

Journal für

# Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

## **Vitamin D: Was der Gynäkologe wissen sollte**

Lerchbaum E, Pilz S, Tomaschitz A, Kienreich K, März W

*Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2014; 8 (4)*

*(Ausgabe für Österreich), 11-18*

*Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2014; 8 (4)*

*(Ausgabe für Schweiz), 12-19*

**Offizielles Organ der Österreichischen  
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen  
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

[www.kup.at/gynaekologie](http://www.kup.at/gynaekologie)

Member of the



**Homepage:**

[www.kup.at/gynaekologie](http://www.kup.at/gynaekologie)

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072007636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# Vitamin D: Was der Gynäkologe wissen sollte\*

E. Lerchbaum<sup>1</sup>, S. Pilz<sup>1,2</sup>, A. Tomaschitz<sup>1</sup>, K. Kienreich<sup>1</sup>, W. März<sup>3-5</sup>

**Kurzfassung:** Vitamin D ist klassischerweise bekannt für seine Wirkungen in der Rachitisprophylaxe und eine Standardtherapie in der Osteoporosebehandlung. Vitamin-D-Rezeptoren (VDR) wurden jedoch in praktisch allen Zellen des menschlichen Körpers nachgewiesen und rezente Studien deuten darauf hin, dass das endokrine Vitamin-D-System auch eine wichtige Rolle bei vielen extraskeletalen Erkrankungen spielt. Es ist daher sehr besorgniserregend, dass die Mehrheit der Allgemeinbevölkerung erniedrigte 25-Hydroxyvitamin-D- (25[OH]D) Werte aufweist. Dies ist hauptsächlich die Konsequenz einer Lifestyle-assoziierten Einschränkung der Sonnenlichtexposition mit folglich reduzierter Vitamin-D-Synthese in der Haut.

In diesem Übersichtsartikel fassen wir die klinische Bedeutung des Vitamin-D-Status für bestimmte gynäkologische Erkrankungen kurz zusammen. Im Speziellen berichten wir, dass Vitamin-D-Mangel mit (1) Schwangerschaftskomplikationen, (2) eingeschränkter Fertilität und Polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS) sowie (3) Krebserkrankungen assoziiert ist. Einige Interventionsstudien deuten bereits darauf hin, dass Vitamin-D-Supplementierung positive Auswirkungen auf diese Erkrankungen haben könnte. Die derzeitige Evidenzlage ist aber noch unzureichend, um spezielle Empfehlungen für die Vitamin-D-Therapie bei gynäkologischen Erkrankungen auszusprechen.

Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass etwa die Hälfte der Allgemeinbevölkerung 25(OH)D-Werte < 20 ng/ml (50 nmol/l) hat, der minimal empfohlene Wert, um sich vor negativen muskuloskeletalen Folgen eines Vitamin-D-Mangels zu schützen. Daher sollte eine Verbesserung des Vitamin-D-Status ein wichtiges Ziel für unser Gesundheitssystem, aber auch für den einzelnen Gynäkologen sein. Dies könnte neben Effekten auf muskuloskeletale Erkrankungen auch positive Auswirkungen auf gynäkologische Krankheitsbilder haben.

**Schlüsselwörter:** Vitamin D, Gynäkologie, Schwangerschaft, Krebs, Fertilität

**Abstract: Vitamin D: What Gynaecologists Need to Know.** Vitamin D is classically known to protect against rickets and is a standard treatment for osteoporosis patients. Vitamin D receptors (VDR) have, however, been discovered in almost all human cells and recent studies suggest an important role of the vitamin D endocrine system for several extraskeletal diseases. It is therefore of particular concern that the majority of the general population has insufficient 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels. This is mainly a consequence of lifestyle-related reductions in sunlight

exposure and subsequently reduced vitamin D synthesis in the skin.

In this review, we briefly summarize the clinical significance of vitamin D status for certain gynaecologic diseases. In detail, we discuss that vitamin D deficiency is associated with increased risk of adverse pregnancy outcomes, reduced fertility and polycystic ovary syndrome (PCOS), as well as cancer. Results of clinical and interventional studies have already suggested that vitamin D supplementation may have beneficial effects on these latter diseases but current evidence is still insufficient to raise general recommendations for vitamin D supplementation in the treatment of gynaecologic diseases. It should, however, be considered that approximately half of the general population has 25(OH)D levels < 20 ng/mL (50 nmol/L), which is the minimum recommended level for protection against adverse musculoskeletal consequences of vitamin D deficiency. Therefore, improvement of vitamin D status should be a goal for the general healthcare system as well as for gynaecologists. This may, beyond musculoskeletal diseases, also be beneficial for the course of gynaecologic diseases. **J Gynäkol Endokrinol 2014; 24 (4): 11–8.**

**Key words:** vitamin D, gynaecology, cancer, pregnancy, fertility

## ■ Einleitung

Vitamin-D-Mangel ist ein weit verbreitetes Gesundheitsproblem [1, 2]. Dies hat kaum etwas mit Ernährungsgewohnheiten zu tun, sondern ist vielmehr ein „Lifestyle“-Problem unserer heutigen Gesellschaft, in der es durch eine meistens zu geringe Sonnenexposition zu einer eingeschränkten Bildung von Vitamin D in der Haut kommt. Durch diese vom „Sonnenlicht“ bzw. ultravioletten Licht (UV-B) induzierte Vitamin-D-Synthese in der Haut sollten physiologischerweise ca. 80–90 % des Bedarfs an Vitamin D gedeckt werden, wohingegen die Vitamin-D-Aufnahme mit der Ernährung (Vitamin-D-reiche Nahrungsmittel sind z. B. Fische, Pilze oder Eier) nur eine untergeordnete Rolle spielt. Obwohl vermutlich eine Sonnenexposition von ca. 15–30 Minuten pro Tag (zumindest Kopf und obere Extremitäten am späten Vormittag oder frühen Nachmittag) für eine suffiziente Vitamin-D-Bildung ausreichend wäre, wird dies von einem Großteil der Bevölkerung nicht er-

reicht. Die Folge ist eine extreme Häufigkeit des Vitamin-D-Mangels, der durch 25-Hydroxyvitamin-D- (25[OH]D) Werte < 20 ng/ml (50 nmol/l) definiert ist.

Solch ein Mangel an Vitamin D findet sich bei ca. der Hälfte der deutschen und österreichischen Allgemeinbevölkerung, wobei dies zu ausgeprägten gesundheitlichen Folgen führen kann, da der Vitamin-D-Rezeptor (VDR) in fast allen Zellen des menschlichen Körpers exprimiert wird und das Vitamin D und seine Metaboliten ca. 3 % des menschlichen Genoms regulieren [3, 4]. Daher ist es nicht verwunderlich, dass Vitamin D bei sehr vielen Erkrankungen eine Rolle spielt, wobei Vitamin D schon seit Jahren eine Standardtherapie bei Osteoporose-Patienten ist, da Vitamin-D-Supplementierung die Häufigkeit von Stürzen und Knochenbrüchen signifikant reduziert [1, 2].

