

Aus dem Bereich
Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Ein Health Technology Assessment zum Zusammenhang zwischen Vitamin D und mütterlicher
und kindlicher Gesundheit in den ersten sieben Lebensjahren**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2023**

vorgelegt von: Anja Werken
geb. am: 20.10.1995 in Köln

Tag der Promotion: 20.11.2023
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger
Berichterstatter: Prof. Dr. rer. med. Rima Obeid
Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer

Doktormutter: Prof. Dr. rer. med. Rima Obeid

Zweitbetreuer: Prof. Dr. med. Jürgen Geisel

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	V
1.1	Abstract	VII
2	Abkürzungsverzeichnis	IX
3	Abbildungsverzeichnis	X
4	Tabellenverzeichnis.....	XI
5	Einleitung	1
5.1	Vitamin-D-Haushalt	1
5.2	Vitamin-D-Haushalt während der Schwangerschaft und Stillzeit.....	3
5.3	Bestimmung des Vitamin-D-Status.....	5
5.4	Vitamin-D-Referenzwerte und -Aufnahmeempfehlungen	7
5.5	Vitamin-D-Versorgung	8
5.5.1	Vitamin-D-Versorgung während der Schwangerschaft.....	8
5.5.2	Vitamin-D-Versorgung im Kindesalter	9
5.6	Vitamin-D-Supplementation und -Intoxikation.....	11
5.7	Zielsetzung	12
6	Methodik	13
6.1	Quellen und Suchstrategie.....	13
6.2	Studienauswahl.....	13
6.3	Datenextraktion	14
6.4	Bewertung der Studienqualität	15
6.5	Durchführung der Metaanalysen des vorliegenden HTAs	17
6.5.1	Berechnung der Effektgröße.....	17
6.5.2	Hauptanalysen	18
6.5.3	Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen.....	18
7	Ergebnisse	20
7.1	Suchergebnisse	20
7.2	Studienqualitätsbewertung eingeschlossener Volltexte.....	20
7.3	Bewertung bereits publizierter Evidenz für Outcomes ohne neue Metaanalyse	22
7.4	Metaanalysen des vorliegenden HTA	26
7.4.1	Gestationsdiabetes	26
7.4.2	Depression während und nach der Schwangerschaft	31
7.4.3	Asthma beim Kind.....	34
8	Diskussion der in der vorliegenden Studie durchgeführten Metaanalysen	37
9	Fazit sowie Empfehlungen für das Gesundheitswesen und zukünftige Forschung.....	44
10	Anhang	45

11	Literaturverzeichnis.....	95
12	Publikation.....	108
13	Danksagung.....	118
14	Lebenslauf.....	119

1 Zusammenfassung

Hintergrund

Vitamin D (1,25-OH-D) ist ein essenzieller Mikronährstoff für die Entwicklung und Aufrechterhaltung lebenswichtiger Funktionen des menschlichen Körpers. Schwangere Frauen und Kinder stellen wesentliche Risikogruppen einer unzureichenden Versorgung mit Vitamin D dar. Dennoch zeigen aktuelle Studien Unklarheiten in Bezug auf Vitamin-D-Referenzwerte und -Aufnahmeempfehlungen sowie hinsichtlich der Folgen einer niedrigen Vitamin-D-Versorgung für Mutter und Kind.

Zielsetzung und Methodik

Die vorliegende Studie untersucht in Form eines Health Technology Assessments die derzeitige Evidenz zum Zusammenhang zwischen mütterlicher und kindlicher Vitamin-D-Versorgung und gesundheitlichen Auswirkungen. Es wurden 37 Publikationen mit insgesamt 90 Metaanalysen identifiziert, um einen systematischen Review der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse zu mütterlichem und kindlichem Vitamin D (Status/Aufnahme/Supplementation) und potenziellen Erkrankungsrisiken sowie kindlichen Entwicklungsparametern innerhalb der ersten sieben Lebensjahre durchzuführen. Für Outcomes, deren Zusammenhang mit Vitamin D nicht eindeutig war, wurden wenn möglich neue Metaanalysen durchgeführt.

Ergebnisse

Ein niedriger Vitamin-D-Status der Mutter zeigte die Tendenz einer hohen Erkrankungswahrscheinlichkeit an Präeklampsie. Außerdem wurde ein niedriger mütterlicher Vitamin-D-Status mit einer geringen Geburtsgröße und einem niedrigen Geburtsgewicht des Kindes assoziiert. Eine Vitamin-D-Supplementation während der Schwangerschaft könnte förderlich auf Geburtsgröße und -gewicht des Kindes wirken. Zusätzlich konnten die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Metaanalysen einen Zusammenhang von niedrigem Vitamin D der Mutter (Status/Aufnahme/Supplementation) und einer Erkrankung an Gestationsdiabetes erfassen [Odds Ratio (95 %-Konfidenzintervall) = 1,66 (1,35–2,05); Cochran's Q-Test $I^2 = 82,50 \%$, $p < 0,001$]. Ein niedriger mütterlicher Vitamin-D-Spiegel zeigte außerdem eine signifikante Assoziation mit ante- und postpartalen Depressionen [OR = 2,26 (1,36–3,78); $I^2 = 87,62 \%$, $p < 0,001$]. Ein Zusammenhang von niedrigem Vitamin D der Mutter und des Kindes (Status/Aufnahme/Supplementation) und Asthma beim Kind konnte zu diesem Zeitpunkt nicht festgestellt werden [OR = 0,90 (0,74–1,09); $I^2 = 92,89 \%$, $p < 0,001$]. Laut aktueller Studienlage wird weitgehend übereinstimmend ein Vitamin-D-Spiegel von 50 nmol/l 25-OH-D während der Schwangerschaft, Stillzeit und Kindheit zur ausreichenden Versorgung empfohlen.

Fazit

Die vorliegende Arbeit demonstriert, dass eine unzureichende Vitamin-D-Versorgung (Status/Aufnahme/Supplementation) einen möglichen Risikofaktor für Gestationsdiabetes darstellt. Weiterhin könnte ein niedriger Vitamin-D-Spiegel das Auftreten von Depressionen während und nach der Schwangerschaft begünstigen. Kontrollen der mütterlichen Vitamin-D-Versorgung sowie ein bedarfsgerechter Ausgleich durch erhöhte alimentäre Aufnahme oder Supplementation während der Schwangerschaft könnten einen gesundheitlich und ökonomisch förderlichen Präventionsansatz darstellen. Es konnte kein Zusammenhang von mütterlichem und kindlichem Vitamin D (Status/Aufnahme/Supplementation) mit Asthma beim Kind festgestellt werden. Eine abschließende Beurteilung der Assoziation von Vitamin D und gesundheitlichen Endpunkten ist jedoch aufgrund der Heterogenität der identifizierten Einzelstudien nicht möglich. Zukünftig werden doppelblinde placebokontrollierte randomisierte kontrollierte Studien benötigt, um die Ergebnisse zu bestätigen.

1.1 Abstract

Background

Vitamin D (1,25-OH-D) is an essential micronutrient in the development and maintenance in vital functions in human physiology. Pregnant women and children are groups known to be at high risk of deficiencies in vitamin D. However, current studies show variations in the vitamin D recommendation references and intake requirements, and ambiguity in the consequences if there are insufficiencies in vitamin D in the mother and child.

Aim and methodology

This Health Technology Assessment aimed to examine the current evidence looking into the relation between maternal and infantile vitamin D and its effects on their health. We identified 37 publications with 90 meta-analyses to perform a systematic review of current scientific findings on maternal and infantile vitamin D (status/intake/supplementation) and potential risks of disease as well as infantile parameters of development within the first seven years of life. New meta-analyses were carried out where possible for outcomes that did not show a clear association with vitamin D.

Results

Low maternal vitamin D status showed a tendency of a high probability for pre-eclampsia. Furthermore, low maternal vitamin D status was associated with a small birth length and a low birth weight of the offspring. Vitamin D supplementation during pregnancy could have a positive effect on birth length and -weight. In addition, the meta-analysis carried out in this study has shown an association between low vitamin D (levels/nutritional intake/supplementation) and gestational diabetes [odds ratio (confidence interval-95 %) = 1,66 (1,35–2,05); Cochran's Q test $I^2 = 82,50 \%$, $p < 0,001$]. Low maternal vitamin D levels have also shown a significant relationship with increased antenatal and postpartum depression [OR = 2,26 (1,36–3,78); $I^2 = 87,62 \%$, $p < 0,001$]. However, no association between low maternal and infant vitamin D and infantile asthma has been found at this point [OR = 0,90 (0,74–1,09); $I^2 = 92,89 \%$, $p < 0,001$]. According to the majority of current studies, a vitamin D level of 50 nmol/l 25-OH-D is recommended for an adequate supply during pregnancy, lactation and infancy.

Conclusion

This study demonstrates that an inadequate maternal supply of vitamin D (levels/nutritional intake/supplementation) could be a potential risk factor for gestational diabetes. Furthermore, low vitamin D status might contribute to the development of depression during or after pregnancy. Monitoring maternal vitamin D supply during pregnancy and giving appropriate compensation via nutrition or

supplementation if needed would be of benefit economically and sanitarily to ensure the wellbeing of the mother and the child. No correlation has been found in maternal and infantile vitamin D (levels/nutritional intake/supplementation) and infantile asthma. However, due to the high heterogeneity between the studies, a final assessment of the association between vitamin D and its effects on health is not possible. Further double-blind placebo-controlled randomized controlled trials are needed to validate the results.

2 Abkürzungsverzeichnis

1,25-OH-D	1,25-Dihydroxy-Vitamin D
25-OH-D	25-Hydroxy-Vitamin D
D-A-CH	Deutsche, Österreichische und Schweizer Gesellschaft für Ernährung
EFSA	Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit
HTA	Health Technology Assessment
IE	Internationale Einheiten (Umrechnung: 1 IE = 50 µg Vitamin D3)
IOM	Institute of Medicine
KI	Konfidenzintervall
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute
oGTT	Oraler Glucosetoleranztest
OR	Odds Ratio
RR	Risk Ratio
SGA	Small for Gestational Age
VDR	Vitamin-D-Rezeptor

3 **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Vitamin-D-Biosynthese und -Abbau.	3
Abb. 2: Mütterlich-fetaler Vitamin-D-Austausch über die Plazenta während der Schwangerschaft	4
Abb. 3: Individuelle Einflussfaktoren auf den Vitamin-D-Spiegel.....	6
Abb. 4: Studienauswahl zur Bewertung der Evidenzlage zu Vitamin D und gesundheitlichen Endpunkten sowie Selektion der in den neuen Metaanalysen eingeschlossenen Volltexte	21
Abb. 5: Forest-Plot zum Zusammenhang zwischen niedriger mütterlicher Vitamin-D-Blutkonzentration/-Aufnahme/-Supplementation und Gestationsdiabetes.....	27
Abb. 6: Funnel-Plot der Hauptanalyse zum Zusammenhang zwischen niedriger mütterlicher Vitamin-D-Blutkonzentration/-Aufnahme/-Supplementation und Gestationsdiabetes.	28
Abb. 7: Forest-Plot zum Zusammenhang zwischen niedriger mütterlicher Vitamin-D-Blutkonzentration und Depression während und nach der Schwangerschaft.....	31
Abb. 8: Forest-Plot für den Zusammenhang zwischen niedriger mütterlicher oder kindlicher Vitamin-D-Blutkonzentration/-Aufnahme/-Supplementation und Asthma beim Kind.....	35

4 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Vitamin-D-Gehalt ausgewählter Lebensmittel.	2
Tab. 2: Vitamin-D-Biomarker im Blut	5
Tab. 3: Vor- und Nachteile labortechnischer Vitamin-D-Bestimmungsmethoden.....	6
Tab. 4: Vitamin-D-Referenzwerte und -Aufnahmeempfehlungen nach Fachgesellschaft.....	7
Tab. 5: Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Metaanalysen	14
Tab. 6: Subgruppenanalysen der Metaanalyse zum Outcome Gestationsdiabetes	28
Tab. 7: Subgruppenanalysen der Metaanalyse zum Outcome Depression der Mutter während und nach der Schwangerschaft.....	32
Tab. 8: Subgruppenanalysen der Metaanalyse zum Outcome Asthma beim Kind.....	36

5 Einleitung

Vitamin D ist ein lebenswichtiger Mikronährstoff für die gesunde Entwicklung und Aufrechterhaltung der Funktionsfähigkeit des menschlichen Körpers. Durch die Regulation des Calcium-Phosphat-Haushalts besitzt Vitamin D einen wesentlichen Einfluss auf das muskuloskelettale System [184]. Dennoch bestehen zunehmend Hinweise auf eine weltweit verbreitete Vitamin-D-Minderversorgung [138]. Insbesondere schwangere Frauen und Kinder stellen Risikogruppen eines Vitamin-D-Mangels dar [74,163]. Während der Schwangerschaft und Stillzeit ist die Entwicklung und Versorgung des Kindes vollständig vom Gesundheitsstatus der Mutter abhängig. Zusätzlich ist das Kind während des Wachstums auf eine optimale Nährstoffzufuhr angewiesen. Daher stellen Schwangerschaft, Stillzeit und Kindheit entscheidende Zeitperioden dar, in welcher eine nicht ausreichende Vitamin-D-Versorgung gesundheitliche Folgen für Mutter und Kind haben könnte. Einige Studien zeigten eine Assoziation von niedrigem mütterlichen Vitamin D mit Erkrankungen wie Gestationsdiabetes, Präeklampsie oder Asthma beim Kind [3,152,181]. Daher wächst das öffentliche Interesse an klinischen Folgen einer unzureichenden Vitamin-D-Versorgung stetig.

