013; 68: 658–664.

Anhang

Tab. A-1. Basischarakteristika und gesundheitsbezogene Daten der Schwangeren (*n* 261) und Neugeborenen (*n* 328) der Querschnittsstudie.

Angaben entsprechen der Einheit des jeweiligen Parameters. Median und Interquartilsabstand, IQR; prozentualer Anteil und Anzahl Schwangerer bzw. Neugeborener

	% (n)	Median	IQR
Alter (Jahre)	100 (261)	30,0	26,2 - 34,3
BMI präkonzeptionell (kg/m ²)	95 (247)	23,1	20,9 - 25,7
Gewicht präkonzeptionell (kg)	95 (247)	63,5	57,2 - 71,8
Gewicht antepartum (kg)	95 (247)	78,0	70,6 - 85,9
Gestationsdauer (Wochen)	100 (261)	39,9	39,3 - 41,0
Geburtsgewicht (g)	100 (328)	3450	3100 - 3798
Geburtsgröße (cm)	100 (328)	52	50 - 54
Kopfumfang (cm)	99 (325)	35	34 - 36
APGAR-Score nach 5 Minuten	100 (328)	9	9
pH-Wert Nabelarterie	99 (325)	7,32	7,25 - 7,37

Tab. A-2. Gesundheitsbezogene Daten der Schwangeren (*n* 261) mit entsprechendem Vitamin D-Status in der Querschnittsstudie.

25 OH D (ng/mL)				
Parameter	% (n)	Median	IQR	<i>p</i> [#]
Vorzeitiger Blasensprung				
Ja	19 (50)	10,4	5,6 - 18,0	0,870
nein	81 (211)	9,9	5,0 - 18,3	
Gestationsdiabetes				
ja	14 (37)	12,6	7,3 - 19,9	0,140
nein	86 (224)	9,4	4,9 - 17,7	
Präeklampsie				
ja	2 (6)	13,0	6,6 - 27,3	0,498
nein	98 (255)	9,9	5,0 - 18,1	
Art der Entbindung				
Spontanpartus	73 (191)	9,9	5,0 - 18,6	0,836
Seccio	27 (70)	10,2	5,3 - 17,1	

Median und Interquartilsabstand, IQR; prozentualer Anteil und Anzahl Schwangerer bzw. Neugeborener

[#]*p* Wert für Mann-Whitney U-Test

Tab. A-3. Basischarakteristika und gesundheitsbezogene Daten der Schwangeren und der Neugeborenen in der Interventionsstudie je nach Gruppe. Angaben entsprechen der Einheit des jeweiligen Parameters.
Median und Interquartilsabstand, IQR; prozentualer Anteil und Anzahl Schwangerer bzw. Neugeborener

	Behandlungsgruppe (n 73)			Beobachtungsgruppe (n 6)			<i>p</i> [#]
	% (n)	Median	IQR	% (n)	Median	IQR	
Alter (Jahre)	100 (73)	30,0	25,5 - 33,5	100 (6)	27,0	25,0 - 31,3	0,420
BMI präkonzeptionell (kg/m ²)	95 (69)	23,4	21,7 - 26,1	100 (6)	22,9	21,3 - 25,0	0,578
Gewicht präkonzeptionell (kg)	95 (69)	66,0	58,9 - 73,0	100 (6)	60,0	57,9 - 71,0	0,446
Gewicht antepartum (kg)	95 (65)	79,0	72,6 - 87,5	83 (5)	75,4	70,2 - 80,4	0,392
Gestationsdauer (Wochen)	100 (73)	40,0	39,0 - 42,0	100 (6)	40,0	39,0 - 40,3	0,563
Plasmaglukose nach 50g GCT (mg/dL)	89 (65)	106,0	93,0 - 122,5	100 (6)	106,0	69,0 - 147,5	0,852
Femurlänge des Feten (cm)	95 (69)	3,6	3,2 - 3,8	100 (6)	3,3	3,1 - 3,8	0,403
19.-22. SSW	95 (69)	5,7	5,5 - 6,1	100 (6)	5,7	5,3 - 6,2	0,696
29.-32. SSW							
Geburtsgewicht (g)	100 (73)	3430	3145 - 3775	100 (6)	3190	3018 - 4120	0,796
Geburtsgröße (cm)	96 (70)	51,5	50,0 - 54,0	100 (6)	50,5	47,5 - 55,3	0,734
APGAR-Score nach 5 Minuten	99 (72)	10	10	100 (6)	10	-	-

[#]*p* Wert für Mann-Whitney U-Test
GCT Glucose Challenge Test, mit 23. - 28. SSW

Tab. A-4. Lebensstilfaktoren und Vitamin D-Status der Schwangeren zu T0 in der Interventionsstudie je nach Gruppe. Median und Interquartilsabstand, IQR; prozentualer Anteil und Anzahl Schwangerer bzw. Neugeborener