Zahlreiche Studien weisen auch daraufhin, dass Vitamin D bei diversen anderen Erkrankungen wie z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Infektions- oder Autoimmunerkrankungen sowie Krebs eine positive Rolle spielen könnte [1–8]. Dies wird auch dadurch unterstrichen, dass eine Metaanalyse von randomisierten placebokontrollierten Studien zeigen konnte, dass Personen, welche Vitamin D einnehmen, statistisch signifikant länger leben [9]. In diesem Übersichtsartikel möchten wir neben einer kurzen Zusammenfassung des Vitamin-D-Stoffwechsels die derzeitige Datenlage von Vitamin D in Bezug auf Schwangerschaft, Fertilität und Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS) sowie Krebserkrankungen zusammenfassen und wichtige Eckdaten für eine klinisch-praktische Vitamin-D-Therapie (Vitamin-D-Supplementierung) anführen.

\* Aktualisierter Nachdruck aus: J Reproduktionsmed Endokrinol 2011; 8 (6): 384–9.

Aus der <sup>1</sup>Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Österreich; dem <sup>2</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics and EMGO Institute for Health and Care Research, University Medical Center, Amsterdam, Niederlande; dem <sup>3</sup>Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Graz, Österreich; dem <sup>4</sup>Mannheim Institut für Public Health, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim; der <sup>5</sup>Synlab Academy, Mannheim, Deutschland

**Korrespondenzadresse:** Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med. Elisabeth Lerchbaum, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: elisabeth.lerchbaum@medunigraz.at

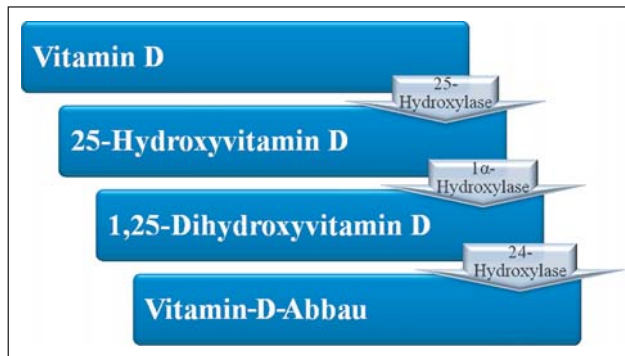


Abbildung 1: Vitamin-D-Stoffwechsel.

### ■ Vitamin-D-Stoffwechsel

Vitamin D existiert vor allem in 2 Formen: Vitamin D<sub>3</sub> (Cholecalciferol) ist die hauptsächlich vorkommende Form, die endogen in der Haut produziert wird oder in nichtpflanzlichen Nahrungsmitteln (z. B. Fisch) enthalten ist, während Vitamin D<sub>2</sub> eine pflanzliche Vitamin-D-Form ist, die vor allem in Pilzen enthalten ist [1, 10]. Aufgrund der Tatsache, dass sich diese beiden Formen in ihrer biologischen Aktivität nur marginal voneinander unterscheiden, wird in diesem Artikel bis auf wenige Ausnahmen nicht zwischen Vitamin D<sub>2</sub> und Vitamin D<sub>3</sub> differenziert. Vitamin D ist biologisch nicht aktiv und muss erst in aktive Formen übergeführt werden. Dazu wird es zuerst in der Leber in 25(OH)D umgewandelt. Dann wird 25(OH)D weiter hydroxyliert und es entsteht das 1,25-Dihydroxyvitamin D (1,25[OH]<sub>2</sub>D), welches häufig als so genanntes „aktives Vitamin D“ (= Calcitriol) bezeichnet wird, da es unter den Vitamin-D-Metaboliten die größte Affinität zum VDR aufweist. Lange Zeit wurde davon ausgegangen, dass nur die Niere 25(OH)D in 1,25(OH)<sub>2</sub>D umwandeln kann. Neuere Arbeiten haben jedoch gezeigt, dass viele extrarenale Gewebe ebenfalls das Enzym 1-α-Hydroxylase exprimieren und somit 1,25(OH)<sub>2</sub>D produzieren können. Das im Serum zirkulierende 25(OH)D scheint die entscheidende Determinante für die lokale 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Bildung in den extrarenalen Geweben zu sein, während die 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Bildung in der Niere vor allem durch den Kalzium-Phosphathaushalt beeinflusst wird. So induziert zum Beispiel auch Parathormon die renale 1-α-Hydroxylase. Verglichen mit dem 1,25(OH)<sub>2</sub>D hat das 25(OH)D eine ca. 1000-fach höhere Konzentration im Serum und eine deutlich längere Halbwertszeit (3–4 Wochen vs. 6–8 Stunden). Daher wird auch das 25(OH)D und nicht das 1,25(OH)<sub>2</sub>D bestimmt, um den Vitamin-D-Status zu klassifizieren. Der Abbau der Vitamin-D-Metaboliten wird mit einer 24-Hydroxylierung von z. B. 25(OH)D oder 1,25(OH)<sub>2</sub>D eingeleitet, wodurch inaktive Vitamin-D-Metaboliten entstehen, die dann z. B. über die Niere ausgeschieden werden (für die enzymatischen Schritte des Vitamin-D-Stoffwechsels siehe Abb. 1).

### ■ Vitamin D in der Schwangerschaft

Gerade in der Schwangerschaft scheint ein suffizienter Vitamin-D-Status von besonderer Bedeutung für Mutter und Kind zu sein, wobei hier das 25(OH)D von der Mutter in den kindlichen Kreislauf gelangt. Hier spielen vermutlich Vitamin-D-Ef-