Allerdings besteht derzeit weder ein Konsens zu Vitamin-D-Zielwerten noch zu Zusammenhängen mit gesundheitlichen Auswirkungen. Zusätzliche Schwierigkeiten bei der Interpretation von Studienergebnissen ergeben sich durch die individuelle Beeinflussung des Vitamin-D-Spiegels, beispielsweise durch das Heimatland [70]. Ziel der vorliegenden Studie war es, auf Basis der vorhandenen Datenlage eine mögliche Relation zwischen mütterlicher und kindlicher Vitamin-D-Versorgung und gesundheitlichen Endpunkten zu erarbeiten, sowie die Notwendigkeit einer Vitamin-D-Supplementation für Mutter und Kind zu überprüfen.

5.1 Vitamin-D-Haushalt

Unter dem Namen Vitamin D werden die Secosteroide Vitamin D₂ und Vitamin D₃ zusammengefasst [77]. Durch seinen biochemischen Aufbau und seine Funktion wird Vitamin D sowohl den Hormonen als auch den fettlöslichen Vitaminen zugeordnet [46].

Der Tagesbedarf an Vitamin D wird zu 80 bis 90 % durch endogene Synthese von Vitamin D₃ (Cholecalciferol) gedeckt [138]. Vitamin D₃ wird auf Basis des letzten über die Cholesterinbiosynthese in der Leber anfallenden Zwischenproduktes 7-Dehydrocholesterin hergestellt. Durch Bindung an das in der Leber synthetisierte Vitamin-D-Bindeprotein wird 7-Dehydrocholesterin in die Haut transportiert. Dort wird das Steroidgerüst durch UVB-Strahlung zu Provitamin D₃ gespalten und isomerisiert aufgrund seiner Thermoinstabilität spontan zu Vitamin D₃ [69].

Außerdem können 10 bis 20 % des Vitamin-D-Bedarfs durch die Nahrung aufgenommen werden. Während Vitamin D₃ in tierischen Lebensmitteln enthalten ist, findet sich Vitamin D₂ (Ergocalciferol) in pflanzlichen Lebensmitteln. Unterschiede zwischen Vitamin D₂ und D₃ bestehen vor allem in der

stärkeren Affinität von Vitamin D3 für das Vitamin-D-Bindeprotein sowie seiner höheren Halbwertszeit im Serum [36]. Insbesondere Fettfische wie Lachs oder Hering, Margarine, Eigelb und Speisepilze sind Quellen von Vitamin D [43]. Tabelle 1 zeigt den Vitamin-D-Gehalt einiger Nahrungsmittel:

Tab. 1: Vitamin-D-Gehalt ausgewählter Lebensmittel [43]

Lebensmittel	Vitamin D (µg/100 g)	Lebensmittel	Vitamin D (µg/100 g)
Hering	7,8–25,00	Rinderleber	1,70
Lachs	16,00	Goudakäse, 45 % F.i.T.	1,30
Hühnereigelb	5,60	Butter	1,20
Makrele	4,00	Kalbsleber	0,33
Hühnerei, gesamt	2,90	Champignons	1,90
Margarine	2,5–7,5	Vollmilch 3,5 % Fett	0,09
Pfifferlinge	2,10		

Abkürzungen: F.i.T. = Fett in Trockenmasse

Vitamin D2 und D3 gelangen gebunden an das Vitamin-D-Bindeprotein in die Leber [77]. Dort folgen sie dem gleichen Aktivierungsprozess: Zunächst erfolgt die Hydroxylierung zu 25-Hydroxy-Vitamin D (25-OH-D), welches durch das Vitamin-D-Bindeprotein zur Niere transportiert wird. In der Niere wird 25-OH-D zu 1,25-Dihydroxy-Vitamin D (1,25-OH-D), der hormonell aktiven Form von Vitamin D, hydroxyliert [66,72]. Das aktive Vitamin D hat die Funktion der Calcium- und Phosphatabsorption im Darm, der Calcium- und Phosphatreabsorption in der Niere sowie der Calcium- und Phosphatresorption aus dem Knochen. Damit soll die Konzentration an Calcium und Phosphat im Blut konstant gehalten werden [184]. Fördernd auf die Bildung von 1,25-OH-D wirken Parathormon und erniedrigte Konzentrationen von Phosphat. Gehemmt wird die 1,25-OH-D Synthese durch erhöhte 1,25-OH-D-Konzentrationen, Calcium sowie durch den Fibroblast Growth Factor 23 [66].

Zusätzlich können extrarenale 1- α -Hydroxylasen 1,25-OH-D abhängig von 25-OH-D synthetisieren. Extrarenale 1- α -Hydroxylasen finden sich beispielsweise in Keratinozyten, im Darm, in Osteoblasten und in Trophoblastzellen. Außerdem wurde der Vitamin-D-Rezeptor (VDR) in einer Vielzahl von Organen und Geweben wie Herz, Pankreas und Gehirn nachgewiesen [107]. Daher könnte eine geringe Vitamin-D-Versorgung mit einer Erkrankung dieser Organe und Gewebe in Zusammenhang stehen. Um die Vitamin-D-Versorgung bei geringer Sonneneinstrahlung zu sichern, erfolgt die Speicherung in Form von 25-OH-D in Fett- und Muskelzellen sowie zum kleinen Teil in der Leber [43]. Überschüssiges 1,25-OH-D wird in der Niere zu 24,25-OH-D umgewandelt und als Calcitroinsäure mit der Galle ausgeschieden [49]. Abbildung 1 fasst die Vitamin-D-Synthese anhand von Vitamin D3 zusammen.

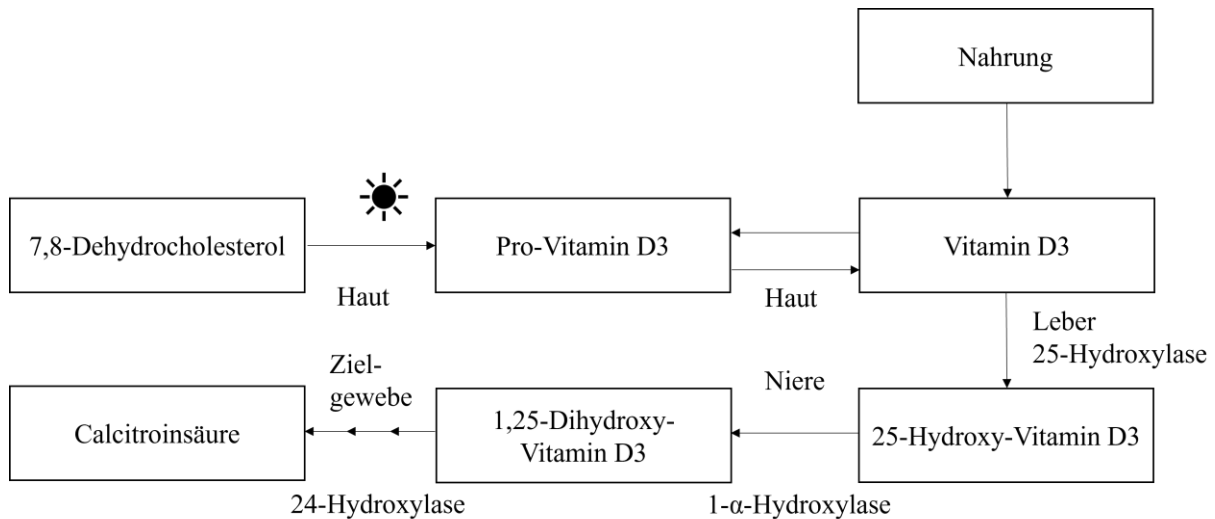


Abb. 1: Vitamin-D-Biosynthese und -Abbau

Inhalt in Anlehnung an [46]

5.2 Vitamin-D-Haushalt während der Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft werden physiologische Prozesse des Körpers zur optimalen Entwicklung und Versorgung von Mutter und Kind angepasst. Die 25-OH-D-Produktion der Mutter bleibt während der Schwangerschaft unverändert. Durch in der Schwangerschaft erhöhtes Vitamin-D-Bindeprotein wird 25-OH-D jedoch in größeren Mengen zur mütterlichen Niere befördert und in 1,25-OH-D umgewandelt. Hieraus resultiert ab dem Ende des ersten Trimesters ein Anstieg des mütterlichen 1,25-OH-D-Spiegels. Die Besonderheit des Vitamin-D-Haushalts während der Schwangerschaft besteht in seiner Unabhängigkeit von Calcium-Haushalt und Parathormon-Konzentration, da ein derart hoher Anstieg an 1,25-OH-D bei nicht schwangeren Frauen zu toxischer Hyperkalzämie führen würde [76]. Studien zeigten, dass die vermehrte Umwandlung von 25-OH-D zu 1,25-OH-D bei der Mutter erst ab einem 25-OH-D-Spiegel von 100 nmol/l optimal ablaufen kann [75]. Eine erhöhte Vitamin-D-Einnahme für Schwangere wird aufgrund fehlender Studien jedoch derzeit nicht empfohlen [59].

Die Versorgung des Fötus mit mütterlichem 25-OH-D erfolgt durch die Plazenta (siehe Abb. 2). Die fetale Niere wandelt das mütterliche 25-OH-D in 1,25-OH-D um [76,146]. Hierbei korrelieren der mütterliche und der fetale 25-OH-D-Spiegel stark. Der fetale 25-OH-D-Spiegel bleibt aufgrund der Mitversorgung durch die Mutter jedoch stets niedriger als der mütterliche [13]. Die bereits so früh ausgereifte renale 1,25-Hydroxylase Funktion des Fötus lässt eine Bedeutung von aktivem Vitamin D für dessen Entwicklung vermuten. Ob dies gleichzeitig bedeutet, dass eine umso höhere Vitamin-D-Versorgung auch umso förderlichere gesundheitliche Effekte hat, ist nicht ausreichend untersucht.