25 OH D (ng/mL) zu T0							
Parameter	Behandlungsgruppe (n 73)			Beobachtungsgruppe (n 6)			p [#]
	% (n)	Median	IQR	% (n)	Median	IQR	
Herkunftsland (Geburtsland)	100 (73)			100 (6)			
Europa	78 (57)	12,9	7,0 - 15,8	67 (4)	25,4	23,3 - 33,6	0,001
Nicht-Europäisch	22 (16)	10,0	5,5 - 15,5	33 (2)	29,5	29,2 - 29,8	0,024
Aktivitätslevel in Gebäuden	93 (68)			67 (4)			
niedrig	56 (41)	12,7	7,3 - 16,4	33 (2)	24,0	21,9 - 26,0	0,020
moderat-hoch	37 (27)	11,8	6,7 - 14,9	33 (2)	29,5	29,2 - 29,8	0,005
Aktivitätslevel außerhalb von Gebäuden	89 (65)			83 (5)			
niedrig	78 (57)	12,6	6,6 - 15,8	83 (5)	29,2	24,0 - 35,5	< 0,001
moderat-hoch	11 (8)	14,1	12,1 - 17,1	0	-	-	-
Aufenthalt draußen (h/Tag)	100 (73)			100 (6)			
< 1h/Tag	7 (5)	12,7	6,2 - 15,5	0	-	-	-
≥ 1h/Tag	93 (68)	12,4	6,6 - 15,9	100 (6)	27,6	23,9 - 32,7	< 0,001
Hauttyp	100 (73)			100 (6)			
hell	88 (64)	12,7	7,7 - 15,9	100 (6)	27,6	23,9 - 32,7	< 0,001
medium-dunkel	12 (9)	6,5	3,2 - 15,0	0	-	-	-
Tragen eines Schleiers	100 (73)			100 (6)			
Ja	5 (4)	1,6 ^x	1,6 - 5,3	0	-	-	-
Nein	95 (69)	12,6 ^y	8,0 - 16,2	100 (6)	27,6	24,0 - 32,7	< 0,001

[#]p Wert für Mann-Whitney U-Test

^{x,y}Mediane in einer Spalte mit ungleichen hochgestellten Buchstaben sind signifikant verschieden; nach Mann-Whitney U-Test; $p < 0,016$ wurde nach Bonferronikorrektur als statistisch signifikant betrachtet

Tab. A-5. Fortsetzung Tab. A-4. Lebensstilfaktoren und Vitamin D-Status der Schwangeren zu T0 in der Interventionsstudie je nach Gruppe. Median und Interquartilsabstand, IQR; prozentualer Anteil und Anzahl Schwangerer bzw. Neugeborener

25 OH D (ng/mL) zu T0							
Parameter	Behandlungsgruppe (n 73)			Beobachtungsgruppe (n 6)			<i>p</i> [#]
	% (n)	Median	IQR	% (n)	Median	IQR	
Einnahme eines NEM	95 (69)			100 (6)			
Ja	74 (54)	12,7	5,9 - 16,4	50 (3)	24,6	23,3 - 32,9	< 0,001
Nein	21 (15)	11,9	7,4 - 14,9	50 (3)	29,2	27,6 - 29,5	0,015
Reisen in sonnige Regionen	100 (73)			100 (6)			
Ja	18 (13)	15,6	9,1 - 17,2	67 (4)	29,5	7,6 - 35,5	0,001
Nein	82 (60)	12,0	6,2 - 14,9	33 (2)	23,3	21,9 - 24,6	0,010
Sonnenstudiobesuch	100 (73)			100 (6)			
Ja	5 (4)	14,3	6,7 - 17,7	50 (3)	29,8	27,2 - 35,5	0,057
Nein	95 (69)	12,4	6,6 - 15,5	50 (3)	26,0	24,0 - 27,6	< 0,001

NEM Nahrungsergänzungsmittel

[#]*p* Wert für Mann-Whitney U-Test

Tab. A-6. Gesundheitsbezogene Daten und Vitamin D-Status der Schwangeren zu T0 in der Interventionsstudie je nach Gruppe.
Median und Interquartilsabstand, IQR; prozentualer Anteil und Anzahl Schwangerer bzw. Neugeborener

25 OH D (ng/mL) zu T0							
Parameter	Behandlungsgruppe (n 73)			Beobachtungsgruppe (n 6)			p [#]
	% (n)	Median	IQR	% (n)	Median	IQR	
Art der Entbindung	99 (72)			100 (6)			
Spontanpartus	71 (51)	12,0 ^x	5,3 - 15,6	50 (3)	29,2	27,6 - 35,2	< 0,001
Primäre Sectio	15 (11)	15,3 ^y	13,0 - 21,5	33 (2)	27,2	24,6 - 29,8	0,026
Sekundäre Sectio	14 (10)	10,3 ^x	4,2 - 13,4	17 (1)	26,2	-	0,182
Präeklampsie	100 (73)			100 (6)			
Ja	3 (2)	12,1	11,1 - 13,0	0	-	-	-
Nein	97 (71)	12,7	7,2 - 16,5	0	-	-	-
Glukosetoleranz	90 (66)			100 (6)			
Keine Auffälligkeit	80 (53)	11,8	5,3 - 16,2	67 (4)	27,6	23,0 - 29,7	0,001
Gestörte Glukosetoleranz	12 (8)	12,7	8,6 - 18,0	17 (1)	24,6	-	0,222
GDM	8 (5)	12,7	7,1 - 13,3	17 (1)	41,2	-	0,333
Pariät	99 (72)			100 (6)			
Nullipara	44 (32)	12,7	7,5 - 15,0	67 (4)	26,9	23,3 - 35,2	< 0,001
≥ 1 vorangegangene Geburt	56 (40)	12,4	6,2 - 16,4	33 (2)	27,9	26,0 - 29,8	0,005
BMI präkonzeptionell (kg/m ²)	95 (69)			100 (6)			
≤ 25	66 (48)	12,2	6,9 - 16,2	83 (5)	26,0	23,3 - 35,5	< 0,001
> 25	29 (21)	13,0	9,5 - 15,9	17 (1)	29,2	-	0,091