ekte auf den Kalziumstoffwechsel eine besondere Rolle und es konnte gezeigt werden, dass in der Schwangerschaft der Bedarf an Vitamin D bzw. seiner Metaboliten deutlich erhöht ist. Dies scheint zum Teil dadurch begründet zu sein, dass für das fetale Skelettwachstum beträchtliche Mengen an „mütterlichem“ Kalzium nötig sind, für dessen Bereitstellung (z. B. Aufnahme über den Darm) das Vitamin D sehr wichtig ist. Darüber hinaus weisen diverse Studien darauf hin, dass ein Vitamin-D-Mangel in der Schwangerschaft ein Risikofaktor für Schwangerschaftskomplikationen (z. B. erhöhten Blutdruck bzw. Präeklampsie oder Schwangerschaftsdiabetes), vaginale Infektionen oder Frühgeburten und Kaiserschnittbindungen ist [11–13]. Trotz dieser zahlreichen Daten, die auf die Wichtigkeit des Vitamin D gerade in der Schwangerschaft hinweisen, ist der Vitamin-D-Mangel bei schwangeren Frauen ähnlich häufig wie in der Allgemeinbevölkerung (nämlich bei ca. 50 %) zu beobachten. Manche Autoren empfehlen daher bereits am Beginn und in der Mitte der Schwangerschaft, das 25(OH)D zu messen und bei Vorliegen eines Vitamin-D-Mangels dieses zu supplementieren [14]. Die im Juni 2011 erstmals veröffentlichte „Endocrine Society Practice Guideline“ zum Vitamin D empfiehlt ebenfalls eine 25(OH)D-Bestimmung bei Schwangeren sowie bei stillenden Frauen [15]. Hierzu ist auch anzumerken, dass die häufig von schwangeren Frauen eingenommenen Multivitaminpräparate zwar in der Regel Vitamin D enthalten, dies aber in so geringen Mengen (meistens ca. 200–400 Internationale Einheiten [IE]), dass dadurch der Vitamin-D-Status, d. h. der 25(OH)D-Wert, kaum beeinflusst werden kann. Als Faustregel gilt, dass 1000 IE Vitamin D den 25(OH)D-Wert um ca. 10 ng/ml (6–10 ng/ml bzw. 15–25 nmol/l) anheben, wobei optimale 25(OH)D-Spiegel bei ca. 30–40 ng/ml bzw. 75–100 nmol/l liegen dürften. Die offiziellen Empfehlungen für die Vitamin-D-Einnahme bei Schwangeren schwanken zwischen Minimalmengen von 200–400 IE pro Tag bis hin zu etwa 2000 IE tgl. (z. B. in Kanada) [11, 14, 16]. Die aktuelle „Endocrine Society Practice Guideline“ empfiehlt eine Vitamin-D-Supplementierung von tgl. 1500–2000 IE in der Schwangerschaft und während der Stillzeit [15]. Eine viel beachtete Studie von Bruce Hollis (USA) konnte zeigen, dass die Einnahme von 4000 IE während der Schwangerschaft absolut nebenwirkungsfrei ist und den 25(OH)D-Spiegel von Mutter und Neugeborenem deutlich verbessert [17, 18]. Weiter führt die Vitamin-D-Supplementierung mit 4000 IE/Tag zu einer tendenziellen Risikoreduktion für Infektionen, vorzeitige Wehen und Frühgeburtlichkeit [17] sowie Schwangerschaftskomplikationen wie Gestationsdiabetes, hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, bakterielle Vaginose, Infektionen und Frühgeburtlichkeit (ohne Präeklampsie) [18]. Weiters wurde eine starke Assoziation der mütterlichen 25(OH)D-Spiegel nach Supplementierung mit dem Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen festgestellt [18].

Eine weitere randomisierte kontrollierte Studie bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes zeigte, dass die 2-malige Einnahme von 50.000 IE Vitamin D (im Abstand von 2 Wochen) sowohl den Nüchternblutzucker als auch Insulinresistenz, -sensitivität sowie Gesamt- und LDL-Cholesterin im Vergleich zu Placebo signifikant verbessert [19]. Die Publikation dieser positiven Studienergebnisse, die auch die Wichtigkeit von Vitamin D bei stillenden Frauen (hier scheint ein mindes-

tens so großer Vitamin-D-Bedarf wie in der Schwangerschaft zu bestehen) unterstreicht, hat bereits in diversen Ländern zur Erhöhung der empfohlenen Vitamin-D-Einnahmen in der Schwangerschaft geführt. Hier hat neben der „Endocrine Society Practice Guideline“ [15] z. B. Ende 2010 das Institute of Medicine (IOM) in den USA eine tägliche Einnahme von zumindest 600 IE Vitamin D (vormals waren es nur 200 IE) und einen 25(OH)D-Spiegel von zumindest 20 ng/ml (50 nmol/l) für schwangere Frauen empfohlen, mit dem Hinweis, dass bis zu 4000 IE tgl. in der Schwangerschaft (entsprechend der von Bruce Hollis empfohlenen Dosis, welche jedoch derzeit von keiner großen Fachgesellschaft unterstützt wird) als sicher zu werten sind [20]. Empfehlungen zur Testung und gezielten Behandlung des Vitamin-D-Mangels in der Schwangerschaft sind derzeit (noch) kaum in der klinischen Routine etabliert, aber die für schwangere Frauen empfohlenen Vitamin-D-Mengen wurden aufgrund positiver Studiendaten in den vergangenen Jahren in diversen Ländern nach oben korrigiert. Aktuelle Ergebnisse über positive Effekte von Vitamin D bzgl. Frühgeburtenrate und Schwangerschaftskomplikationen sowie sicherer Anwendung könnten möglicherweise in naher Zukunft zu weitreichenden Veränderungen der Vitamin-D-Behandlung in der Schwangerschaft führen.

## ■ Vitamin D, Fertilität und PCOS

Der Melaningehalt der Haut hat einen starken Einfluss auf die Vitamin-D-Synthese und so benötigen dunkelhäutige Menschen ein Vielfaches an Sonnenexposition, um die gleichen Vitamin-D-Mengen in der Haut wie hellhäutige Menschen zu produzieren [15]. In diesem Zusammenhang gibt es auch eine sehr interessante Hypothese bzgl. der evolutionären Entwicklung der unterschiedlichen Hauttypen. Aus genetischen Analysen weiß man, dass die heutigen Europäer aus Afrika in den Norden migriert sind und ursprünglich eine sehr dunkle Hautfarbe hatten. Exakt zu dem Zeitpunkt, als unsere Vorfahren aus Afrika in nördlichere und auch „sonnenärmere“ Regionen migrierten, bekamen sie eine helle Hautfarbe, was laut Evolutionstheoretikern einen Selektionsvorteil darstellte [21]! Es gibt mehrere Arbeiten, welche die Hypothese stützen, dass die hellere Hautfarbe durch die damit verbundene effektivere Vitamin-D-Bildung diesem Selektionsvorteil zugrunde lag [21, 22]. Dies scheint auch plausibel, wenn man bedenkt, dass die durch Vitamin-D-Mangel verursachte Rachitis auch zu Knochenverformungen führen kann, die das Becken nicht mehr gebärfähig machen. Weiters wurde beobachtet, dass weibliche VDR-Knockout-Mäuse eine uterine Hypoplasie, eine gestörte ovarielle Follikulogenese sowie eine um 75 % reduzierte Fertilität aufwiesen [4]. Interessanterweise zeigen auch männliche VDR-Knockout-Mäuse eine reduzierte Fertilität mit Hypogonadismus und gestörter Spermio-genese [4]. Klinische Studien beim Menschen zeigen bei Männern in manchen, aber nicht allen Studien einen Zusammenhang zwischen höheren 25(OH)D-Spiegeln und besserer Spermienqualität sowie höheren Testosteronwerten [23–26].

Zum Zusammenhang zwischen Ergebnissen der IVF-Outcomes und 25(OH)D-Werten wurden widersprüchliche Daten publiziert, es laufen aber diverse Studien, die den Zusammenhang von Fertilität und Vitamin D untersuchen [27, 28].