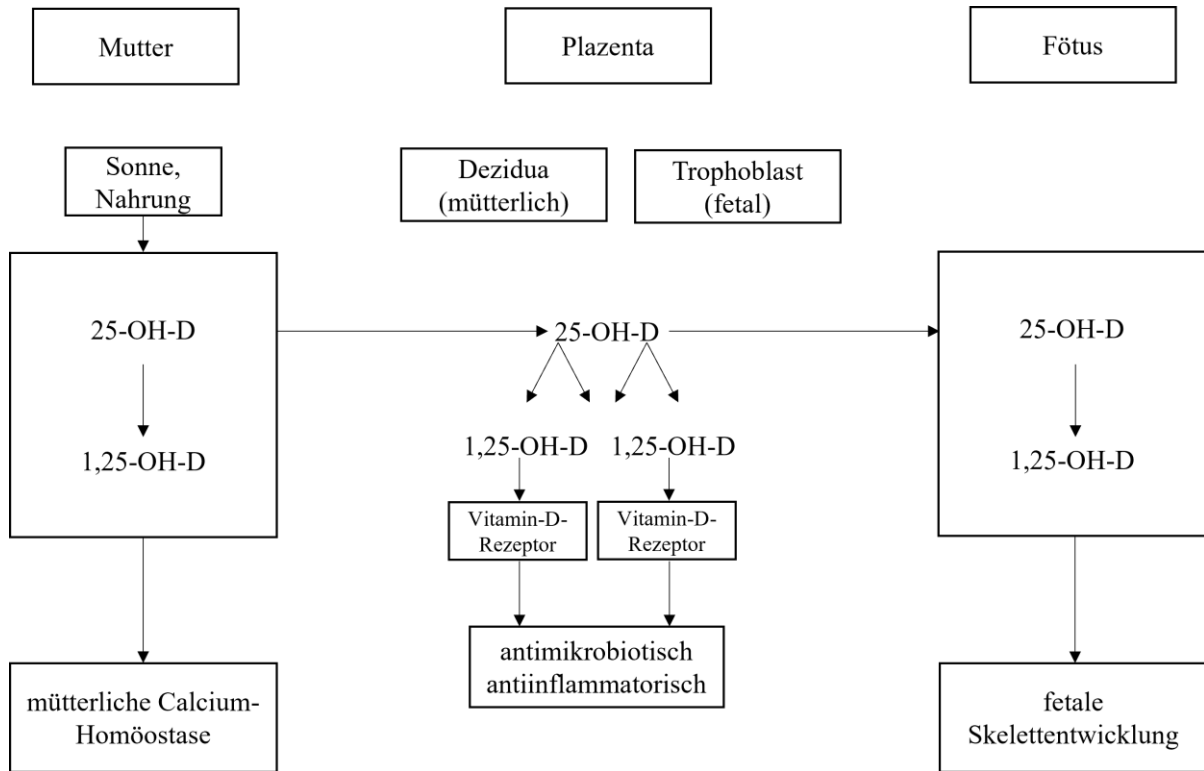


Abb. 2: Mütterlich-fetaler Vitamin-D-Austausch über die Plazenta während der Schwangerschaft
Inhalt in Anlehnung an [101]

Während der Schwangerschaft exprimiert die Plazenta den VDR und besitzt eine 1- α -Hydroxylase Aktivität zur 1,25-OH-D-Synthese [153]. 1,25-OH-D fördert die deziduale Differenzierung und moduliert natürliche Killerzellen, deziduale dendritische Zellen, Makrophagen und T-Zellen [63]. Die Modulation von Immunzellen durch 1,25-OH-D soll Abstoßungsreaktionen der Mutter verhindern und die Implantation fördern [60,153]. Zusätzlich beeinflusst 1,25-OH-D die Genexpression bestimmter Gene, die für die Empfänglichkeit des Uterus und für die Entwicklung des Endometriums benötigt werden [41,45]. Durch das Zusammenspiel von Vitamin D und Immunsystem könnte eine nicht ausreichende Vitamin-D-Versorgung Schwangerschaftskomplikationen begünstigen. Außerdem lässt die Interaktion mit Immunzellen einen förderlichen Effekt von Vitamin D auf das sich in der Schwangerschaft entwickelnde kindliche Immunsystem vermuten. Studien zur Untersuchung dieses Zusammenhangs zeigten jedoch widersprüchliche Ergebnisse (siehe Kapitel 5.5.2).

Auch während der Stillzeit wird das Kind durch die Mutter mit Vitamin D versorgt. Der 25-OH-D-Gehalt der Muttermilch beträgt hierbei etwa 20 % der 25-OH-D-Konzentration im mütterlichen Blut [135]. Studien zeigten, dass ausschließlich durch Muttermilch ernährte Kinder häufig einen zu niedrigen Vitamin-D-Spiegel besitzen [165]. Dementsprechend könnte während der Stillzeit ein höherer Vitamin-D-Bedarf bestehen als während der Schwangerschaft. Jedoch ist eine Aufnahme von ungefähr 6400 IE Vitamin D pro Tag notwendig, um den Vitamin-D-Gehalt der Muttermilch zu steigern [164].

Derzeit wird eine Aufnahme von über 800 IE Vitamin D pro Tag aufgrund fehlender Evidenz nicht empfohlen (siehe Kapitel 5.4). Allerdings sind auch die Folgen einer geringen Vitamin-D-Versorgung für Mutter und Kind nicht ausreichend evaluiert. Sollte ein Mehrbedarf an Vitamin D während der Stillzeit bestehen, ist außerdem fraglich, ob es ausreichend wäre, ausschließlich Mutter oder Kind zu supplementieren.

5.3 Bestimmung des Vitamin-D-Status

Sowohl über Vitamin-D-Referenzwerte als auch über die Klassifizierung des Vitamin-D-Status besteht kein Konsens. Zur repräsentativen Bestimmung des Vitamin-D-Spiegels wird vornehmlich die 25-OH-D-Konzentration im Plasma oder Serum herangezogen [49]. Begründet wird dies mit der längeren Halbwertszeit und der höheren Stabilität von 25-OH-D gegenüber 1,25-OH-D im menschlichen Körper (siehe Tab. 2) [72].

Tab. 2: Vitamin-D-Biomarker im Blut

Marker	Halbwertszeit	Stabilität	Regulation der Synthese	Veränderung in der Schwangerschaft
25-OH-D	13–15 Tage	hoch	nicht reguliert	unverändert
1,25-OH-D	4–6 Stunden	niedrig	durch Ca ²⁺ , P, PTH	starker Anstieg

Abkürzungen: Ca²⁺ = Calcium; P = Phosphat; PTH = Parathormon

Inhalt in Anlehnung an [72]

Auch die labortechnischen Verfahren zur Bestimmung des Vitamin-D-Spiegels sind nicht standardisiert. Es werden sowohl immunologische als auch massenspektrometrische und chromatographische Verfahren zur Diagnostik von Vitamin D verwendet (siehe Tab. 3) [106]. Die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit Detektion durch Massenspektrometrie gilt als Goldstandard der Vitamin-D-Bestimmung [53]. Vitamin D wird jedoch vorwiegend mittels Immunassays gemessen, da diese eine bessere Verfügbarkeit als massenspektrometrische und chromatographische Methoden besitzen. Immunologische Verfahren zeigen allerdings oftmals zu hohe oder zu niedrige Vitamin-D-Werte an und können nicht zwischen Vitamin D2 und D3 unterscheiden [53,58]. Angaben zu Prävalenz und Auswirkungen eines Vitamin-D-Mangels können daher bei Messungen durch Immunassays durch falsch hohe oder niedrige Werte verzerrt sein.

Tab. 3: Vor- und Nachteile labortechnischer Vitamin-D-Bestimmungsmethoden

Verfahren	Art	Vorteile	Nachteile
Immuno- logisch	CLIA ELISA RIA	-günstig -einfache Handhabung	-wenig sensitiv und spezifisch -Schwierigkeit der Bestimmung passender Antikörper -keine Unterscheidung zwischen Vitamin D2 und D3
Massen- spektro- metrisch/ Chromato- graphisch	HPLC LC-MS/MS	-hoch sensitiv und spezifisch -hoher dynamischer Mess- bereich -Unterscheidung zwischen Vitamin D2 und D3	-teuer -aufwendige Handhabung

Abkürzungen: CLIA = Chemilumineszenz Assay; ELISA = Enzyme-linked Immunosorbent Assay; HPLC = Hochleistungsflüssigkeitschromatographie; LC-MS/MS = Flüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie; RIA = Radioimmunoassay

Inhalt in Anlehnung an [48,53]

Außerdem wird der Vitamin-D-Status maßgeblich durch individuelle Faktoren beeinflusst (siehe Abb. 3, kein Anspruch auf Vollständigkeit). Durch die Physiologie des Vitamin-D-Haushalts erklärt sich die Abhängigkeit des Vitamin-D-Spiegels von der Nierenfunktion (siehe Kapitel 5.1). Zusätzlich wird der Vitamin-D-Spiegel aufgrund der Aktivierung der Vitamin-D-Vorstufe durch UVB-Licht von Sonnenlichteinstrahlung und örtlichen Verhältnissen (z. B. Höhenmeter) bestimmt [70]. Weiterhin produziert eine weniger pigmentierte Haut eine größere Menge an Provitamin D3 als eine hoch pigmentierte [64].

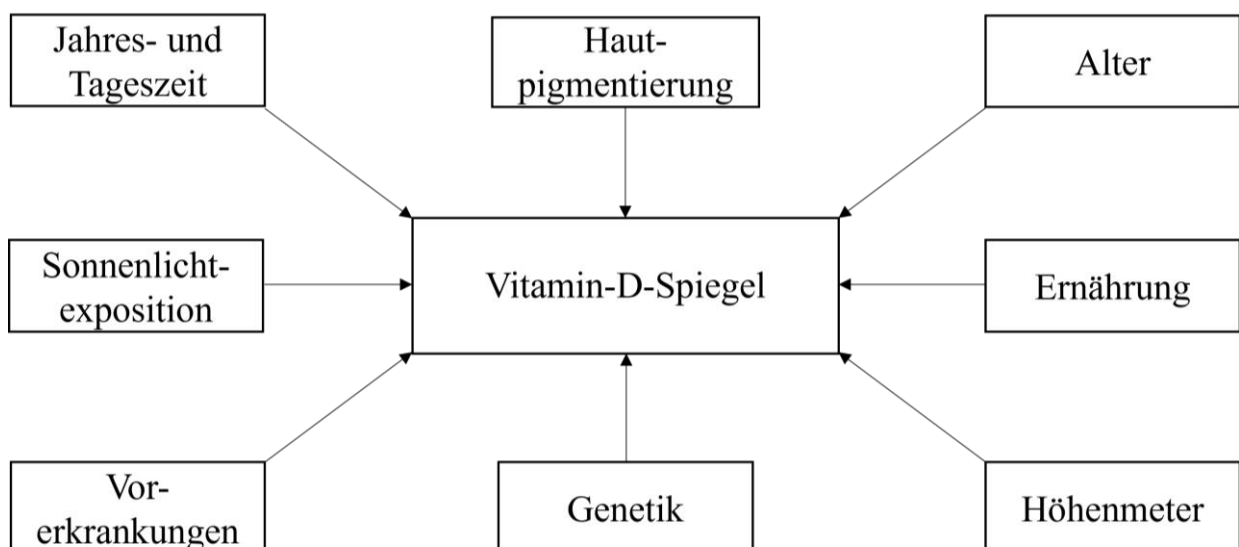


Abb. 3: Individuelle Einflussfaktoren auf den Vitamin-D-Spiegel (kein Anspruch auf Vollständigkeit)

Inhalt in Anlehnung an [8,64,70,71,184]

Zusätzlich zeigen sich bevölkerungsspezifische Unterschiede durch Polymorphismen des Vitamin-D-Bindeproteins, welche dessen Affinität für Vitamin D beeinflussen [8]. Durch die unterschiedlichen Faktoren mit Wirkung auf den Vitamin-D-Haushalt könnte sich der Vitamin-D-Status zweier Individuen trotz gleicher Aufnahme unterscheiden. Dementsprechend weisen Ergebnisse einzelner Studien ein hohes Potenzial für Verzerrung auf.

5.4 Vitamin-D-Referenzwerte und -Aufnahmeempfehlungen

Derzeit besteht weder ein durch Fachgesellschaften allgemein festgelegter Vitamin-D-Referenzwert noch eine einheitlich empfohlene Aufnahmemenge. Das nordamerikanische Institute of Medicine (IOM), die Europäische Lebensmittelbehörde (EFSA) und die D-A-CH (Deutsche, Österreichische und Schweizer Gesellschaft für Ernährung) empfehlen einen 25-OH-D Spiegel von mindestens 50 nmol/l für alle Altersgruppen (siehe Tab. 4). Die Empfehlung von 50 nmol/l 25-OH-D orientiert sich hierbei an muskuloskelettalen Endpunkten [49,59,84]. Ob der 25-OH-D-Spiegel auch als Marker für weitere gesundheitliche Endpunkte genutzt werden kann, ist derzeit nicht geklärt. Auch die zum Erreichen von 50 nmol/l 25-OH-D empfohlene Aufnahmemenge je nach Fachgesellschaft stimmt nicht vollständig überein. Zusätzlich wurde auch in Bezug auf Vitamin D und osteologische Endpunkte eine hohe interindividuelle Variabilität gefunden [68].