[#]p Wert für Mann-Whitney U-Test

^{x,y}Mediane in einer Spalte mit ungleichen hochgestellten Buchstaben sind signifikant verschieden; nach Mann-Whitney U-Test; $p < 0,016$ wurde nach Bonferroni-korrektur als statistisch signifikant betrachtet

Tab. A-7. Gesundheitsbezogene Daten und Vitamin D-Status der Schwangeren zu T2 in der Interventionsstudie je nach Gruppe.
Median und Interquartilsabstand, IQR; prozentualer Anteil und Anzahl Schwangerer bzw. Neugeborener

25 OH D (ng/mL) zu T2							
Parameter	Behandlungsgruppe (n 73)			Beobachtungsgruppe (n 6)			<i>p</i> [#]
	% (n)	Median	IQR	% (n)	Median	IQR	
Art der Entbindung	99 (72)			100 (6)			
Spontanpartus	71 (51)	18,9	16,7 - 22,5	50 (3)	25,2	16,6 - 28,8	0,493
Primäre Sectio	15 (11)	20,4	13,2 - 22,7	33 (2)	18,4	9,3 - 27,5	1,000
Sekundäre Sectio	14 (10)	20,3	16,5 - 23,6	17 (1)	23,8	-	0,545
Präeklampsie	100 (73)			100 (6)			
Ja	3 (2)	17,5	14,4 - 20,6	0	-	-	-
Nein	97 (71)	19,3	16,8 - 21,6	0	-	-	-
Glukosetoleranz	90 (66)			100 (6)			
Keine Auffälligkeit	80 (53)	19,0	16,5 - 22,4	67 (4)	25,7	12,0 - 31,2	0,171
Gestörte Glukosetoleranz	12 (8)	20,4	14,5 - 23,6	17 (1)	9,3	-	0,222
GDM	8 (5)	17,3	15,0 - 21,0	17 (1)	25,1	-	0,333

[#]*p* Wert für Mann-Whitney U-Test

Tab. A-8. Lebensstilfaktoren und Vitamin D-Status der Schwangeren zu T2 in der Interventionsstudie je nach Gruppe. Median und Interquartilsabstand, IQR; prozentualer Anteil und Anzahl Schwangerer bzw. Neugeborener

25 OH D (ng/mL) zu T2							
Parameter	Behandlungsgruppe (n 73)			Beobachtungsgruppe (n 6)			<i>p</i> [#]
	% (n)	Median	IQR	% (n)	Median	IQR	
Aufenthalt draußen (h/Tag)	96 (70)			100 (6)			
< 1h/Tag	5 (4)	20,4	18,5 - 21,3	0	-	-	-
≥ 1h/Tag	90 (66)	19,2	15,6 - 22,6	100 (6)	24,5	9,0 - 28,7	0,374
Einnahme eines NEM	96 (70)			100 (6)			
Ja	84 (61)	19,4	16,5 - 22,5	50 (3)	23,8	16,6 - 24,5	0,630
Nein	12 (9)	19,6	15,4 - 24,8	50 (3)	27,5	17,8 - 30,0	0,600
Reisen in sonnige Regionen	96 (70)			100 (6)			
Ja	11 (8)	19,3	14,7 - 24,3	33 (2)	28,8	25,1 - 32,4	0,178
Nein	85 (62)	19,5	16,1 - 22,5	67 (4)	16,6	8,7 - 25,7	0,866
Tragen eines Schleiers	100 (73)			100 (6)			
Ja	5 (4)	19,4	15,5 - 22,6	0	-	-	-
Nein	95 (69)	19,4	18,4 - 21,6	100 (6)	24,5	9,0 - 28,7	0,329

NEM Nahrungsergänzungsmittel

[#]*p* Wert für Mann-Whitney U-Test

Tab. A-9. Einzel-25 OH D- und -iPTH-Werte der Schwangeren mit vorzeitiger Entbindung (*n* 2) sowie der vorzeitig ausgeschiedenen Schwangeren (*n* 6) der Interventionsstudie zu allen Zeitpunkten (Screening, T0 - T2).

Grund	Screening 25 OH D (ng/mL)	T0 25 OH D (ng/mL)	T1 25 OH D (ng/mL)	T2 25 OH D (ng/mL)	T0 iPTH (pg/mL)	T1 iPTH (pg/mL)	T2 iPTH (pg/mL)
vorzeitiger Blasensprung < 35. SSW	9,8	13,0	13,6	13,6	9,5	29,4	29,4
vorzeitige Wehen < 26. SSW	19,7	15,6	17,2	17,2	3,6	1,6	1,6
Abort < 20. SSW (Beobachtungsgruppe)	91,8	-	-	-	10,4	-	-
Abort < 20. SSW (Beobachtungsgruppe)	31,7	19,5	-	-	-	-	-
Hyperemesis	14,6	4,2	3,2	-	16,7	11,3	-
letzter Blutabnahme nicht zugestimmt	2,1	2,1	11,7	-	21,4	9,7	-
Vitamin D-Mangel entwickelt, nach T0 supplementiert	21,2	10,6	9,6	7,80	0,5	9,5	11,5
Vitamin D-Mangel entwickelt, nach T1 supplementiert	20,4	28,7	13,5	22,1	25,5	33,2	27,9

Die Serum-Einzelwerte der Frauen, die aus folgenden Gründen vorzeitig ausgeschieden sind, werden nicht gezeigt:

n 6 zutreffende Ausschlusskriterien nach Screening festgestellt

n 3 Einverständniserklärungen nach Screening zurückgezogen oder nicht erteilt

n 9 Frauenarztgewechselt

Tab. A-10. Einzel 1,25(OH)₂D₃-, ALP- und Calcium-Werte der Schwangeren mit vorzeitiger Entbindung (*n* 2) sowie der vorzeitig ausgeschiedenen Schwangeren (*n* 6) der Interventionsstudie.