Kürzlich konnte im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie von 188 Frauen, die sich einer IVF unterzogen, gezeigt werden, dass bei weißen Frauen die Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaft mit sinkendem 25(OH)D-Spiegel abnimmt, wohingegen bei asiatischen Frauen das Gegenteil der Fall ist [29]. Weiter war die Schwangerschaftsrate bei Eizell-empfängerinnen mit Vitamin-D-Defizienz signifikant niedriger als bei Frauen mit suffizientem Vitamin-D-Status (37 % vs. 78 %), ein ähnlicher Zusammenhang zeigte sich für die Lebendgeburtenrate (31 % vs. 59 %) [30]. Die Ergebnisse dieser Studie weisen somit auf einen potenziellen günstigen Effekt von Vitamin D auf das Endometrium hin. Darüber hinaus war die Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate bei Frauen mit Vitamin-D-Defizienz (< 20 ng/ml) und -Insuffizienz (20–29,9 ng/ml) ähnlich niedrig, weshalb bei Frauen, bei denen eine IVF geplant ist, ein suffizienter Vitamin-D-Status ( $\geq 30$  ng/ml) angestrebt werden sollte. Obwohl die meisten Studien auf einen günstigen Effekt eines ausgeglichenen Vitamin-D-Status bei IVF hinweisen, fehlt derzeit noch die Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien zur Vitamin-D-Supplementierung bei IVF.

Hinsichtlich des Polyzystischen Ovarsyndroms (PCOS) gibt es mehrere Studien, die ein gehäuftes Auftreten eines Vitamin-D-Mangels bei PCOS-Patientinnen nachgewiesen haben [31, 32]. Über pathophysiologische Mechanismen kann zwar hier nur spekuliert werden, aber es könnten positive Effekte von Vitamin D auf den Glukosestoffwechsel (z. B. auf die Insulinresistenz) eine protektive Rolle spielen [31, 32]. In einer Pilotstudie bei 46 PCOS-Frauen hatte Vitamin D bereits positive Effekte auf den Glukosestoffwechsel und die Zyklusstörungen [33]. Eine weitere Pilotstudie deutet darauf hin, dass die Kombination von Metformin plus Vitamin D (und Kalzium) bei PCOS-Frauen eine bessere Wirkung auf Zyklusstörungen hat als eine alleinige Metformintherapie [34].

In einer randomisierten kontrollierten Studie bei 110 infertilen Frauen mit PCOS konnte gezeigt werden, dass die Endometriumdicke während einer intrauterinen Insemination nach Vitamin-D-Gabe im Vergleich zu Placebo deutlich erhöht ist, was darauf hinweist, dass Vitamin D die Proliferation des Endometriums fördert [35]. Weiters wurde bei einer Studie von 91 anovulatorischen, infertilen Frauen mit PCOS, die mittels Clomiphen stimuliert wurden, nachgewiesen, dass der Vitamin-D-Mangel (< 10 ng/ml) mit einer um 67 % verminderten Follikelreifung und einer um 76 % reduzierten Schwangerschaftsrate verbunden ist (multivariate Analyse) [36]. Darüber hinaus fehlen derzeit randomisierte kontrollierte Studien zu Vitamin D und Fertilität bei Frauen mit PCOS.

Da metabolische Veränderungen wie Adipositas oder Insulinresistenz die Fertilität bei Frauen mit PCOS negativ beeinflussen können [37], sind auch Studien hinsichtlich möglicher Vitamin-D-Effekte auf metabolische Parameter von großer Bedeutung. In einer randomisierten kontrollierten Studie bei 50 Frauen mit PCOS und Vitamin-D-Defizienz wurde der Effekt von 3 Kapseln Vitamin D à 50.000 IE alle 20 Tage während 2 Monaten untersucht und es konnte, im Vergleich zu Placebo, eine signifikante Senkung des Gesamtcholesterins, der Triglyceride sowie des VLDL festgestellt werden [38]. Weiters führte die kombinierte Vitamin-D- und Kalzium-Supplementierung

tierung bei 12 übergewichtigen Vitamin-D-defizienten Frauen mit PCOS zu einer signifikanten Reduktion der Testosteron- und Androstendionspiegel [39]. Eine sekundäre retrospektive Analyse zweier PCOS-Kohorten, die an einem 20-wöchigen Programm zur Lebensstilmodifikation teilnahmen, wobei eine Kohorte im Sommer und eine im Winter startete, ergab einen Anstieg des initial niedrigen 25(OH)D-Spiegels in der Winter-Kohorte und einen Abfall des anfangs höheren 25(OH)D-Spiegels in der Sommer-Kohorte. Der Anstieg des 25(OH)D-Spiegels in der Winter-Kohorte korrelierte signifikant mit einer größeren Reduktion des Bauchumfangs sowie des Gesamtcholesterinspiegels [40].

Weiters senkten 50.000 IE Vitamin D/Woche im Vergleich zu keiner Behandlung bei 57 Vitamin-D-defizienten Frauen mit PCOS und 22 ohne PCOS die AMH-Spiegel und erhöhten die Rezeptoren („soluble receptor“) für „advanced glycation end-products“ (sRAGEs) [41]. Somit kann auf einen potenziellen protektiven Effekt von Vitamin D gegen die inflammatorische Wirkung der AGEs durch eine Steigerung ihrer Rezeptoren sowie auf eine mögliche Verbesserung der Follikulogenese geschlossen werden. Weiters wurde in einer randomisierten kontrollierten Studie bei 28 Frauen mit PCOS beobachtet, dass 12.000 IE Vitamin D täglich über 12 Wochen im Vergleich zu Placebo zu einer tendenziellen Reduktion von stimulierten Glukose- und Insulinspiegeln führen sowie einen günstigen Effekt auf den diastolischen Blutdruck haben [42].

Auf genetischer Ebene wurde ein Zusammenhang zwischen Vitamin-D-assoziierten genetischen Polymorphismen und einem erhöhten Risiko für PCOS [43] und einer stärkeren Ausprägung des PCOS-Phänotyps mit endokrinen und metabolischen Störungen [44, 45] gefunden. Weiters ist der tägliche Kalziumkonsum ein signifikanter Prädiktor für Testosteron und Androstendion bei PCOS und eine genetisch determinierte Laktoseintoleranz ist mit einem erhöhten Risiko für PCOS sowie mit metabolischen Komplikationen assoziiert [46].

Der Vitamin-D-Mangel wird auch als möglicher Risikofaktor für die Entstehung uteriner Leiomyome betrachtet [47], was in einer Fall-Kontroll-Studie kürzlich bestätigt wurde [48]. Weiters wurde bei prämenopausalen Frauen  $\geq 40$  Jahre eine unabhängige positive Assoziation zwischen Vitamin D und dem AMH-Spiegel festgestellt, als Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Defizienz und einer eingeschränkten ovariellen Reserve [49].