Tab. 4: Vitamin-D-Referenzwerte und -Aufnahmeempfehlungen nach Fachgesellschaft

Fachgesellschaft	Land/ Kontinent	Alter (Jahre)	25-OH-D (nmol/l)	Zufuhr (IE/Tag)
IOM [84]	USA, Kanada	< 1	> 50	400
		1-70		600
		> 70		800
D-A-CH [59]	Deutschland Österreich Schweiz	< 1	> 50	400
		> 1		800
EFSA [49]	Europa	7 Monate – < 1	> 50	400
		> 1		600
Endocrine Society [73]	USA	0–1	> 75	400
		1–70		600
		> 70		800

Anmerkung: Die Angaben beziehen sich auf Vitamin-D-Aufnahmeempfehlungen ohne endogene Vitamin-D-Synthese.

Weiterhin definieren nicht alle Fachgesellschaften einen 25-OH-D-Spiegel von 50 nmol/l als ausreichend. Beispielsweise empfiehlt die internationale Fachgesellschaft Endocrine Society im Gegensatz zu IOM, EFSA und D-A-CH einen 25-OH-D-Spiegel von mindestens 75 nmol/l für alle Altersgruppen [73]. Der Referenzwert von 75 nmol/l 25-OH-D basiert auf einer bei diesem Vitamin-D-Spiegel minimalen Parathormon-Sekretion bei maximaler Calcium-Absorption [71]. Die Debatte darum, welcher Endpunkt eine adäquate Vitamin-D-Versorgung widerspiegelt und ab welcher Höhe diese gewährleistet wird, ist fortlaufend. Auffällig ist, dass keine der Fachgesellschaften den 25-OH-D Referenzwert für Schwangere oder Stillende anpasst. Durch die Mitversorgung des Fötus mit 25-OH-D, dem möglicherweise während der Schwangerschaft erhöhten 25-OH-D-Schwellenwert zur optimalen Umwandlung in 1,25-OH-D sowie dem geringen Vitamin-D-Gehalt der Muttermilch (siehe Kapitel 5.3), könnte eine gleichbleibende Vitamin-D-Aufnahme wie vor der Schwangerschaft für eine gesunde Entwicklung von Mutter und Kind nicht mehr ausreichen.

5.5 Vitamin-D-Versorgung

Die Prävalenz von Vitamin-D-Insuffizienz ist hoch. In Deutschland erreicht über 50 % der Bevölkerung keinen nach der Mehrzahl derzeitiger Empfehlungen ausreichenden Vitamin-D-Status von mindestens 50 nmol/l 25-OH-D [138]. Insbesondere Schwangere und Kinder stellen Risikogruppen eines Vitamin-D-Mangels dar [74,163].

5.5.1 Vitamin-D-Versorgung während der Schwangerschaft

Laut einer Studie sind 54 % aller Schwangeren nicht ausreichend mit Vitamin D versorgt [149]. Insbesondere in Ländern wie China und Indien, dem Mittleren Osten, Zentral- und Südamerika sowie Afrika ist ein Vitamin-D-Mangel bei schwangeren Frauen zu beobachten [74]. In Studien konnte ein niedriges Vitamin D während der Schwangerschaft mit einer Vielzahl von Erkrankungen assoziiert werden.

So bestehen Hinweise, dass Präeklampsie als Folge eines niedrigen Vitamin-D-Spiegels auftreten könnte [24]. Mit einer Prävalenz von 5 % ist Präeklampsie eine der häufigsten schwerwiegenden Erkrankungen in der Schwangerschaft und kann bis zum Tod der Mutter führen [1]. Da die Entbindung derzeit die einzige kausale Therapiemöglichkeit darstellt [126], ist die Ursachenforschung von zentraler Bedeutung. Immunologische Faktoren mit Einfluss auf die Entwicklung der Plazenta mit nachfolgender Ischämie und Inflammation werden als Auslöser für Präeklampsie vermutet [126]. Durch die Wirkung von Vitamin D auf Immunsystem und Plazenta scheint ein Zusammenhang zwischen einer niedrigen Vitamin-D-Versorgung der Mutter und Präeklampsie möglich. Auffällig ist jedoch, dass bekannte Risikofaktoren für Präeklampsie wie Übergewicht, chronische Hypertonie, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankungen und hohes mütterliches Alter sich zum Teil mit Risikofaktoren für

Vitamin-D-Mangel überschneiden [71,140]. Daher muss eine Kausalitätsbeziehung von niedrigem Vitamin D und Präeklampsie hinterfragt werden.

Auch ein Zusammenhang von niedrigem Vitamin D und Gestationsdiabetes wird diskutiert. Folgen von Gestationsdiabetes stellen beispielsweise neonatale Infektionen [99], Übergewichtigkeit und Diabetes Typ 1 des Kindes [42] sowie Diabetes Typ 2 und kardiovaskuläre Erkrankungen der Mutter dar [34,183]. Dementsprechend sorgt die Erkrankung an Gestationsdiabetes nicht nur für eine persönliche, sondern auch für eine für das Gesundheitswesen kostenintensive Belastung. So belaufen sich die Ausgaben der medizinischen Versorgung für Diabetiker:innen insbesondere durch Folgeerkrankungen innerhalb von zehn Jahren ungefähr auf das Doppelte der Ausgaben für Nicht-Diabetiker:innen [91]. Zusätzlich verursachen Herz-Kreislauf-Erkrankungen laut Statistischem Bundesamt jährlich die höchsten Kosten für das deutsche Gesundheitssystem [157]. Allerdings bestehen sowohl Hinweise für einen Zusammenhang von Vitamin-D-Supplementation und Gestationsdiabetes [130] wie auch für keine Relation beider Parameter [129].

Des Weiteren zeigten Studien eine signifikante Assoziation von niedrigem Vitamin-D-Status und Depressionen [12]. Daher wird auch ein Zusammenhang mit ante- und postpartalen Depressionen vermutet. Etwa 12 von 100 Frauen entwickeln während und 9 von 100 Frauen nach der Schwangerschaft eine Depression. Hierbei ist der stärkste Faktor für eine antepartale Depression eine Major Depression in der Vorgeschichte [139]. Als Folge der antepartalen Depression sind sowohl die Alltagsbewältigung der Mutter als auch der Aufbau einer Mutter-Kind-Bindung erschwert [17]. Zusätzlich kann eine antepartale Depression neben Risikofaktoren wie geringem Selbstbewusstsein, fehlender sozialer Unterstützung, schlechtem sozioökonomischem Status sowie ungewollter Schwangerschaft zusätzlich die Entstehung einer postpartalen Depression begünstigen [19]. Studien zeigten, dass auch eine Vitamin-D-Insuffizienz der Mutter einen Risikofaktor für eine postpartale Depression darstellen könnte [4]. Folgen einer unbehandelten postpartalen Depression können psychopathologische Auffälligkeiten des Kindes bereits ab dem dritten Lebensjahr darstellen [39]. Dennoch sind die Therapiemöglichkeiten von ante- und postpartalen Depressionen begrenzt und die Gabe von Antidepressiva birgt zum Teil das Risiko hoher Nebenwirkungen [20]. Sollte ein Kausalzusammenhang von niedrigem Vitamin D und ante- und postpartalen Depressionen bestehen, könnte die Sicherstellung einer ausreichenden Vitamin-D-Versorgung einen Ansatz in der Prävention und Behandlung mütterlicher Depressionen darstellen.

5.5.2 Vitamin-D-Versorgung im Kindesalter

Vitamin-D-Insuffizienz im Kindesalter stellt eine weltweite Herausforderung dar [74]. Nur 45 bis 76 % der deutschen Kinder und Jugendlichen im Alter von einem bis siebzehn Jahren zeigen einen derzeit empfohlenen Vitamin-D-Spiegel von 50 nmol/l 25-OH-D oder mehr [95]. Zusätzlich konnte in der Dortmund Nutritional and Anthropometrical Longitudinally Designed (DONALD) Study für 80 % aller unter Zwölfjährigen eine unterhalb der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung liegende

Vitamin-D-Zufuhr festgestellt werden [88]. Außerdem zählen vor allem ausschließlich gestillte Kinder zur Risikogruppe eines Vitamin-D-Mangels, da sie einzig durch den geringen in der Muttermilch enthaltenen Anteil mit Vitamin D versorgt werden [162]. Sollten sich klinische Auswirkungen einer niedrigen Vitamin-D-Versorgung bestätigen, muss eine Anpassung der aktuell in Deutschland durchgeführten Vitamin-D-Supplementation von 400 IE einzig für Kinder ab der ersten Lebenswoche bis zum Ende des ersten sowie im Winter des zweiten Lebensjahres diskutiert werden [44].

Weiterhin könnte sich durch die Korrelation von mütterlichem und kindlichem Vitamin D während der Schwangerschaft (siehe Kapitel 5.2) eine niedrige mütterliche Vitamin-D-Versorgung auch auf das Kind auswirken. Vielfach diskutiert wird hierbei ein Einfluss von mütterlichem Vitamin D auf die Entwicklungsparameter des Kindes. Während eine Studie einen inversen Zusammenhang von mütterlicher Vitamin-D-Supplementation und Small-for-Gestational-Age-Kindern (SGA) zeigte [23], stellte eine weitere Studie keinen Zusammenhang einer Vitamin-D-Supplementeinnahme und dem Größenwachstum von Kindern unter fünf Jahren fest [81]. Da SGA-Kinder ein erhöhtes Risiko für ein verzögertes Wachstum und kardiovaskuläre Erkrankungen besitzen [123,174], kommt der Untersuchung eines Zusammenhanges mit Vitamin D präventivmedizinische Bedeutung zu.

Zusätzlich zeigte sich eine Assoziation von niedrigem Vitamin-D-Status der Mutter mit einem geringeren Gestationsalter [9]. Ein Zusammenhang von Vitamin-D-Supplementation und Gestationsalter konnte hingegen nicht erfasst werden [160]. Aufgrund der unterschiedlichen Herangehensweise der Studien kann derzeit keine endgültige Aussage zum Zusammenhang von Vitamin D und kindlichen Entwicklungsparametern getroffen werden.

Weiterhin stellen atopische Erkrankungen eine der häufigsten chronischen Krankheiten bei Heranwachsenden dar. Dementsprechend kommt ihnen nicht nur gesundheitliche, sondern auch sozioökonomische Bedeutung zu [37]. Da Vitamin D regulatorisch auf das Immunsystem wirkt [52], könnte eine Minderversorgung mit einem erhöhten Risiko für Atopie sowie Autoimmun- und Infektionskrankheiten in Zusammenhang stehen. Eine Metaanalyse konnte im Hinblick auf Asthma, atopische Ekzeme und aeroallergene Sensitivierung keine Assoziation mit pränatalem Vitamin-D-Status feststellen, dafür hingegen einen Zusammenhang mit Infektionen des Respirationstraktes [128]. Eine weitere Metaanalyse erfasste einen inversen Zusammenhang von einem hohen mütterlichen oder kindlichen Vitamin-D-Spiegel und allergischer Rhinitis bei Kindern [90]. Insgesamt zeigt sich vor allem bedingt durch unterschiedliche Outcome- und Diagnosekriterien keine eindeutige Evidenz zu Vitamin D und Erkrankungen des kindlichen Immunsystems.

5.6 Vitamin-D-Supplementation und -Intoxikation

Aufgrund der Assoziation von niedrigem Vitamin D mit einer Vielzahl gesundheitlicher Risiken für Mutter und Kind ist fraglich, ob eine präventive Vitamin-D-Supplementeinnahme notwendig ist oder sogar schädlich sein könnte. Bei Intoxikation durch Vitamin-D-Überdosierung über eine erhöhte orale Zufuhr treten Hyperkalzämie, Hyperkalzurie und Hyperphosphatämie auf [28,72,87]. Chronische Hyperkalzämie kann klinisch zu Müdigkeit, Muskelschwäche, Tachykardie und Arrhythmie, gastrointestinalen Beschwerden, Gewichtsverlust sowie Gefäß- und Organverkalkungen führen [62]. Fachgesellschaften sind sich einig, dass die Gefahr einer Vitamin-D-Intoxikation niedrig sei und erst bei exzessiver Überdosierung (über 10 000 IE pro Tag) auftrete [50,73,84]. Die Evidenz basiert jedoch auf einer geringen Studienzahl. Zusätzlich sind die Follow-Up-Zeiträume von Interventionsstudien zu Vitamin-D-Supplementation meist nicht ausreichend, um langfristige Wirkungen zu evaluieren.