Grund	T0 1,25(OH) ₂ D ₃ (pg/mL)	T1 1,25(OH) ₂ D ₃ (pg/mL)	T2 1,25(OH) ₂ D ₃ (pg/mL)	T0 ALP (U/L)	T1 ALP (U/L)	T2 ALP (U/L)	T0 Calcium (mmol/L)	T1 Calcium (mmol/L)	T2 Calcium (mmol/L)
vorzeitiger Blasensprung < 35. SSW	91	105	-	35	53	53	2,3	2,3	2,3
vorzeitige Wehen < 25. SSW	151	138	-	62	63	63	2,3	2,3	2,3
Abort < 20. SSW (Beobachtungsgruppe)	107	-	-	46	-	-	2,3	-	-
Abort < 20. SSW (Beobachtungsgruppe)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hyperemesis	66	101	-	47	51	-	2,3	2,3	-
letzter Blutabnahme nicht zugestimmt	16	89	-	47	61	-	2,2	2,3	-
Vitamin D-Mangel entwickelt, nach T0 supplementiert	102	68	93	57	66	103	2,2	2,3	2,2
Vitamin D-Mangel entwickelt, nach T1 supplementiert	99	98	103	42	42	97	2,6	2,4	2,7

Die Serum-Einzelwerte der Frauen, die aus folgenden Gründen vorzeitig ausgeschieden sind, werden nicht gezeigt:

n 6 zutreffende Ausschlusskriterien nach Screening festgestellt

n 3 Einverständniserklärungen nach Screening zurückgezogen oder nicht erteilt

n 9 Frauenarzt gewechselt

Tab. A-11. Serum-25 OH D-Konzentrationen der Schwangeren zu den Zeitpunkten Screening und T0 je nach Gruppe und Untergruppe in der Interventionsstudie. Die Untergruppen wurden auf Basis des 25 OH D-Wertes zu T0 eingeteilt. Darstellung zum Screening in den Untergruppen ist retrospektiv. Median und Interquartilsabstand, IQR

	25 OH D (ng/mL)					
	Screening			T0		
	n	Median	IQR	Median	IQR	<i>p</i> [§]
Beobachtungsgruppe	6	27,4 ^x	23,0 - 29,5	27,6 ^x	24,0 - 32,7	0,173
Behandlungsgruppe	73	13,1 ^y	10,1 - 16,0	12,4 ^y	6,6 - 15,8	0,041
Untergruppe 1 25OHD ≤ 12 ng/mL	35	10,5 [*]	6,1 - 13,6	6,5 [*]	4,4 - 10,5	< 0,001
Untergruppe 2 25OHD > 12 – 20 ng/mL	33	14,9 [#]	12,1 - 17,3	14,9 [#]	13,0 - 16,6	0,381
Untergruppe 3 25 OH D > 20 ng/mL	5	17,2 [#]	13,9 - 18,6	23,1 ^{\$}	20,8 - 24,9	0,043

^{\$} p Wert für Wilcoxon-Test

^{x,y} Mediane in einer Spalte zwischen der Beobachtungs- und Behandlungsgruppe mit ungleichen hochgestellten Buchstaben sind signifikant verschieden; nach Mann-Whitney U-Test $p < 0,001$

^{*#} Mediane in einer Spalte zwischen den Untergruppen 1-3 mit ungleichen hochgestellten Zeichen sind signifikant verschieden; nach Mann-Whitney U-Test; $p < 0,016$ wurde nach Bonferronikorrektur als statistisch signifikant betrachtet

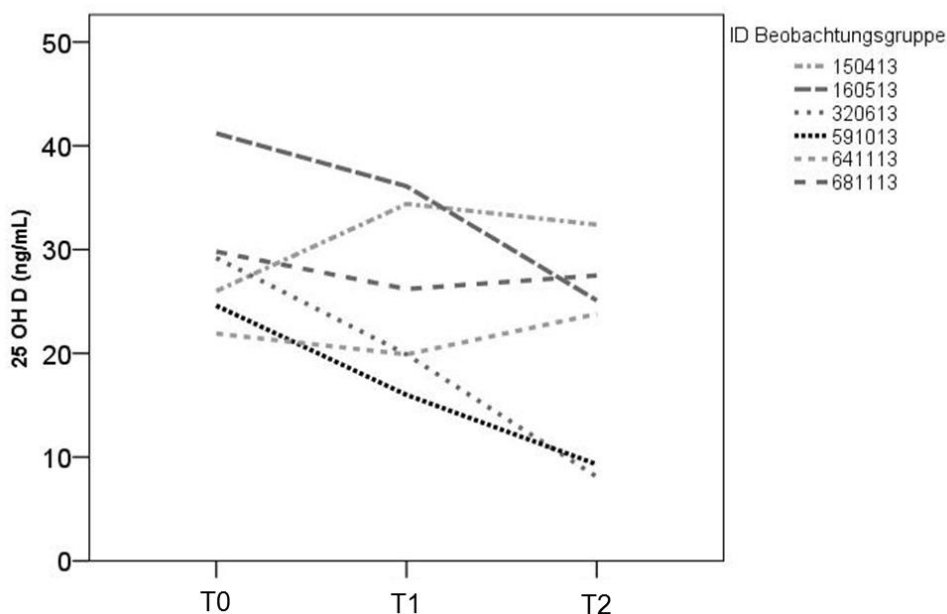


Abb. A-1. Verlauf der 25 OH D-Konzentrationen der sechs Schwangeren in der Beobachtungsgruppe.