## ■ Endometriose und primäre Dysmenorrhö

Das Endometrium ist ein Zielorgan von Vitamin D, und der VDR sowie Vitamin-D-metabolisierende Enzyme konnten in humanem Endometrium nachgewiesen werden [50]. Eine potenzielle Rolle von Vitamin D in der Pathogenese der Endometriose scheint auch plausibel, wenn man seine immunmodulatorischen und antiinflammatorischen Eigenschaften berücksichtigt [51]. Daten aus Tierversuchen weisen auf eine Reduktion der Größe von Endometriose-Zysten, eine Apoptose-Induktion sowie auf einen inhibitorischen Effekt von Vitamin D auf die Entwicklung der Endometrioseläsionen hin [52, 53]. Außerdem steht der Konsum von Kalzium sowie der

(errechnete) Vitamin-D-Status bei einer Studie von  $> 70.000$  Frauen in den USA in signifikantem Zusammenhang mit dem späteren Auftreten einer Endometriose. Frauen in der höchsten Vitamin-D-Quintile hatten ein 24 % niedrigeres Risiko für das Auftreten einer Endometriose und die vermehrte Zufuhr von Kalzium und Vitamin D über die Nahrung hatte ebenfalls einen protektiven Effekt [54].

Da der VDR im humanen Uterus gefunden wurde und Vitamin D die Prostaglandinsynthese inhibiert, wurde eine potenzielle Rolle von Vitamin D bei der primären Dysmenorrhö, die durch eine exzessive uterine Prostaglandinsynthese charakterisiert ist, postuliert [55, 56]. Bei einer randomisierten kontrollierten Studie bei 40 Frauen mit Dysmenorrhö führte eine einzelne Vitamin-D-Dosis (300.000 IE) im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Schmerzreduktion. Der Gebrauch von Analgetika betrug 40 % in der Placebogruppe, während keine Frau aus der Vitamin-D-Gruppe ein Analgetikum eingenommen hat [55].

## ■ Vitamin D und Krebserkrankungen

### Geschichtliche Entwicklung der Vitamin-D-Krebsforschung

Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts wurde beobachtet, dass Patienten mit Hautkrebs bzw. starker Sonneneinstrahlung ein signifikant reduziertes Risiko für Krebsmortalität bzw. Krebsinzidenz aufwiesen [57–60]. Frank Apperly stellte fest, dass es in den amerikanischen Bundesstaaten mit hoher Sonneneinstrahlung auch eine erhöhte Hautkrebsmortalität gab [60]. Als er jedoch die Gesamt mortalität aller Krebserkrankungen (inklusive Hautkrebs) evaluierte, zeigte sich ein hochsignifikanter Zusammenhang im Sinne einer reduzierten Krebsmortalität in Bundesstaaten mit hoher Sonneneinstrahlung [60]. Ein vor Malignomen schützender Effekt durch die Sonneneinstrahlung wurde von Apperly bereits damals vermutet [60]. Es dauerte jedoch bis in die 1980er-Jahre, ehe man sich wieder gründlich mit diesem Thema auseinandersetzte: Garland & Garland zeigten einen inversen Zusammenhang zwischen Kolonkrebsmortalität und Sonneneinstrahlung und sie stellten die Hypothese auf, dass dieser Zusammenhang eine antikarzinogene Wirkung von Vitamin D reflektiert [61]. Zahlreiche Folgearbeiten konnten schließlich den Zusammenhang zwischen erhöhter UV-B-Einstrahlung und reduzierter Krebsmortalität sowie reduzierter Inzidenz einer Vielzahl an verschiedenen Krebsarten in praktisch allen Regionen der Welt bestätigen [62]. Bzgl. Hautkrebs muss man jedoch auch einräumen, dass es zwar Hinweise gibt, wonach eine gemäßigte Sonneneinstrahlung einen protektiven Effekt auf Melanome haben könnte, dass jedoch eine erhöhte Sonneneinstrahlung auf alle Fälle ein Risikofaktor für die Entstehung des Plattenepithelkarzinoms der Haut ist [62].

### Vitamin-D-Mangel und Krebserkrankungen

In einer Studie bei älteren Patienten in Deutschland (untersucht wurden Patienten, die sich einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen und zu diesem Zeitpunkt keine Krebserkrankung hatten) konnte gezeigt werden, dass höhere 25(OH)D-Werte im Serum mit einem signifikant reduzierten Risiko für Krebsmortalität assoziiert waren [63]. Weitere Studienergebnisse

bestätigten dieses Ergebnis, wobei nicht in allen Studien ein signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Status und Krebsmortalität gezeigt werden konnte [5, 64, 65]. Bei Untersuchungen von bereits an Krebs erkrankten Patienten konnten jedoch konsistente Assoziationen zwischen niedrigem 25(OH)D-Werten und erhöhter Mortalität festgestellt werden [5].

Zahlreiche Untersuchungen konnten auch zeigen, dass niedrige 25(OH)D-Werte einen Risikofaktor für die Inzidenz spezieller Krebserkrankungen darstellen. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse ergab, dass Vitamin D vor kolorektalen Karzinomen schützt [66]. In dieser Arbeit weisen sowohl Daten über Untersuchungen von 25(OH)D-Werten im Serum als auch Studienergebnisse über orale Vitamin-D-Einnahme und genetische Polymorphismen des VDR auf einen vor Kolonkarzinomen schützenden Effekt von Vitamin D hin [66]. Eine inverse Assoziation zwischen Vitamin-D-Status und Brustkrebs scheint ebenfalls vorzuliegen [67]. Bei zahlreichen anderen speziellen Krebserkrankungen – wie z. B. Ovarial- und Prostatakarzinomen – wurden Zusammenhänge mit Vitamin D untersucht. Die aktuelle Datenlage ist aber noch unzureichend, um fundierte Schlussfolgerungen zu ziehen [68].

### Antikarzinogene Wirkungen von Vitamin D

Experimentelle Arbeiten haben zahlreiche antikarzinogene Wirkungen von Vitamin D gezeigt [69]. Zum einen hemmt Vitamin D das Tumorzellwachstum und führt zur Ausdifferenzierung, d. h. zu einem weniger malignen Zelltyp. Zum anderen induzieren Vitamin-D-Metaboliten die Apoptose von Tumorzellen und behindern Metastasierung und Tumorerkrankung. Dies erfolgt zumindest teilweise durch eine Inhibierung der Angiogenese. Eine Hemmung von Entzündungsprozessen wie z. B. durch Supprimierung des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B zählt ebenfalls zu den antikarzinogenen Vitamin-D-Wirkungen. Es gibt auch zunehmende Evidenz, dass Vitamin D zu einer erhöhten Sensitivität gegenüber Radio- oder Chemotherapie führt. Es scheint eine Interaktion zwischen antikarzinogenen Effekten von Vitamin D und Kalzium zu geben, da beide Substanzen zum Teil idente antikarzinogene Effekte ausüben und sich somit in ihrer Wirkung gegenseitig verstärken [68]. Dies wird auch durch die Beobachtung unterstrichen, dass eine hohe Nahrungszufuhr von Kalzium nur dann mit einer signifikant reduzierten Inzidenz von Kolonkarzinomen einhergeht, wenn gleichzeitig eine hohe Vitamin-D-Zufuhr vorliegt [68].