5.7 Zielsetzung

Derzeit stimmen Empfehlungen offizieller Fachgesellschaften zu Vitamin-D-Referenzwerten nicht vollständig überein und Zusammenhänge mit gesundheitlichen Risiken für Mutter und Kind konnten nicht abschließend belegt werden. Aufgrund der nicht eindeutigen Studienlage sollte anhand folgender Fragestellungen erarbeitet werden, ob ein Zusammenhang zwischen mütterlichem und kindlichem Vitamin D (Status/Aufnahme/Supplementation) und gesundheitlichen Folgen besteht:

1. Gibt es einen Zusammenhang zwischen mütterlicher Vitamin-D-Versorgung während der Schwangerschaft oder Stillzeit und ihrem Erkrankungsrisiko an Präeklampsie/Schwangerschaftshypertonie, Gestationsdiabetes oder einer Depression während und nach der Schwangerschaft?
2. Gibt es einen Zusammenhang zwischen mütterlicher Vitamin-D-Versorgung während der Schwangerschaft oder Stillzeit und Gestationsalter, Geburtsgröße, Geburtsgewicht, Wachstumsmarkern, Knochenentwicklung sowie dem Erkrankungsrisiko des Kindes an Asthma, infektiösen respiratorischen Erkrankungen oder einer Fehlfunktion des Immunsystems während der Schwangerschaft und in den ersten durchschnittlich sieben Lebensjahren?
3. Gibt es einen Zusammenhang zwischen kindlicher Vitamin-D-Versorgung während der Schwangerschaft oder Stillzeit und Gestationsalter, Geburtsgröße, Geburtsgewicht, Wachstumsmarkern, Knochenentwicklung sowie dem Erkrankungsrisiko des Kindes an Asthma, infektiösen respiratorischen Erkrankungen und einer Fehlfunktion des Immunsystems (Allergien, Ekzeme, Infektanfälligkeit) während der Schwangerschaft und in den ersten durchschnittlich sieben Lebensjahren?

Ziel war es, in Form eines Health Technology Assessments (HTA) anhand bereits durchgeführter Metaanalysen den derzeitigen Forschungsstand zu erarbeiten und für nicht ausreichend evaluierte Zusammenhänge neue Metaanalysen durchzuführen. Unter der Verwendung neuer Metaanalysen sollte eine Empfehlung ausgesprochen werden, ob es sinnvoll ist, während der Schwangerschaft, Stillzeit oder Kindheit Vitamin D zu supplementieren oder Serum- bzw. Plasma-Zielwerte zu erreichen.

6 Methodik

Das vorliegende HTA wurde anhand eines zuvor festgelegten Studienprotokolls erstellt. Die Untersuchung der Forschungsfragen erfolgte durch einen systematischen Review. Zeigte der systematische Review keine weitgehend übereinstimmende Evidenz, wurden neue Metaanalysen durchgeführt. Mithilfe der gepoolten Effektgrößen der Metaanalysen wurden die derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnisse erneut bewertet.

6.1 Quellen und Suchstrategie

Die Recherche nach geeigneter Literatur erfolgte anhand von zuvor definierten Suchkriterien und Suchbegriffen (siehe Anhang 1). Die Suchbegriffe wurden in die Online-Datenbank „PubMed“ eingegeben und die Ergebnisse dokumentiert. Berücksichtigt wurden ausschließlich zwischen dem 01.01.2000 und dem 28.08.2019 veröffentlichte Artikel in englischer Sprache. Von den geeigneten Publikationen wurden Titel, Autor, Abstract und PubMed-Studiennummer erfasst und darauffolgend Duplikate entfernt. Für die anschließend durchgeführte Volltextsuche in den Online-Archiven medizinischer Fachzeitschriften wurde der Institutional-Access-Zugang der Universitäts- und Landesbibliothek des Saarlandes genutzt. War der Volltext nicht verfügbar, folgte die Kontakthanfrage per E-Mail an den Erst- oder angegebenen Korrespondenz-Autor mit Bitte um die Bereitstellung des benötigten Artikels. War nach einem Monat keine Antwort des Autors eingetroffen, wurde dies vermerkt und die Studie abgeschlossen.

6.2 Studienauswahl

Die für das HTA geeigneten Einzelstudien wurden wie folgt ausgewählt: Anhand zuvor definierter Kriterien wurden Titel und Abstracts der Publikationen gescreent (siehe Tab. 5). Alle Studien mit Nachweis mindestens eines Ausschlusskriteriums wurden ausgeschlossen. Bei Unklarheiten erfolgte das Screening der Volltexte der Abstracts zur Beurteilung von Ein- oder Ausschluss.

Anschließend wurden die im Suchprozess identifizierten Metaanalysen mittels einer standardisierten Datentabelle in Excel erarbeitet. Die Bewertung bereits existierender Metaanalysen diente zur Herausarbeitung gesundheitlicher Endpunkte, deren Zusammenhang mit Vitamin D derzeit fraglich ist. Diese gesundheitlichen Endpunkte wurden für eine neue Metaanalyse qualifiziert. Alle für neue Metaanalysen als potenziell relevant eingestuften Volltexte wurden auf Ein- oder Ausschluss geprüft. Der Ausschluss einer Studie in der Volltextphase wurde begründet und dokumentiert (siehe Anhang 2). Zwei unabhängige Reviewer (Anja Werken und Prof. Dr. rer. med. Rima Obeid) diskutierten die Studienauswahl bei regelmäßigen Treffen.

Tab. 5: Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Metaanalysen

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Publikationszeitraum: 01.01.2000 bis 28.08.2019 • Studienpopulation: Mutter-Kind-Paare, Frauen (Schwangere oder Stillende, mit oder ohne Kinder), Feten, Neugeborene, Säuglinge, Kinder bis zum Alter von sieben Jahren (basierend auf der Annahme, dass Umweltfaktoren vor Schuleintritt annähernd vergleichbar sind sowie, dass Outcomes sowohl zeitlich in Bezug zu Vitamin D gesetzt als auch klinisch erfasst werden können) • Exposition: Daten über Vitamin-D-Spiegel im Blut, Aufnahme oder Supplementation von Vitamin D • Studiendesign: Metaanalysen, randomisierte und nicht randomisierte Studien, Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien, Querschnittsstudien
Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Studiendesign: Fallstudien ohne Kontrolle, Fallserien aus Krankenhausakten oder Arztpraxen, Übersichtsartikel ohne systematische Suche und Metaanalyse, Tierversuche und in vitro Modelle, Outcome nicht innerhalb der ersten sieben Lebensjahre erfasst, Reviews, Consensus, Opinion Paper, Gesellschaftsempfehlungen, Richtlinien ohne systematische Suche/Metaanalyse/Literaturrecherche, Systematic Reviews ohne Metaanalyse • Outcomes: Motorische Entwicklung des Kindes, Inselzellautoantikörper, Typ 1 Diabetes beim Kind, Hypokalzämie, Erkrankungen der Nebenschilddrüse, Kinder mit ererbten Erkrankungen, chromosomale Defekte, Autismus beim Kind, Osteoporose der Mutter, Wirbelsäulenfrakturen durch Schwangerschaft, Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems des Kindes, Anämie, Hb-Status des Kindes, Krebs, Kawasaki Krankheit, Multiple Sklerose, Depression beim Kind, Essstörungen beim Kind, Adipositas des Neugeborenen, Hyperbilirubinämie des Neugeborenen, Entwicklung des Kindes bei künstlicher Befruchtung, Hospitalisierung des Neugeborenen auf der Intensivstation, Hypoglykämie des Neugeborenen, Gelbsucht beim Kind, Frühreife beim Kind, Schulterdystokie beim Kind, Knochen und Metabolismus im späteren Verlauf bei Müttern mit Gestationsdiabetes, Notwendigkeit des Kaiserschnitts, intrahepatische Cholestase während Schwangerschaft, IQ des Kindes, Hyperglykämie der Schwangeren, Rheumatoide Arthritis, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Systemischer Lupus erythematodes, Blutdruck des Kindes, Karies beim Kind, Lungenfunktion beim Kind, Tetanie, Respiratory Distress Syndrome, Asphyxie bei Geburt, Zöliakie, Fertilität der Frau, Infektionen der Harnwege, Sepsis, Bronchopulmonale Dysplasie, Retinopathie, Mortalität des Kindes bei Geburt, Rachitis beim Kind, Aufenthalte des Kindes auf der Intensivstation, Outcome der Knochen bei der Mutter, Lungenfunktionstests des Kindes, Osteochondrosis dissecans beim Kind, Muskelentwicklung des Kindes

6.3 Datenextraktion

Die im Volltextscreening ausgewählten Publikationen wurden mithilfe einer standardisierten Excel-Tabelle erarbeitet. Die Datenextraktion der Metaanalysen umfasste folgende Studieninhalte: Zugeordnete interne Studiennummer sowie PMID-Nummer, Titel und Erstautor, Jahr der Veröffentlichung, Studiendesign, zur Suche genutzte Datenbanken, Anzahl der Studien nach der ersten Suche (ohne Duplikate), Anzahl der in der Metaanalyse eingeschlossenen Studien, eingeschlossene

Studientypen, Expositionsparameter, primäres Outcome sowie sekundäre Outcomes, Einschluss-/Ausschlusskriterien, Form und Ergebnis der angegebenen Effektgröße, Verwendung von Random oder Fixed Model, Test für Heterogenität sowie dessen Ergebnis, Test für Publikationsverzerrung sowie dessen Ergebnis, untersuchte Subgruppen sowie Gesamteffektgrößen der Subgruppen, Tool zur Bewertung der Studienqualität und Anzahl der Studien in den Qualitätsgruppen, Bewertung von Verzerrungsrisiken, Sensitivitätsanalysen, Schlussfolgerungen der Autoren sowie der innerhalb des vorliegenden HTAs genutzte Fragebogen zur Bewertung der Studienqualität und dessen Ergebnis.

Von Kohorten-, Fall-Kontroll-, Querschnitts- und Interventionsstudien wurden nachstehend genannte Daten in die Extraktionstabelle aufgenommen: Zugeordnete interne Studiennummer sowie Studiennummer bei PubMed, Titel und Erstautor, Jahr der Veröffentlichung, Studiendesign, Kontinent/Land der Studiendurchführung, Studiensetting, primäres Outcome für die vorliegende Studie sowie dessen Definition, andere Outcomes der Originalstudien, Anzahl sowie durchschnittliches Alter und wenn vorhanden Besonderheiten der Studienteilnehmer, Definition von Vitamin-D-Grenzwerten, gemessener Vitamin-D-Biomarker sowie Methode und Zeitpunkt der Messung, Einnahme und Art der Erfassung von Vitamin-D-Supplementen oder der Nahrung, primäre Fragestellung der Originalstudie sowie deren Ein- und Ausschlusskriterien, für die vorliegende Studie relevante erfasste Subgruppen, erfasste effektmodifizierende Variablen der Originalstudie, für die aktuelle Studie relevante Ergebnisse, Studienlimitationen, für die vorliegende Studie relevante Schlussfolgerung des Autors sowie Tool und Bewertung der Studienqualität. Zur Berechnung von Effektgrößen wurden außerdem die in den Originalstudien angegebenen Definitionen von „exponiert“ und „nicht exponiert“ extrahiert und darauf basierend 4-Felder-Tabellen erstellt. Die 4-Felder-Tabellen umfassten folgende Parameter: exponiert, positiv für Outcome; exponiert, negativ für Outcome; nicht exponiert, positiv für Outcome; nicht exponiert, negativ für Outcome. War das Erstellen einer 4-Felder-Tabelle aufgrund fehlender Daten der Originalstudie nicht möglich, wurde die dort angegebene nicht adjustierte Effektgröße extrahiert. Bei ausschließlicher Angabe von adjustierten Effektgrößen wurden diese erfasst. Wenn eine Studie mehrere Endpunkte untersuchte, wurde eine entsprechende Anzahl an 4-Felder-Tabellen für die gleiche Studie erstellt. Auch die Datenextraktion erfolgte in kontinuierlicher Absprache der zwei Reviewer.