Tab. A-12. Serum-Calcium-Konzentrationen der Schwangeren in der Interventionsstudie je nach Gruppe bzw. Untergruppen.
Median und Interquartilsabstand, IQR

	Calcium (mmol/L)							
	T0		T1		T2		$p^{\#}$	
	n	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	
Beobachtungsgruppe	6	2,3	2,2 - 2,4	2,3	2,2 - 2,3	2,3	2,2 - 2,3	0,864
Behandlungsgruppe	71	2,3 ^a	2,2 - 2,4	2,3	2,2 - 2,3	2,2 ^b	2,2 - 2,3	< 0,001
Untergruppe 1 25OHD ≤ 12 ng/mL	35	2,3	2,2 - 2,4	2,3	2,2 - 2,3	2,2	2,2 - 2,3	
Untergruppe 2 25OHD > 12 – 20 ng/mL	31	2,3 ^a	2,3 - 2,4	2,3	2,2 - 2,3	2,2 ^b	2,2 - 2,3	
Untergruppe 3 25 OH D > 20 ng/mL	5	2,3	2,2 - 2,4	2,2	2,0 - 2,4	2,2	2,1 - 2,2	

[#] p Wert für Friedmann's -Test

^{a,b} Mediane innerhalb einer Zeile mit ungleichen hochgestellten Buchstaben sind signifikant verschieden; Gruppen Vergleich mit Friedmann's Test; *post hoc* Vergleiche mit Wilcoxon-Test; nach Bonferronikorrektur wurde ein $p < 0,016$ als statistisch signifikant betrachtet

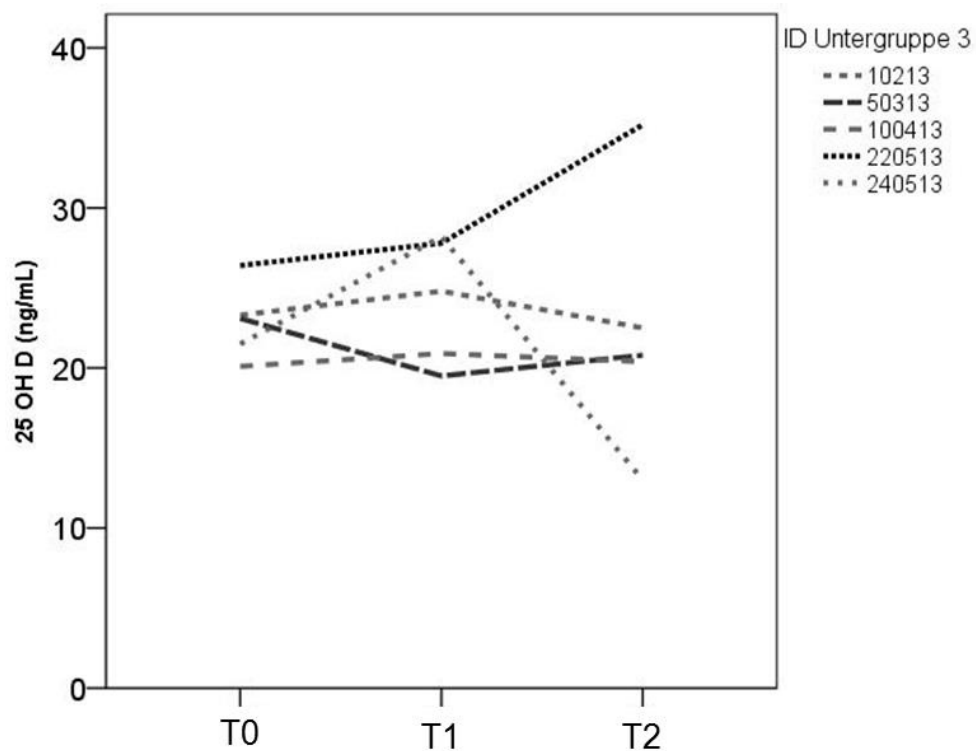


Abb. A-2. Verlauf der 25 OH D-Konzentrationen der fünf Schwangeren in Untergruppe 3 der Interventionsstudie.