### Interventionsstudien

In der „Women's Health Initiative“-Studie, welche bei 50–79-jährigen Frauen in den USA durchgeführt wurde, wurde eine Vitamin-D-Supplementierung mit 400 IE plus 1000 mg Kalzium täglich durchgeführt [5]. In dieser Studie zeigte sich lediglich eine nichtsignifikante Absenkung der Krebsmortalität um 11 % (relatives Risiko [RR] 0,89; 95%-CI: 0,77–1,03). Man muss bei dieser Studie jedoch berücksichtigen, dass die Vitamin-D-Dosis sehr gering war und man möglicherweise deshalb keinen signifikanten Effekt auf die Krebsmortalität nachweisen konnte. Dies wird dadurch unterstrichen, dass 400 IE täglich auch zu wenig sind, um bereits etablierte Effekte von Vitamin D, wie z. B. eine Reduktion der Frakturrate, zu bewirken. In einer weiteren Studie unter der älteren Bevöl-

kerung in Großbritannien zeigte sich nach Verabreichung von 100.000 IE Vitamin D alle 4 Monate eine ebenfalls nichtsignifikante Absenkung der Krebsmortalität um 14 % (RR 0,86; 95%-CI: 0,61–1,20) [5]. Somit zeigen diese Studien zwar einen Trend in Richtung Krebsmortalitätsreduktion durch Vitamin D an, dies konnte jedoch durch kein signifikantes Ergebnis wirklich ausreichend untermauert werden.

Vitamin-D-Effekte auf die allgemeine Krebsinzidenz wurden in einer 2007 publizierten, randomisierten placebokontrollierten Interventionsstudie bei 1179 postmenopausalen Frauen evaluiert. Es zeigte sich, dass die tägliche Einnahme von 1100 IE Vitamin D plus 1500 mg Kalzium über 4 Jahre hinweg die Inzidenz von Krebserkrankungen verglichen mit Placebo signifikant reduzierte [70]. Insgesamt kam es in dieser Studie zu 50 neu aufgetretenen Krebserkrankungen, wobei verglichen mit der Placebogruppe das Krebsrisiko (Krebsinzidenz) in der Vitamin-D-plus-Kalzium-Gruppe auf 40 % (RR 0,40; 95%-CI: 0,20–0,82) abgesenkt werden konnte [70]. Diese Studie hat z. B. bereits dazu geführt, dass die Canadian Cancer Society eine generelle Empfehlung zur Vitamin-D-Supplementierung zur Krebsprophylaxe ausgesendet hat. Die International Agency for Research on Cancer (IARC) schlussfolgerte nach genauer Prüfung der Datenlage, dass es zwar gute Hinweise auf einen protektiven Effekt von Vitamin D gibt, dass aber noch mehr Studiendaten nötig sind, bevor man generelle Empfehlungen aussprechen kann [71]. Studien wie z. B. die VITAL-Studie, in welche 20.000 Probanden eingeschlossen werden, sind bereits gestartet, werden aber noch Jahre benötigen, bevor entsprechende Ergebnisse erwartet werden dürfen (<http://www.vitalstudy.org>, zuletzt gesehen: 02.11.2011).

Trotz großteils schlüssiger Evidenz aus experimentellen und Beobachtungsstudien ist die klinische Relevanz des Effektes von Vitamin D auf Krebserkrankungen noch nicht definitiv geklärt, da die randomisierten placebokontrollierten Studien zwar großteils einen antikarzinogenen Effekt von Vitamin D suggerieren, es aber bisher nur eine Studie gibt, die zeigt, dass Vitamin D plus Kalzium die Krebsinzidenz bei postmenopausalen Frauen statistisch signifikant reduziert [70]. Man kann jedoch die derzeitige Datenlage zu Vitamin D und Krebserkrankungen nicht vollständig ignorieren. Dies sollte nicht nur in dem Kontext gesehen werden, ob man eine Vitamin-D-Therapie empfiehlt oder nicht, sondern auch, ob man Empfehlungen hinterfragt, die nachweislich den Vitamin-D-Status verschlechtern. Diesbezüglich sollte insbesondere die „no sun policy“ zum Schutz vor Hautkrebs kritisch infrage gestellt werden, da es eindeutige Hinweise gibt, wonach eine vermehrte Sonneneinstrahlung mit einer reduzierten allgemeinen Krebsmortalität einhergeht und auch dass Vitamin D positive Effekte auf Melanome hat [72]. In diesem Zusammenhang hat bereits ein Umdenken in der Dermatologie eingesetzt und es gibt vermehrt Empfehlungen zu einer „moderaten“ Sonnenexposition [16, 72]. Was die konkreten Empfehlungen zur Vitamin-D-Supplementierung zur Krebsprävention bzw. Krebstherapie anbelangt, sollte dies auch immer in Zusammenschau der gesamten Effekte des Vitamin D auf die allgemeine Gesundheit und in Abwägung des zu erwartenden Nutzens einer Vitamin-D-Supplementierung im Vergleich zu den potenziellen Nebenwirkungen sowie Kosten einer Vitamin-D-Therapie gesehen werden.

**Tabelle 1:** Klassifikation des Vitamin-D-Status. Nach [73].

Status	25-Hydroxyvitamin D
Vitamin-D-Defizienz	< 20 ng/ml
Vitamin-D-Insuffizienz	20–29 ng/ml
Vitamin-D-Suffizienz	30–100 ng/ml
Vitamin-D-Optimalwert	30–40 ng/ml
Vitamin-D-Intoxikation	> 150 ng/ml

Aufgrund der fundierten Datenlage zu multiplen positiven Gesundheitseffekten von Vitamin D, der extremen Häufigkeit des Vitamin-D-Mangels und der sehr sicheren und billigen Therapie mit Vitamin D bzw. auch moderater Sonnenexposition sind unserer Meinung nach Maßnahmen zur Verbesserung des Vitamin-D-Status in der Allgemeinbevölkerung dringend anzuraten, wobei dies schon in Ländern wie den USA oder Finnland mit einer Vitamin-D-Zugabe in der Nahrungsmittelindustrie angestrebt wird.

### ■ Vitamin-D-Therapie

Eine Vitamin-D-Therapie ist einfach, sicher und billig durchzuführen. Als Faustregel gilt, dass eine Vitamin-D-Supplementierung mit 1000 IE pro Tag den 25(OH)D-Spiegel um etwa 10 ng/ml (= 25 nmol/l) erhöht. Man kann Vitamin D auch in wöchentlichen (z. B. 7-fache Tagesdosis einmal pro Woche) oder sogar monatlichen Dosen verabreichen, da dies zu gleichen 25(OH)D-Anstiegen führt. Grundsätzlich wäre aber eine tägliche Verabreichung am natürlichsten und es gibt kaum Langzeitstudien zu Einmaldosen über 100.000 IE Vitamin D. Das Körpergewicht muss bei der Vitamin-D-Supplementierung mitberücksichtigt werden, da Vitamin D im Fettgewebe abgelagert wird und somit adipöse Patienten mehr Vitamin D benötigen als Normalgewichtige. Andere Faktoren, wie z. B. gestörte Resorption bei Darmerkrankungen oder Medikamente, die den Vitamin-D-Metabolismus beeinflussen (z. B. Glukokortikoide oder Antikonvulsiva), können Einfluss auf den Erfolg der Behandlung nehmen.