6.4 Bewertung der Studienqualität

Zur Bewertung der Studienqualität wurde das „Study Quality Assessment Tools“ des National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) für das jeweils entsprechende Studiendesign genutzt [120]. Die Beurteilung der Metaanalysen erfolgte anhand des „Study Quality Assessment Tool for Systematic Reviews and Meta-Analysis“. Für Fall-Kontroll-Studien und kontrollierte Interventionsstudien wurden das „Study Quality Assessment Tool for Case-Control Studies“ und das „Study Quality Assessment Tool for Controlled Intervention Studies“ des NHLBI verwendet. Die Qualitätsbewertung der Kohorten- und Querschnittsstudien erfolgte anhand einer jeweils modifizierten Version des „Study Quality

Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies“ des NHLBI. Die Beurteilung einer Studie als „gut“ erfolgte bei einer Punktzahl von 80 % oder mehr von der im Fragebogen erreichbaren maximalen Punktzahl. Als „moderat“ wurden Studien mit einer Bewertung von 50 % bis 79 % der Maximalpunktzahl bewertet. Alle Studien, die unter 50 % der zu erreichenden Punkte erhielten, galten als qualitativ „schlecht“. Die Studienqualitätsbewertung wurde kontinuierlich zwischen den beiden Reviewern diskutiert.

6.5 Durchführung der Metaanalysen des vorliegenden HTAs

Innerhalb der vorliegenden Studie erfolgte die Durchführung neuer Metaanalysen zum Zusammenhang von Vitamin D mit durch den systematischen Review ausgewählten gesundheitlichen Endpunkten. Eine Metaanalyse kombiniert die Ergebnisse systematisch identifizierter Einzelstudien quantitativ zu einer gemeinsamen Effektgröße, sodass eine hohe Aussagekraft im Hinblick auf eine definierte Fragestellung erreicht wird [116].

6.5.1 Berechnung der Effektgröße

Zur Durchführung der Metaanalysen wurde für jede Einzelstudie eine zugehörige Effektgröße bestimmt. Die Effektgrößen wurden als Odds Ratio (OR) mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Die Berechnung der Effektgrößen für die ausgewählten Outcomes erfolgte anhand von Kontingenztabelle unter Verwendung der Formeln (1) bis (3):

Berechnung OR:

$$OR = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \frac{a}{c} \times \frac{d}{b} = \frac{a}{b} \times \frac{d}{c} \quad (1)$$

Berechnung 95 %-KI:

$$\text{oberes 95 \% -KI-Limit} = e^{\ln(OR) + 1,96 \times SE(\ln(OR))} \quad (2)$$

$$\text{unteres 95 \% -KI-Limit} = e^{\ln(OR) - 1,96 \times SE(\ln(OR))} \quad (3)$$

Abkürzungen: ln = Logarithmus naturalis; SE = Standardfehler

Die errechnete OR wurde anschließend durch die Formel $P = OR/(1+OR)$ als Wahrscheinlichkeit ausgedrückt. Konnte aufgrund unvollständiger Daten keine Kontingenztabelle erstellt werden, wurde die in der Originalstudie angegebene nicht adjustierte Effektgröße oder die für die am wenigsten Variablen adjustierte OR verwendet. Bei ausschließlicher Angabe von Risk Ratio (RR) oder Hazard Ratio (HR) wurden diese Effektgrößen äquivalent zur OR genutzt.

Die Metaanalysen wurden mit dem Comprehensive Meta-Analysis Software Programm (Version 3, ©2006-2020, Biostat, Inc.) durchgeführt. Die Analysen erfolgten im Random Effects Modell, da durch eine nicht standardisierte Durchführung der Einzelstudien von großer Heterogenität ausgegangen werden konnte. Anhand des Cochrans Q-Test wurden die Studien auf Heterogenität geprüft. Bei Vorliegen von Heterogenität wurde diese durch das I^2 -Maß quantifiziert. Zur Einordnung wurden Cut-Off-Werte von unter 25 % für niedrige, 25 bis 50 % für moderate und über 50 % für hohe Heterogenität bestimmt. Die Illustration der Ergebnisse der Metaanalysen erfolgte durch logarithmierte Forest-Plots. Um Publikationsbias zu untersuchen wurde der Regressionstest nach Egger verwendet und als

Funnel-Plot abgebildet. Der Funnel-Plot zeigt die Ergebnisse der Einzelstudien als Standardfehler der logarithmierten OR innerhalb eines Trichterdiagramms. Bei ausgeglichener Publikationslage ist eine symmetrische Verteilung um den Trichter zu erwarten. Bei asymmetrischem Funnel-Plot wurde zur Korrektur von Publikationsverzerrungen ($p < 0,05$) die Trim-and-Fill Methode nach Duval und Tweedie angewandt [47]. Dabei werden anhand eines Vervollständigungsverfahrens zu erwartende Studienergebnisse nicht publizierter Studien eingefügt, um eine von Publikationsbias bereinigte Effektgröße abschätzen zu können.

6.5.2 Hauptanalysen

Die Hauptanalysen umfassten jeweils alle zu einem gemeinsamen Outcome zugehörigen Einzelstudien. Bei mehreren möglichen Einteilungen der Expositionsparameter für eine Kontingenztabelle wurde die niedrigste gegenüber der höchsten Vitamin-D-Blutkonzentration/-Aufnahme oder das am niedrigsten dosierte Vitamin-D-Supplement gegenüber dem am höchsten dosierten verwendet. Fanden Untersuchungen des zu analysierenden Outcomes an mehreren Zeitpunkten statt, wurde für die Hauptanalyse der Zeitpunkt ausgewählt, der am nächsten an der Schwangerschaft oder Geburt lag (z. B. wurde bei Untersuchung von Depressionen eine Woche und ein Jahr nach der Geburt die Untersuchung nach einer Woche verwendet).

6.5.3 Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen

Zur Herausarbeitung möglicher Erklärungen unterschiedlicher Ergebnisse der Einzelstudien wurden Subgruppen identifiziert. Zur Durchführung einer Subgruppenanalyse mussten mindestens drei Studien vorliegen. Die Klassifikation der Subgruppen erfolgte anhand potenzieller Einflussfaktoren auf das Ergebnis, z. B. Follow-Up-Zeitraum.

Durch Sensitivitätsanalysen wurde geprüft, wie die Ergebnisse der Metaanalysen auf Änderungen der Expositionsparameter reagieren. Hierfür erfolgten Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss einzelner Studien. Für weitere Sensitivitätsanalysen wurden Kontingenztabellen zu alternativ zur Hauptanalyse verwendbaren Abstufungen der Vitamin-D-Blutspiegel/-Aufnahme/-Supplement-zusammensetzungen oder zusätzlichen in den Originalstudien erhobenen Daten erstellt. Die folgenden Abstufungen wurden in gemeinsamer Absprache der Reviewer bestimmt: Für Studien mit Blutkonzentration als Expositionsvariable wurde auf Basis der aktuellen Empfehlungen von IOM, EFSA und D-A-CH der Cut-Off-Wert für eine niedrige Vitamin-D-Versorgung auf ≤ 50 nmol/l 25-OH-D festgelegt (siehe Kapitel 5.4). Für Interventionsstudien wurde ein Cut-Off-Wert von ≤ 400 IE Vitamin D pro Tag bestimmt, was derzeit als minimale und ungefährliche Zufuhrempfehlung in jedem Alter gilt (siehe Kapitel 5.4). Auch bei Vitamin-D-Aufnahme durch Nahrung als Expositionsvariable wurde basierend

auf der Empfehlung von 400 IE pro Tag und den vorhandenen Daten eine Aufnahme von ≤ 320 IE pro Tag einer Aufnahme von ≥ 520 IE pro Tag gegenübergestellt. Waren keine Daten für diese Einteilungen vorhanden, wurden die Angaben genutzt, die diesen Einteilungen am ähnlichsten waren. Zusätzlich wurden alternative Daten der Einzelstudien, welche nicht den obigen Klassifikationen zugeordnet werden konnten, in der Sensitivitätsanalyse verwendet. Wurden keine weiteren Unterteilungen der Exposition vorgenommen, gingen die auch in der Hauptanalyse verwendeten Daten in die Sensitivitätsanalyse ein.

7 Ergebnisse

7.1 Suchergebnisse

Die digitale Suche über „PubMed“ am 28.08.2019 ergab 3668 Artikel. Eine ergänzende Suche am 26.11.2019 erfasste weitere 320 Publikationen. Die Suche ergab somit insgesamt 3998 Publikationen. Nach Entfernung der Duplikate verblieben 2370 Abstracts. Nach Screening der Abstracts qualifizierten sich 625 Studien für die Volltextphase. Von 46 nicht zugänglichen Volltexten wurden 16 zugesandt und die übrigen Studien ausgeschlossen. Somit verblieben 595 Volltexte, darunter 37 Publikationen mit insgesamt 90 Metaanalysen. Die hohe Anzahl identifizierter Metaanalysen führte zum Ausschluss von Systematic Reviews für die Bewertung der aktuellen Studienlage. Nach Extraktion der Metaanalysen qualifizierten sich die Outcomes Gestationsdiabetes, Depression während und nach der Schwangerschaft sowie Asthma beim Kind für neue Metaanalysen. Volltexte zu anderen Outcomes wurden ausgeschlossen. Nach Screening der Volltexte zu den Outcomes, für welche neue Metaanalysen durchgeführt werden sollten, verblieben insgesamt 53 Publikationen zum Einschluss: für Gestationsdiabetes 28 Beobachtungsstudien, drei Interventionsstudien und eine kombinierte Analyse von zwei randomisierten kontrollierten Studien; für Depression während und nach der Schwangerschaft acht Beobachtungsstudien; und für Asthma elf Beobachtungsstudien, eine randomisierte kontrollierte Interventionsstudie sowie eine kombinierte Analyse zweier randomisierter kontrollierter Interventionsstudien. Der Suchprozess ist in Abb. 4 zusammenfassend dargestellt.

7.2 Studienqualitätsbewertung eingeschlossener Volltexte

Die Studienqualitätsbewertung unterteilt nach Studiendesign findet sich in Anhang 25. Von denen zur Bewertung der Studienlage herangezogenen Publikationen mit Metaanalysen wurden 21 als „gut“ und 16 als „moderat“ bewertet. Die Bewertung der zur Durchführung neuer Metaanalysen verwendeten Einzelstudien erfolgte für 27 Studien als „gut“ und für 26 Studien als „moderat“. Es wurde keine Studie aufgrund ihrer Studienqualität ausgeschlossen.