Tab. A-13. Serum-25 OH D- und iPTH-Konzentrationen im Nabelschnurblut je nach Gruppe bzw. Untergruppe der Interventionsstudie. Median und Interquartilsabstand, IQR; prozentualer Anteil und Anzahl Teilnehmerinnen mit 25 OH D-Werten > 20 ng/mL zu T2

	Nabelschnurblut					
	25 OH D (ng/mL)				iPTH (pg/mL)	
	n	Median	IQR	% (n) > 20 ng/mL	Median	IQR
Beobachtungsgruppe	5	26,1	16,1 - 28,1	60 (3)	0,005	0,005 - 0,005
Behandlungsgruppe	57	25,8	18,2 – 32,0	72 (41)	0,005	0,005 - 0,005
Untergruppe 1 25OHD ≤ 12 ng/mL	27	26,0	16,9 – 32,4	67 (18)	0,005	0,005 - 0,005
Untergruppe 2 25OHD > 12 – 20 ng/mL	25	24,5	20,4 – 29,3	76 (19)	0,005	0,005 - 0,005
Untergruppe 3 25 OH D > 20 ng/mL	5	39,3	22,6 – 47,7	80 (4)	0,005	0,005 - 0,650

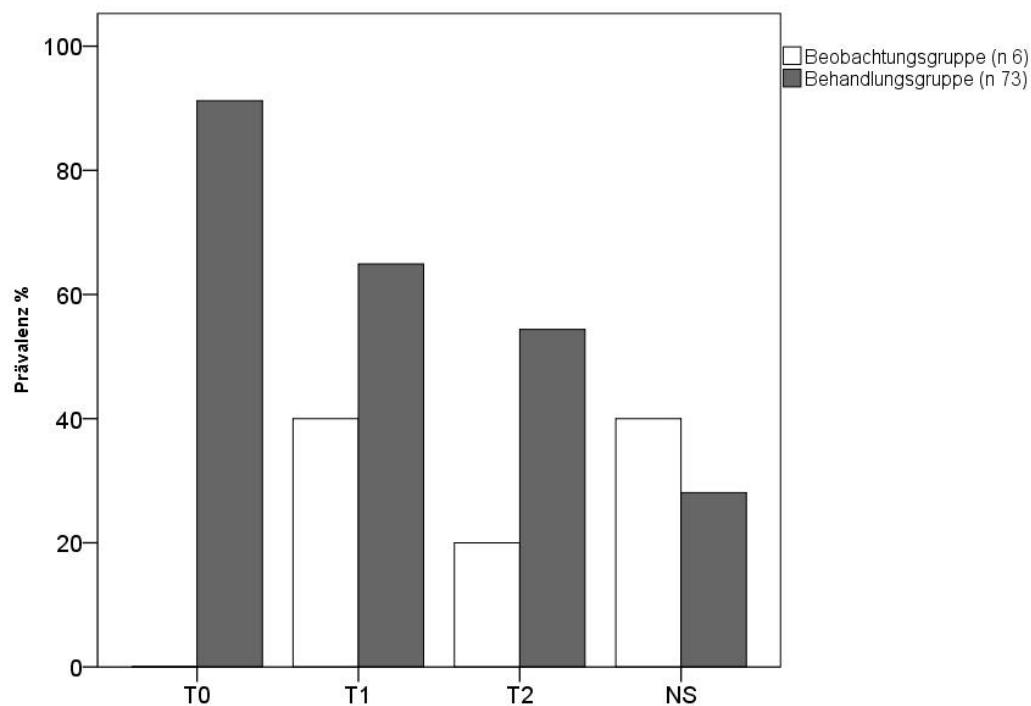


Abb. A-3. Prävalenz der 25 OH D-Konzentrationen < 20 ng/mL in der Beobachtungs- und der Behandlungsgruppe sowie im Nabelschnurblut (NS; n 5; n 57).

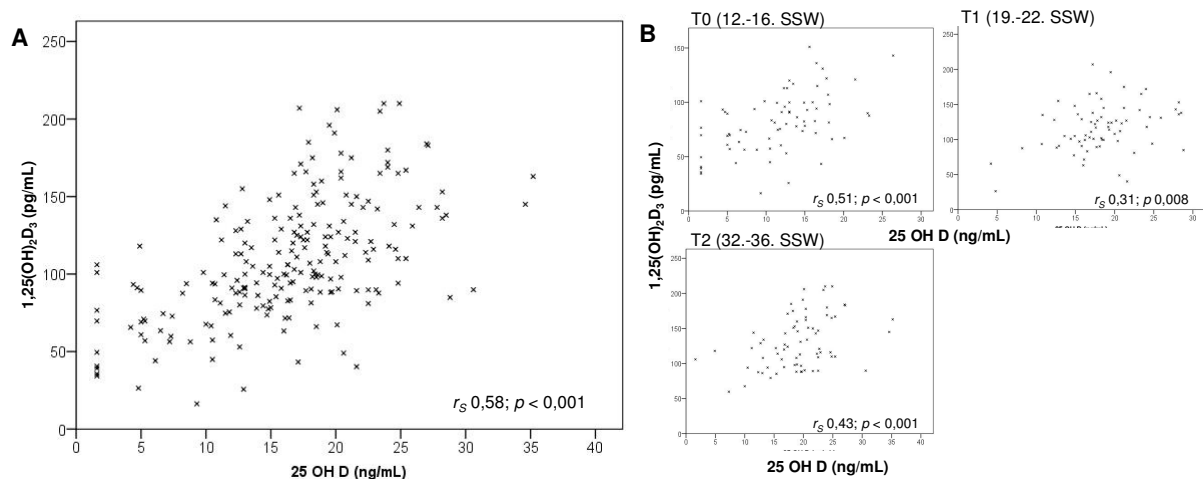


Abb. A-4. Korrelationen der 25 OH D- und 1,25(OH)₂D₃-Konzentrationen in der Behandlungsgruppe zu allen Zeitpunkten (A) und zu T0, T1 und T2 (B). r_s Spearman Rangkorrelationskoeffizient