Wenn man also überprüfen möchte, ob die Supplementierung erfolgreich war, sollte man den 25(OH)D-Wert bestimmen. Da etwa 3 Monate benötigt werden, um ein „steady-state“ des 25(OH)D-Spiegels zu erreichen, ist die Testung daher erst 3 Monate nach Therapieeinleitung sinnvoll. Bzgl. des „optimalen“ 25(OH)D-Wertes wird derzeit noch viel diskutiert, die großen epidemiologischen Studien zeigen aber, dass man bei 25(OH)D-Werten zwischen 30 und 40 ng/ml (also 75–100 nmol/l) die beste Prognose hat. Grundsätzlich beruhen hier die klassischen Definitionen des Vitamin-D-Status darauf, dass bei Werten ca. < 30 ng/ml (75 nmol/l) die Kalziumresorption im Darm eingeschränkt ist, der Parathormonwert zu steigen beginnt und erste Veränderungen im Sinne einer Osteomalazie auftreten. Eine von vielen Experten anerkannte Einteilung des Vitamin-D-Status ist in Tabelle 1 dargestellt (siehe dazu auch [73]).

Eine Vitamin-D-Intoxikation wird erst ab 25(OH)D-Spiegeln von > 150 ng/ml (375 nmol/l) beobachtet und ist durch eine Hyperkalzämie charakterisiert. Grundsätzlich konnte in bisherigen Studien selbst bei Vitamin-D-Dosen von 10.000 IE tgl. über mehrere Monate keine Toxizität nachgewiesen wer-

den [74]. Dies scheint auch plausibel wenn man bedenkt, dass alleine durch Sonnenexposition Vitamin-D-Dosen von etwa 10.000–20.000 IE tgl. in der eigenen Haut gebildet werden können. Internationale Organisationen bleiben jedoch derzeit bei etwas konservativen Ansätzen und man kann festhalten, dass Vitamin-D-Dosen bis 4000 IE tgl. von einflussreichen internationalen Fachgesellschaften als sicher (auch in der Schwangerschaft) angesehen werden.

Generelle Indikationen für eine Vitamin-D-Supplementierung bestehen für (zumindest) das erste Lebensjahr bei allen Kindern (zur Rachitisprophylaxe) und bei allen Osteoporosepatienten (zumindest 800 IE tgl.), darüber hinaus werden 25(OH)D-Testung und Vitamin-D-Supplementierung bei reduzierten 25(OH)D-Werten bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Stadium 3–5D, d. h. bei GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) empfohlen [75]. Für die Allgemeinbevölkerung wurde kürzlich vom Institute of Medicine (IOM) in den USA empfohlen, dass der 25(OH)D-Serumspiegel für Personen mindestens 20 ng/ml (50 nmol/l) betragen sollte, um einen ausreichenden Schutz vor durch Vitamin-D-Mangel bedingten muskuloskelettalen Erkrankungen zu haben. Hierbei sollte aber auch unbedingt angemerkt werden, dass etwa die Hälfte der Bevölkerung in Deutschland und in Österreich einen 25(OH)D-Wert < 20 ng/ml (50 nmol/l) aufweist.

Trotz aller Euphorie für Vitamin D muss jedoch vor einer unkritischen Supplementierung von Vitamin D außerhalb der Indikation für Knochen- und Muskelgesundheit gewarnt werden, da die Evidenz für das Vitamin D in vielen extraskelettalen Gebieten noch unzureichend ist. Trotzdem möchten wir in diesem Kontext auch mit aller Deutlichkeit darauf hinweisen, dass eine rezente Metaanalyse der Cochrane Library bei über 90.000 Probanden zeigte, dass Vitamin D<sub>3</sub> vs. Placebo die Gesamt mortalität signifikant um 6 % reduzierte, wobei berechnet wurde, dass man bei Vitamin-D<sub>3</sub>-Supplementierung von 161 Patienten einen Todesfall verhindern könnte [76].

### ■ Schlussfolgerungen/Relevanz für die Praxis

Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass Vitamin D nicht nur eine Rolle für muskuloskelettale Erkrankungen spielt, sondern auch bei gynäkologischen Erkrankungsbildern eine Bedeutung haben könnte. Dies ist von Interesse, da ein Großteil der Bevölkerung unzureichende 25(OH)D-Werte aufweist. Im vorliegenden Übersichtsartikel wurden die potenziell protektiven Wirkungen von Vitamin D bzgl. Schwangerschaftskomplikationen, Infertilität bzw. PCOS und Krebserkrankungen dargestellt. Spezifische Guidelines zur Vitamin-D-Therapie bei gynäkologischen Erkrankungen gibt es derzeit nicht, doch empfehlen internationale Richtlinien, einen 25(OH)D-Wert von mindestens 20 ng/ml (50 nmol/l) in der Allgemeinbevölkerung anzustreben, was bedeuten würde, dass ca. jede 2. gynäkologische Patientin oder Schwangere eine Vitamin-D-Supplementierung bekommen sollte.