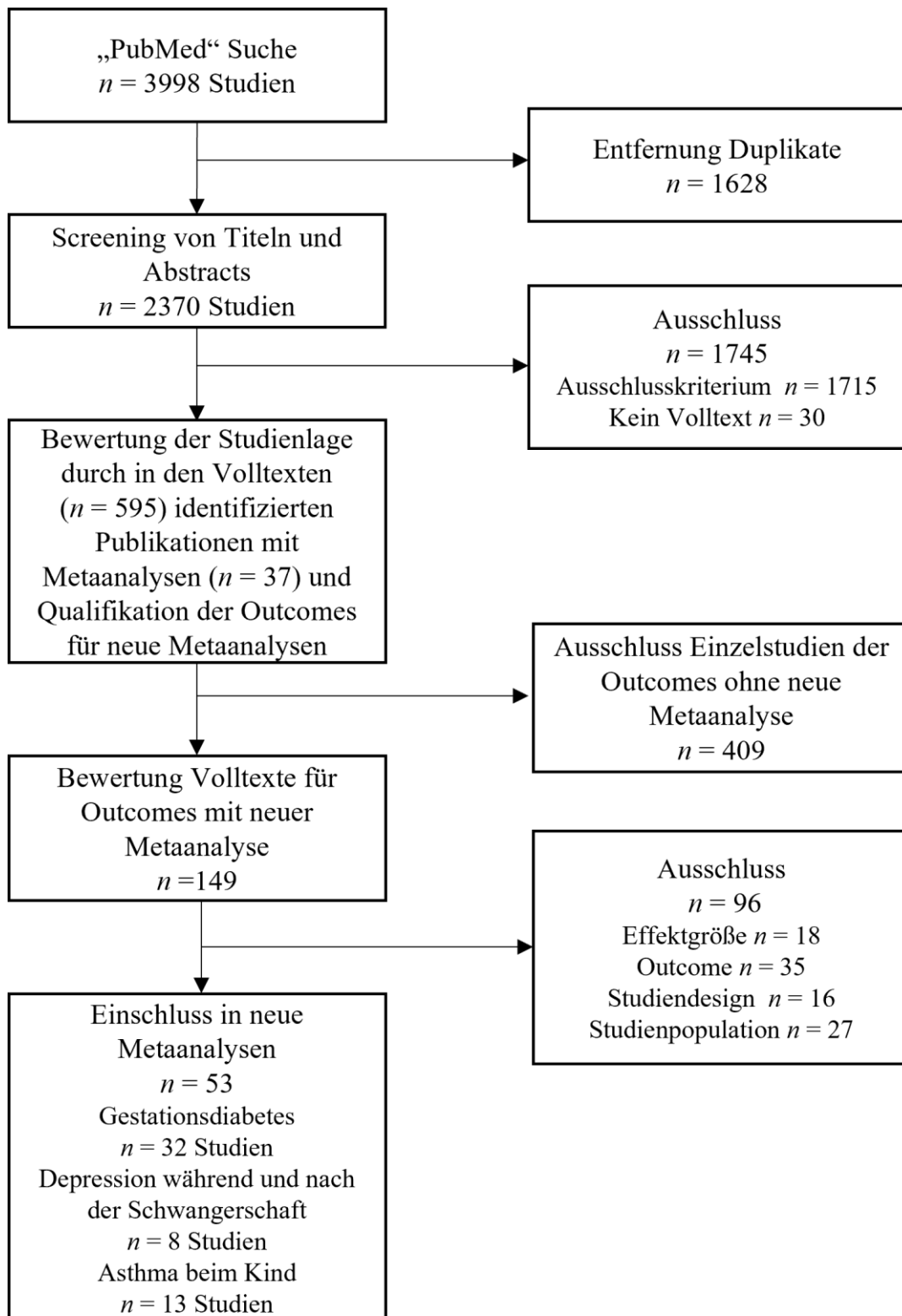


Abb. 4: Studienauswahl zur Bewertung der Evidenzlage zu Vitamin D und gesundheitlichen Endpunkten sowie Selektion der in den neuen Metaanalysen eingeschlossenen Volltexte

7.3 Bewertung bereits publizierter Evidenz für Outcomes ohne neue Metaanalyse

Durch die systematische Suche wurden 37 Publikationen mit insgesamt 90 Metaanalysen zum Zusammenhang von Vitamin D und den in der Zielsetzung definierten gesundheitlichen Endpunkten von Mutter und Kind identifiziert. Ein Überblick über die Ergebnisse publizierter Metaanalysen findet sich in Anhang 3.

Präeklampsie

Der Zusammenhang von Vitamin D und Präeklampsie wurde in 15 Metaanalysen untersucht. Dabei erfassten vier Metaanalysen eine statistisch signifikante Assoziation von niedrigem mütterlichen Vitamin-D-Spiegel und Präeklampsie [3,5,158,168]. Ausschließlich eine Metaanalyse von vier spanischen Kohortenstudien konnte keinen Zusammenhang von Vitamin-D-Spiegel und Präeklampsie zeigen [108]. Aufgrund der Eingrenzung des Herkunftslandes der eingeschlossenen Studien könnte die Effektgröße dieser Metaanalyse jedoch nicht generalisierbar sein. Weiterhin erfassten vier Metaanalysen einen inversen Zusammenhang von Vitamin-D-Supplementation der Mutter und Präeklampsie [57,82,89,130]. Eine weitere Metaanalyse konnte diesen Zusammenhang nicht bestätigen, jedoch bestand die Studienpopulation aus an Gestationsdiabetes erkrankten Frauen [143]. Da Gestationsdiabetes als Risikofaktor für Präeklampsie gilt [150], ist eine Verzerrung der Effektgröße nicht auszuschließen. Weitere Metaanalysen zu Vitamin-D-Supplementation und Präeklampsie konnten keine statistische Signifikanz erreichen [65,129,134,144,160]. Die Aussagekraft dieser Metaanalysen war jedoch durch die geringe Anzahl eingeschlossener Studien ($n < 4$) und deren überwiegend hohe Heterogenität limitiert.

Insgesamt kann aus den identifizierten Metaanalysen die Tendenz einer Assoziation von niedrigem Vitamin-D-Spiegel und Präeklampsie abgeleitet werden. Der Zusammenhang von Vitamin-D-Supplementation und Präeklampsie sollte zukünftig präziser untersucht werden. In der systematischen Suche wurde jedoch ausschließlich eine geringe Anzahl an Interventionsstudien mit nicht einheitlicher Durchführung identifiziert. Daher konnte in der vorliegenden Arbeit keine neue Metaanalyse zu Vitamin D und Präeklampsie durchgeführt werden.

Gestationsalter/Frühgeburtlichkeit

Neun Metaanalysen erfassten den Zusammenhang von Vitamin D und Frühgeburtlichkeit. Zwei Metaanalysen konnten keine Assoziation von Vitamin-D-Blutspiegel und Frühgeburtlichkeit feststellen [108,161]. Demgegenüber konnte ausschließlich eine Metaanalyse einen Zusammenhang von niedrigem Vitamin-D-Spiegel der Mutter und Frühgeburtlichkeit zeigen [168]. Die Autoren dieser Metaanalyse kritisierten jedoch, dass nicht für alle Einzelstudien eine Adjustierung auf Verzerrungsfaktoren erfolgte.

Bei Vitamin-D-Supplementation der Mutter zeigte eine Metaanalyse von 13 randomisierten kontrollierten Studien eine gleich hohe Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt wie für keine Frühgeburt [144]. Zusätzlich konnten fünf weitere Metaanalysen keine Assoziation von mütterlicher Vitamin-D-Supplementation und einer Frühgeburt erfassen [9,130,134,143,160]. Da drei dieser Metaanalysen ausschließlich randomisierte oder quasi randomisierte kontrollierte Studien einschlossen [130,134,143], scheint ein Zusammenhang von Vitamin D und Frühgeburtlichkeit nicht wahrscheinlich.

Auf Basis der identifizierten Metaanalysen kann angenommen werden, dass keine Assoziation von Vitamin D und dem Gestationsalter oder Frühgeburtlichkeit besteht, sodass hierzu keine neue Metaanalyse durchgeführt wurde.

Geburtsgröße

Zur Bewertung der Evidenzlage zu Vitamin D und der Geburtsgröße wurden 14 Metaanalysen identifiziert. War keine Effektgröße für die Geburtsgröße angegeben, erfolgte die Beurteilung anhand des Outcomes SGA.

Sechs Metaanalysen untersuchten die Assoziation von Vitamin D und der Geburtsgröße. Hierbei zeigte eine Metaanalyse von acht randomisierten und quasi randomisierten kontrollierten Studien einen positiven Zusammenhang von Vitamin-D-Supplementation der Mutter mit der Geburtsgröße [130]. Zwei zusätzliche Metaanalysen konnten einen signifikanten positiven Zusammenhang von Vitamin-D-Supplementation und der Geburtsgröße bestätigen [111,134]. Hingegen zeigten zwei weitere Metaanalysen keinen Zusammenhang von Vitamin-D-Status oder -Aufnahme und -Supplementation mit der Geburtsgröße [3,9]. Deren Effektgrößen sollten jedoch unter Vorbehalt betrachtet werden, da sie aus ausschließlich zwei bzw. drei Einzelstudien berechnet wurden. Auch eine weitere Metaanalyse zeigte keine Assoziation von mütterlichem Vitamin-D-Status und der Geburtsgröße. Diese Metaanalyse schloss jedoch Studien zum kindlichen Größenwachstum bis zum 28. Lebensstag ein [148], was das abweichende Ergebnis erklären könnte.

Zwei weitere Metaanalysen zeigten einen signifikanten inversen Zusammenhang von einer Vitamin-D-Supplementation und SGA [23,144]. Weitere vier Metaanalysen konnten eine Assoziation von niedrigem mütterlichen Vitamin-D-Status und SGA erfassen [33,79,161,168]. Drei dieser vier Metaanalysen schlossen zwölf bzw. 13 Studien ein, was eine hohe Generalisierbarkeit der Effektgrößen erwarten lässt. Allerdings konnte eine weitere Metaanalyse keinen Zusammenhang von mütterlichem Vitamin-D-Status und SGA feststellen [108]. Eine zusätzliche Metaanalyse konnte keine Assoziation einer Vitamin-D-Supplementation im dritten Schwangerschaftstrimester mit SGA erfassen [160]. Das von der Mehrzahl der Metaanalysen abweichende Ergebnis könnte jedoch im späten Beginn der Vitamin-D-Supplementation begründet sein.

Basierend auf aktueller Evidenz kann ein Zusammenhang von niedrigem Vitamin D und einer geringen Geburtsgröße oder SGA vermutet werden, sodass hier keine neue Metaanalyse durchgeführt wurde.

Geburtsgewicht

Elf Metaanalysen untersuchten den Zusammenhang von Vitamin D und dem Geburtsgewicht. Eine Metaanalyse von 17 randomisierten kontrollierten Studien konnte eine signifikante Assoziation von hoher Vitamin-D-Supplementation und einem gesteigerten Geburtsgewicht verglichen mit keiner oder niedriger Supplementeinnahme zeigen [23]. Den positiven Zusammenhang von Vitamin-D-Supplementation und dem Geburtsgewicht konnte eine Metaanalyse von zwölf randomisierten kontrollierten Studien bestätigen [111]. Auch eine weitere Metaanalyse von acht randomisierten kontrollierten Studien konnte einen positiven Zusammenhang von Vitamin-D-Supplementation der Mutter mit dem Geburtsgewicht erfassen [134]. Zusätzlich zeigte eine Metaanalyse von drei randomisierten Interventionsstudien bei Vitamin-D-Supplementation eine signifikante Risikoreduktion von niedrigem Geburtsgewicht [160]. Da Metaanalysen von randomisierten kontrollierten Studien eine hohe Evidenz besitzen, scheint ein positiver Zusammenhang von einer Vitamin-D-Supplementation und dem Geburtsgewicht wahrscheinlich. Außerdem zeigten drei weitere Metaanalysen eine signifikante Assoziation von niedrigem mütterlichen Vitamin-D-Status und einem geringen Geburtsgewicht des Kindes [3,148,161]. Durch den Einschluss von 13 bzw. 16 Studien in diese Metaanalyse ist eine Generalisierbarkeit der Gesamteffektgrößen zu vermuten. Im Gegensatz dazu konnte eine Metaanalyse von zwei Einzelstudien keinen Zusammenhang von mütterlichem Vitamin-D-Status mit dem Geburtsgewicht des Kindes zeigen [108]. Auch drei weitere Metaanalysen konnten keine Assoziation von Vitamin-D-Supplementation und dem Geburtsgewicht oder Low Birth Weight (Geburtsgewicht unter 2500 g) erfassen [65,130,144]. Die Autoren kritisierten jedoch die eingeschränkte Vergleichbarkeit durch die in Höhe, Dauer und Frequenz nicht vergleichbaren Interventionen innerhalb der Einzelstudien.

Da insbesondere durch Metaanalysen von randomisierten Interventionsstudien ein positiver Zusammenhang von hohem Vitamin D und dem Geburtsgewicht gezeigt werden konnte, wurde in der vorliegenden Arbeit keine neue Metaanalyse zu diesem Outcome durchgeführt.