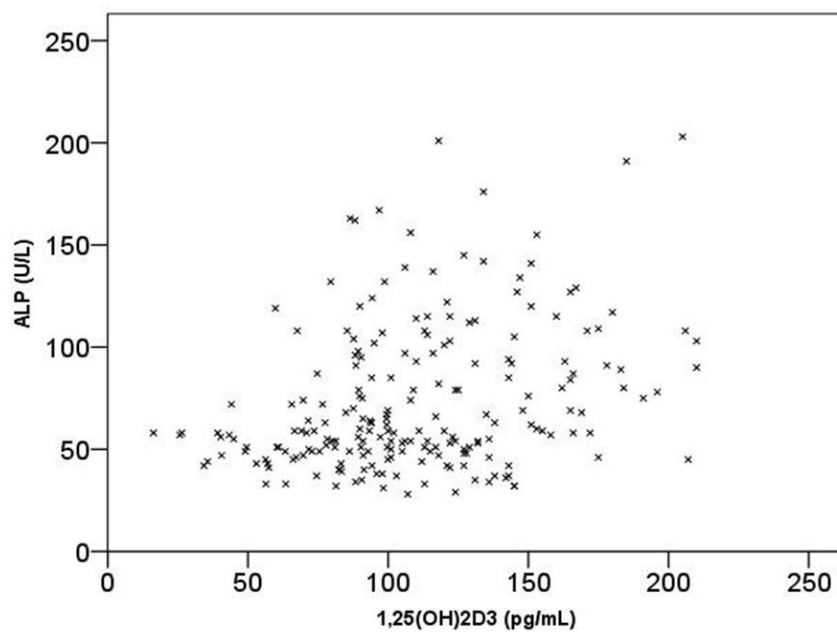


Abb. A-5. Korrelation der 1,25(OH)₂D₃ und ALP-Konzentrationen der Schwangeren ($n = 73$) in der Beobachtungsgruppe zu allen Zeitpunkten. $r_s = 0.23$; $p < 0.001$

Tab. A-14. Serum-ALP-Konzentrationen der Schwangeren in der Interventionsstudie je nach Gruppe bzw. Untergruppe.
Median und Interquartilsabstand, IQR

	ALP (U/L)							
	T0			T1		T2		$p^{\#}$
	n	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	
Beobachtungsgruppe	6	41,3	39,0 - 58,8	54,0	43,8 - 73,3	156,0	112,3 - 233,0	0,006
Behandlungsgruppe	70	49,0 ^a	41,8 - 58,3	54,0 ^b	47,8 - 63,3	107,5 ^c	91,0 - 127,0	< 0,001
Untergruppe 1 25OHD ≤ 12 ng/mL	35	51,0 ^a	45,0 - 59,0	49,0 ^b	38,0 - 57,0	44,0 ^c	42,0 - 56,5	
Untergruppe 2 25OHD > 12 – 20 ng/mL	31	58,0 ^a	49,0 - 67,0	53,0 ^b	45,0 - 58,0	51,0 ^c	39,3 - 72,5	
Untergruppe 3 25 OH D > 20 ng/mL	4	115,0	93,0 - 137,0	101,0	89,0 - 114,0	117,0	88,5 - 157,5	

[#] p Wert für Friedmann's -Test

^{a,b,c}Mediane innerhalb einer Zeile mit ungleichen hochgestellten Buchstaben sind signifikant verschieden; Gruppen Vergleich mit Friedmanns's Test;
post hoc Vergleiche mit Wilcoxon-Test; nach Bonferronikorrektur wurde ein $p < 0,016$ als statistisch signifikant betrachtet

A-6. Fragebogen - Interventionsstudie (exemplarisch für beide Vitamin D-Studien).
Fragebogen zur Vitamin D-Studie
 Einnahme von 1000 IE Vitamin D₃ pro Tag während der Schwangerschaft
Liebe Teilnehmerin,

herzlichen Glückwunsch zu Ihrer Schwangerschaft! Vielen Dank, dass sie sich für die Teilnahme an der Vitamin D-Studie entschieden haben. Um möglichst viele Faktoren zu erfassen, die einen Einfluss auf den Vitamin D-Status haben, benötigen wir noch ein Paar Angaben von Ihnen.

Vitamin D kann z.B. im Sommer zum größten Teil in der Haut selbst produziert werden, wenn Sonnenlicht auf die Haut trifft. Daher ist es für uns besonders wichtig, Ihren Hauttyp zu erfahren und zu wissen, ob Sie einen Schleier oder ein Kopftuch tragen, die die Haut vor der Sonne verdecken. Wir möchten Sie bitten, den Fragebogen einmal zu Beginn und einmal am Ende der Studie ausfüllen. Daher tragen Sie bitte am Ende eines jeden Fragebogens das Datum der Bearbeitung ein. Ihre Antworten werden selbstverständlich streng vertraulich behandelt und später vollständig anonymisiert. Bitte beantworten Sie **jede Frage**.