## ■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

### Literatur:

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
- Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 709–15.
- Hintzpete B, Mensink GB, Thierfelder W, et al. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 1079–89.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29: 726–76.
- Pilz S, Tomaschitz A, Obermayer-Pietsch B, et al. Epidemiology of vitamin D insufficiency and cancer mortality. *Anticancer Res* 2009; 29: 3699–704.
- Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, et al. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6: 621–30.
- Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, et al. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 1103–13.
- Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, et al. Vitamin D supplementation: a promising approach for the prevention and treatment of strokes. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 88–96.
- Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730–7.
- Pilz S, Tomaschitz A, Pieber TR, et al. Vitamin D: clinical implications beyond musculoskeletal diseases. *J Lab Med* 2011; 35: 211–6.
- Lewis S, Lucas RM, Halliday J, et al. Vitamin D deficiency and pregnancy: from pre-conception to birth. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 1092–102.
- Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3517–22.
- Merewood A, Mehta SD, Chen TC, et al. Association between vitamin D deficiency and primary caesarean section. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 940–5.
- Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, et al. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 429: e1–9.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 97: 1911–30.
- Zeeb H, Greinert R. The role of vitamin D in cancer prevention: does UV protection conflict with the need to raise low levels of vitamin D? *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 638–43.
- Wagner CL, McNeil R, Hamilton SA, et al. A randomized trial of vitamin D supplementation in 2 community health center networks in South Carolina. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 137: e1–13.
- Wagner CL, McNeil RB, Johnson DD, et al. Health characteristics and outcomes of two randomized vitamin D supplementation trials during pregnancy: A combined analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 136: 313–20.
- Asemi Z, Hashemi T, Karamali M, et al. 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: 1425–32.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 53–8.
- Lamason RL, Mohideen MA, Mest JR, et al. SLC24A5, a putative calcium exchanger, affects pigmentation in zebrafish and humans. *Science* 2005; 310: 1782–6.
- Jablonski NG, Chaplin G. Colloquium paper: human skin pigmentation as an adaptation to UV radiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107 (Suppl 2): 8962–8.
- Blomberg Jensen M, Bjerrum PJ, Jessen TE, et al. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa. *Hum Reprod* 2011; 26: 1307–17.
- Blomberg Jensen M, Nielsen JE, Jørgensen A, et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. *Hum Reprod* 2010; 25: 1303–11.
- Wehr E, Pilz S, Boehm BO, et al. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 243–8.
- Pilz S, Frisch S, Koertke H, et al. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. *Horm Metab Res* 2011; 43: 223–5.
- Anifandis GM, Dafopoulos K, Messini CI, et al. Prognostic value of follicular fluid 25-OH vitamin D and glucose levels in the IVF outcome. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8: 91.
- Ozkan S, Jindal S, Greenseid K, et al. Reproductive vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 94: 1314–9.
- Rudick B, Ingles S, Chung K, et al. Characterizing the influence of vitamin D levels on IVF outcomes. *Hum Reprod* 2012; 27: 3321–7.
- Rudick BJ, Ingles SA, Chung K, et al. Influence of vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles. *Fertil Steril* 2014; 101: 447–52.
- Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 575–82.
- Li HW, Brereton RE, Anderson RA, et al. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2011; 60: 1475–81.
- Wehr E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in PCOS women – a pilot study. *J Endocrinol Invest* 2011; 34: 757–63.
- Rashidi B, Haghollahi F, Shariat M, et al. The effects of calcium-vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2009; 48: 142–7.
- Asadi M, Matin N, Frootan M, et al. Vitamin D improves endometrial thickness in PCOS women who need intrauterine insemination: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289: 865–70.
- Ott J, Watter L, Kurz C, et al. Parameters for calcium metabolism in women with polycystic ovary syndrome who undergo clomiphene citrate stimulation: a prospective cohort study. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 897–902.
- Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, et al. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril* 2009; 92: 1966–82.
- Rahimi-Ardabili H, Pourghassem Gargari B, Farzadi L. Effects of vitamin D on cardiovascular disease risk factors in polycystic ovary syndrome women with vitamin D deficiency. *J Endocrinol Invest* 2013; 36: 28–32.
- Pal L, Berry A, Coraluzzi L, et al. Therapeutic implications of vitamin D and calcium in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 965–8.
- Thomson RL, Spedding S, Brinkworth GD, et al. Seasonal effects on vitamin D status influence outcomes of lifestyle intervention in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2013; 99: 1779–85.
- Irani M, Minkoff H, Seifer DB, et al. Vitamin D increases serum levels of the soluble receptor for advanced glycation end products in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E886–90.
- Raja-Khan N, Shah J, Stetter CM, et al. High-dose vitamin D supplementation and measures of insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled pilot trial. *Fertil Steril* 2014 [Epub ahead of print].
- El-Shal AS, Shalaby SM, Aly NM, et al. Genetic variation in the vitamin D receptor gene and vitamin D serum levels in Egyptian women with polycystic ovary syndrome. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 6063–73.
- Zadeh-Vakilii A, Ramezani Tehrani F, Daneshpour MS, et al. Genetic polymorphism of vitamin D receptor gene affects the phenotype of PCOS. *Gene* 2013; 515: 193–6.
- Wehr E, Trummer O, Giuliani A, et al. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 741–9.
- Lerchbaum E, Giuliani A, Gruber H, et al. Adult-type hypolactasia and calcium intake in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 834–43.
- Sabry M, Al-Hendy A. Innovative oral treatments of uterine leiomyoma. *Obstet Gynecol Int* 2012; 2012: 943635.
- Paffoni A, Somigliana E, Viganò P, et al. Vitamin D status in women with uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E1374–8.
- Merhi ZO, Seifer DB, Weedon J, et al. Circulating vitamin D correlates with serum anti-müllerian hormone levels in late-reproductive-aged women: Women's Interagency HIV Study. *Fertil Steril* 2012; 98: 228–34.
- Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 765–78.
- Pludowski P, Holick MF, Pilz S, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality – a review of recent evidence. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 976–89.
- Abbas MA, Taha MO, Disi AM, et al. Regression of endometrial implants treated with vitamin D3 in a rat model of endometriosis. *Eur J Pharmacol* 2013; 715: 72–5.
- Mariani M, Viganò P, Gentilini D, et al. The selective vitamin D receptor agonist, elocalcitol, reduces endometriosis development in a mouse model by inhibiting peritoneal inflammation. *Hum Reprod* 2012; 27: 2010–9.
- Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S, et al. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 420–30.
- Lasco A, Catalano A, Benvenega S. Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Intern Med* 2012; 172: 367–9.
- Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 428–41.
- Peller S. Carcinogenesis as a means of reducing cancer mortality. *Lancet* 1936; 2: 552–6.
- Peller S, Stephenson CS. Skin irritation and cancer in the United States Navy. *Am J Med Sci* 1937; 194: 326–33.
- Holick MF. Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1548–54.
- Apperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Res* 1941; 1: 191–5.
- Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol* 1980; 9: 227–31.
- Grant WB, Mohr SB. Ecological studies of ultraviolet B, vitamin D and cancer since 2000. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 446–54.
- Pilz S, Dobnig H, Winkhofer-Roob B, et al. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D predict fatal cancer in patients referred to coronary angiography. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 1228–33.
- Michaëlsson K, Baron JA, Snellman G, et al. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 841–8.

### Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med. Elisabeth Lerchbaum

2002–2008 Studium der Humanmedizin in Graz. 2008–2011 Studium der Medizinischen Wissenschaften an der Medizinischen Universität Graz (MUG). 2012 Habilitation im Fach Innere Medizin. 2013 Abschluss einer Qualifizierungsvereinbarung nach kompetitivem Auswahlverfahren und Antritt einer Assistenzprofessur an der MUG. 2013–2014 Forschungsaufenthalt an der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie & Fertilitätsstörungen, Universitäts-Frauenklinik, Universitätsklinikum Heidelberg. Derzeit Assistenzprofessorin an der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Graz.





65. Freedman DM, Looker AC, Abnet CC, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and cancer mortality in the NHANES III study (1988–2006). *Cancer Res* 2010; 70: 8587–97.
66. Touvier M, Chan DS, Lau R, et al. Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 1003–16.
67. Yao S, Sucheston LE, Millen AE, et al. Pre-treatment serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and breast cancer prognostic characteristics: a case-control and a case-series study. *PLoS One* 2011; 6: e17251.
68. Peterlik M, Grant WB, Cross HS. Calcium, vitamin D and cancer. *Anticancer Res* 2009; 29: 3687–98.
69. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 684–700.
70. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586–91.
71. Grant WB. A critical review of Vitamin D and Cancer: A report of the IARC Working Group. *Dermatoendocrinol* 2009; 1: 25–33.
72. Reichrath J, Nürnberg B. Cutaneous vitamin D synthesis versus skin cancer development: The Janus faces of solar UV radiation. *Dermatoendocrinology* 2009; 1: 253–61.
73. Pilz S, Tomaschitz A, März W, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 575–84.
74. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, et al. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 6–18.
75. Kidney-Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 113 (Suppl): S1–S130.
76. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (6): CD007470.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)