Teil 1. Persönliche Angaben

1.1	Name, Vorname	
1.2	Geburtsdatum	
1.3	In welcher Schwangerschaftswoche sind Sie?	+
1.4	Wie groß sind Sie?	cm
1.5	Wie viel wiegen Sie?	kg

Teil 2. Fragen zu Ihrer Schwangerschaft

	Welche Krankheiten sind bei Ihnen bekannt?	Zutreffendes bitte ankreuzen!
2.1	Diabetes mellitus (vor der Schwangerschaft vorhanden)	☐
2.2	Morbus Crohn oder Colitis Ulcerosa	☐
2.3	Familiäre Thromboseneigung, zurückliegendes Thrombose Ereignis	☐
2.4	Zöliakie	☐
2.5	Bluthochdruck (vor der Schwangerschaft vorhanden)	☐
2.6	Nierenerkrankung	☐
2.7	Tuberkulose	☐
2.8	Schilddrüsenerkrankung	☐
2.9	Allergische Erkrankungen	☐
	Wenn ja, gegen was liegt eine Allergie vor? _____	
2.10	Andere Erkrankungen, bitte angeben! _____	

Teil 3. Hauttyp

3. Bitte geben Sie ihren **Hauttyp** an!Vergleichen Sie Ihre Hautfarbe auf der **Innenseite Ihres Unterarms** mit den Abbildungen

					
☐	☐	☐	☐	☐	☐
Hauttyp 1 blasse Haut, rötliche-blonde Haare	Hauttyp 2 helle Haut, blond-braune Haare	Hauttyp 3 mittlere Haut, dunkelblond- braune Haare	Hauttyp 4 bräunlich-olivfarbene Haut, dunkelbraun- schwarze Haare	Hauttyp 5 braune Haut, schwarze Haare	Hauttyp 6 braun-schwarze Haut, schwarze Haare

Teil 4. Fragen zum Lebensstil und zur körperlichen Aktivität

		Ja	Nein
4.1	Haben Sie in den <u>letzten 3 Monaten</u> besonders sonnige Regionen bereist? z.B. Ferien in sonnigen Regionen, Wandern in den Bergen, etc.	☐	☐
4.2	Wenn ja , wie lange war Ihr Aufenthalt?	_____ Wochen	

		Oft	Manchmal	Selten	Nie
4.3	Wie häufig tragen Sie an einem Sommertag <u>in Gießen</u> Sonnencreme auf? Bitte stellen Sie sich einen <u>durchschnittlichen Tag</u> im Sommer vor!	☐	☐	☐	☐
4.4	Wie hoch ist der Lichtschutzfaktor?	_____			

		Ja	Nein
4.5	Tragen Sie im Sommer <u>immer</u> Kleidung, die die Arme und Beine bedeckt?	☐	☐
4.6	Tragen Sie einen Schleier oder ein Kopftuch?	☐	☐
4.7	Gehen Sie ins Sonnenstudio?	☐	☐

Aktueller Aufenthalt im Freien bzw. draußen		0 – 0,5 Stunden/Tag	0,5 - 1 Stunde/ Tag	> 1 Stunde/ Tag	Gar nicht
4.8	Wie viele Stunden halten Sie sich zur Zeit während der hellen Tageszeit <u>im Freien</u> auf? z.B. Spazieren gehen etc.	☐	☐	☐	☐

Bitte denken Sie bei den folgenden Fragen an all Ihre **moderaten** Aktivitäten in den **vergangenen 7 Tagen**. **Moderate** Aktivitäten bezeichnen alle Anstrengungen bei denen Sie ein wenig stärker atmen als normal.

Körperliche Aktivität <u>im Haus</u> oder <u>in Gebäuden</u>			
4.9	An wie vielen der <u>vergangenen 7 Tage</u> haben Sie moderate Aktivitäten wie Fensterputzen, Fegen oder den Boden wischen im Haus sowie Freizeitaktivitäten wie Tennis spielen, Tanzen, Gymnastik , etc. verrichtet?	<u> </u> Tage pro Woche	☐ Keine Aktivität
4.10	Wie viele Stunden haben Sie an einem dieser Tage mit moderater Aktivität zu Hause oder in Gebäuden verbracht?	<u> </u> Stunden pro Tag	☐ Keine Aktivität
Körperliche Aktivität <u>im Freien</u> bzw. <u>draußen</u>			
4.11	An wie vielen der <u>vergangenen 7 Tage</u> haben Sie moderate Aktivitäten wie Rasenmähen, Fegen im Hof sowie Freizeitaktivitäten wie Schwimmen, Radfahren, Joggen , etc. verrichtet?	<u> </u> Tage pro Woche	☐ Keine Aktivität
4.12	Wie viele Stunden haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit moderater Aktivität im Freien bzw. draußen verbracht?	<u> </u> Stunden pro Tag	☐ Keine Aktivität

Teil 5. Nahrungsergänzungspräparate

		Ja	Nein
5.1	Nehmen Sie ein <u>Nahrungsergänzungspräparat</u> ein? z.B. Vitamine, Eisen, Magnesium, etc. <i>Das Studienpräparat ausgenommen!</i>	☐	☐
5.2	Wenn ja, bitte den <u>Namen des Präparats</u> _____ und den <u>Hersteller</u> angeben! _____		
5.3	Wie ist das Präparat einzunehmen? z.B. als Tablette, Brausetablette, Saft, etc. _____		

Teil 6. Nationalität

		Ja	Nein
6.1	Sind Sie in Deutschland geboren?	☐	☐
6.2	Nein , sondern in _____ (Name des Landes)		
6.3	Welche Staatsangehörigkeit haben Sie? Bei doppelter Staatsangehörigkeit bitte beide nennen! _____		
6.4	In welchem Land sind Ihre Eltern geboren?	Mutter _____ Vater _____	

Datum _____

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

(Datum)

(Unterschrift)