Wachstumsmarker (Kopfumfang) des Kindes

Auf Basis der verfügbaren Daten wurde für die vorliegende Studie der kindliche Kopfumfang als Wachstumsmarker ausgewählt. Sechs Metaanalysen untersuchten den Zusammenhang von Vitamin D und dem kindlichen Kopfumfang. Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang von niedrigem mütterlichen Vitamin-D-Status und geringem Kopfumfang des Kindes gezeigt werden [161]. Zusätzlich war Vitamin-D-Supplementation der Mutter verglichen mit keiner Supplementeinnahme statistisch signifikant mit einem größeren Kopfumfang des Kindes assoziiert [111]. Da diese Metaanalyse ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien einschloss und keine Heterogenität zwischen den Studien bestand, ist der Evidenzgrad der Effektgröße hoch. Dennoch konnte ein Teil der identifizierten Metaanalysen keine statistisch signifikante Assoziation von Vitamin-D-Status oder -Supplementation

der Mutter und dem Kopfumfang des Kindes erfassen [3,23,130,148]. Deren Aussagekraft war jedoch durch die geringe Anzahl eingeschlossener Studien ($n \leq 3$) sowie durch deren hohe Heterogenität beschränkt.

Zukünftig sollten weitere Untersuchungen zu Vitamin D und Wachstumsmarkern des Kindes durchgeführt werden. Da die Effektgrößen der in der systematischen Suche identifizierten Einzelstudien jedoch größtenteils als kontinuierliche Variablen angegeben waren, qualifizierte sich dieses Outcome hier nicht für eine neue Metaanalyse.

Knochenentwicklung

In der systematischen Suche konnte keine Metaanalyse zu Vitamin D und der kindlichen Knochenentwicklung identifiziert werden. Außerdem waren die Effektgrößen der weiteren Einzelstudien vorrangig als kontinuierliche Variablen angegeben. Zusätzlich bestanden die Studienpopulationen zum Großteil aus vorerkrankten Kindern, sodass durch die eingeschränkte Vergleichbarkeit keine neue Metaanalyse durchgeführt wurde.

Ekzeme, Allergien, respiratorische Infekte des Kindes

Ob ein Zusammenhang zwischen Vitamin D und dem kindlichen Immunsystem besteht, bleibt fraglich. In zwei Metaanalysen konnte weder eine Relation von Vitamin-D-Supplementation der Mutter noch von mütterlichem oder kindlichem Vitamin-D-Status mit Ekzemen beim Kind gezeigt werden [23,128]. Demgegenüber erfasste eine weitere Metaanalyse eine signifikante Assoziation von niedrigem mütterlichen Vitamin-D-Status mit Ekzemen des Kindes [169].

Zwei Metaanalysen untersuchten einen Zusammenhang von Vitamin D und Allergien beim Kind. Dabei konnte keine statistisch signifikante Assoziation von mütterlichem oder kindlichem Vitamin-D-Status und allergischer Sensitivierung des Kindes in einem Alter von einem bis zu sieben Jahren gezeigt werden [128]. Eine weitere Metaanalyse konnte keinen Zusammenhang von Vitamin-D-Supplementation der Mutter und Allergien bis zum Alter von drei Jahren erfassen, diese zeigte jedoch Publikationsbias [23].

Zusätzlich konnten drei Metaanalysen keinen Zusammenhang von Vitamin-D-Status oder -Supplementation und respiratorischen Infekte des Kindes feststellen [23,54,144]. Eine Metaanalyse erfasste eine inverse Relation von pränatalem Vitamin-D-Status der Mutter und respiratorischen Infektionen des Kindes von der Geburt bis zu einem Alter von drei Jahren [128].

Aufgrund der widersprüchlichen Studienergebnisse besteht weiterer Forschungsbedarf bezüglich Vitamin D und Fehlfunktionen des kindlichen Immunsystems. Innerhalb der identifizierten Einzelstudien ist die Definition respiratorischer Infekte, Allergien und Ekzemen jedoch so heterogen, dass eine Gesamteffektgröße durch eine hier neu durchgeführte Metaanalyse keine Aussagekraft hätte.

7.4 Metaanalysen des vorliegenden HTA

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden neue Metaanalysen zum Zusammenhang von Vitamin D und Gestationsdiabetes, Depression der Mutter während und nach der Schwangerschaft sowie Asthma beim Kind durchgeführt.

7.4.1 Gestationsdiabetes

In die Metaanalyse zum Zusammenhang von Vitamin D (Status/Aufnahme/Supplementation) und Gestationsdiabetes wurden 28 Beobachtungsstudien, drei Interventionsstudien und eine kombinierte Analyse von zwei randomisierten kontrollierten Interventionsstudien eingeschlossen. Zusätzliche Informationen zur Durchführung der Interventionsstudien finden sich in Anhang 4. Eigenschaften des Studiendesigns, das Herkunftsland sowie die Anzahl der Studienteilnehmerinnen der Einzelstudien finden sich in Anhang 5. Daten der Kontingenztabelle der Hauptanalyse sowie der Sensitivitätsanalyse unter alternativen Vitamin-D-Einteilungen oder die aus der Studie extrahierten Effektgrößen sind in Anhang 6 aufgeschlüsselt. Angaben zu Diagnosekriterien für Gestationsdiabetes finden sich in Anhang 7. Die Vitamin-D-Messmethoden und -Klassifikationen der Einzelstudien sind in Anhang 8 angegeben. Abbildung 5 zeigt die graphische Darstellung der Metaanalyse zum Zusammenhang von Vitamin D und Gestationsdiabetes.

Von vier Studien wurde aufgrund fehlender Daten für eine Kontingenztabelle die Effektgröße der Originalstudie übernommen. Die Studienpopulationen der Einzelstudien umfassten eine Größe von 60 bis zu 23 100 Teilnehmerinnen. Sofern angegeben erfolgte der Test auf Gestationsdiabetes zum Großteil zwischen der 24. und der 28. Schwangerschaftswoche.

Vier Studien untersuchten die Relation von Vitamin-D-Supplementation und Gestationsdiabetes. Die Vitamin-D-Interventionen der Einzelstudien starteten am Ende des ersten oder zu Beginn des zweiten Schwangerschaftstrimesters, unterschieden sich jedoch in Höhe, Dauer und Frequenz. Ausschließlich eine der vier Studien wies einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme eines niedriger dosierter Vitamin-D-Supplements und Gestationsdiabetes verglichen mit einer höheren Dosis nach. Eine weitere Studie konnte eine signifikante Assoziation von niedriger Vitamin-D-Aufnahme durch Nahrung und/oder Supplemente und Gestationsdiabetes zeigen. Innerhalb von 27 Studien wurde der 25-OH-D-Spiegel der Mutter als Expositionsvariable erfasst. Der Zeitpunkt der 25-OH-D-Bestimmung variierte zwischen dem ersten Trimester bis hin zur Geburt. Die Cut-Off-Werte für einen niedrigen Vitamin-D-Spiegel lagen im Bereich von < 25 bis < 75 nmol/l 25-OH-D. Zehn Studien zeigten eine signifikante Assoziation von niedrigem Vitamin-D-Spiegel und Gestationsdiabetes. In 15 Studien konnte kein Zusammenhang zwischen Vitamin D und Gestationsdiabetes erfasst werden. Zwei weitere Studien erfassten eine gleiche hohe Wahrscheinlichkeit für einen Zusammenhang wie für keinen Zusammenhang von niedrigem Vitamin-D-Status und Gestationsdiabetes.

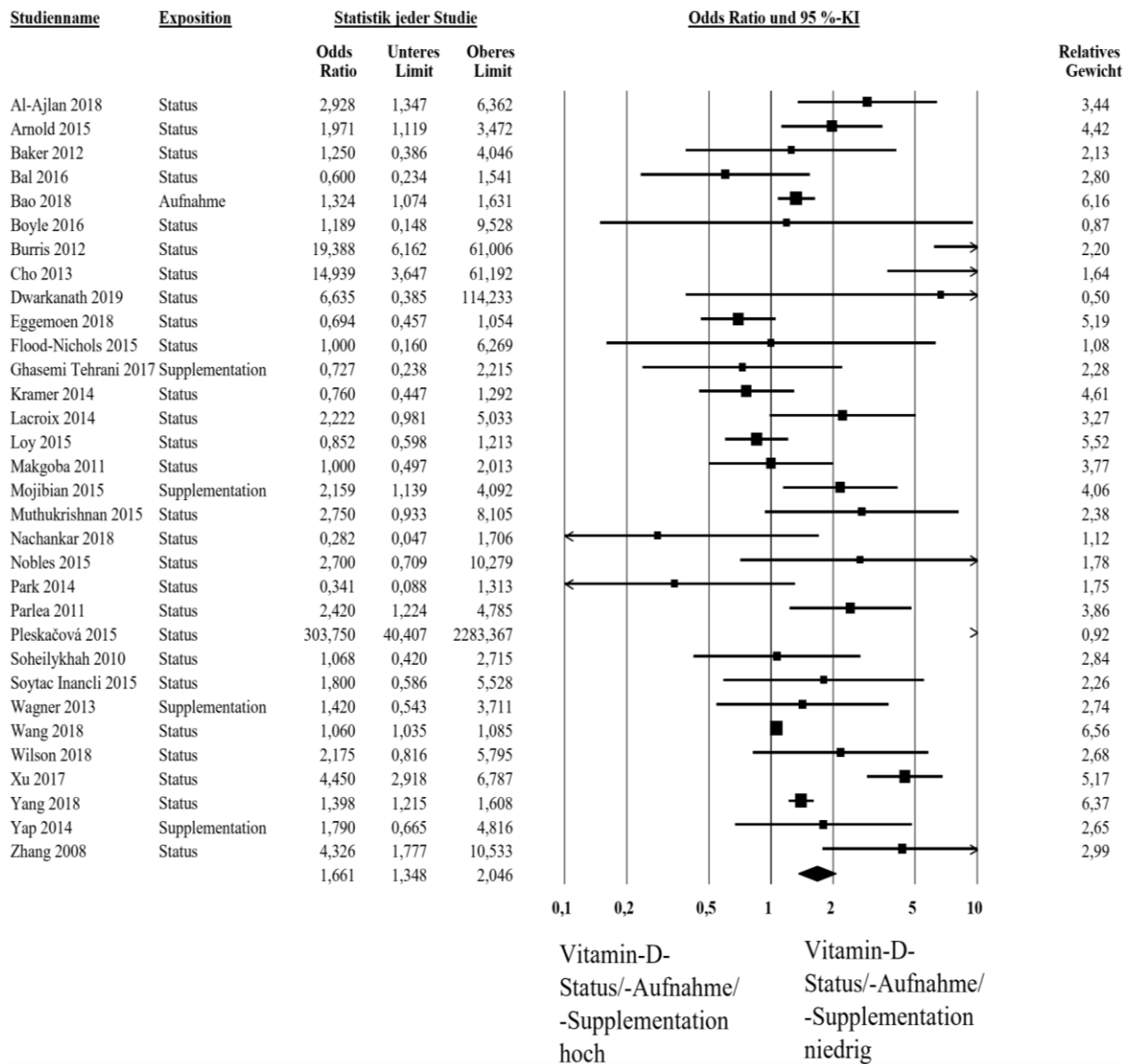


Abb. 5: Forest-Plot zum Zusammenhang zwischen niedriger mütterlicher Vitamin-D-Blutkonzentration/-Aufnahme/-Supplementation und Gestationsdiabetes. Für die Bewertung der 32 Einzelstudien ergab sich mit einer OR von insgesamt 1,66 (1,35–2,05) ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigem Vitamin D (Aufnahme/Status/Supplementation) der Mutter und einer Erkrankung an Gestationsdiabetes.

Insgesamt kann aus der signifikanten Gesamteffektgröße von 1,66 (1,35–2,05) abgeleitet werden, dass Mütter mit niedrigem Vitamin D mit einer 62,4 % höheren Wahrscheinlichkeit an Gestationsdiabetes erkranken als Mütter mit hohem Vitamin D.

Innerhalb der eingeschlossenen Studien bestand hohe Heterogenität ($I^2 = 83,50 \%$, $p < 0,001$). Das Ergebnis des Regressionstests nach Egger zeigte signifikante Publikationsverzerrung ($p = 0,003$). Die Durchführung der Trim-and-Fill Methode nach Duval und Tweedie (siehe Abb. 6) ergab bei neun nicht publizierten Studien eine adjustierte Gesamteffektgröße von 1,07 (0,91–1,14), sodass der Zusammenhang von niedrigem Vitamin D und Gestationsdiabetes keine Signifikanz mehr aufwies.

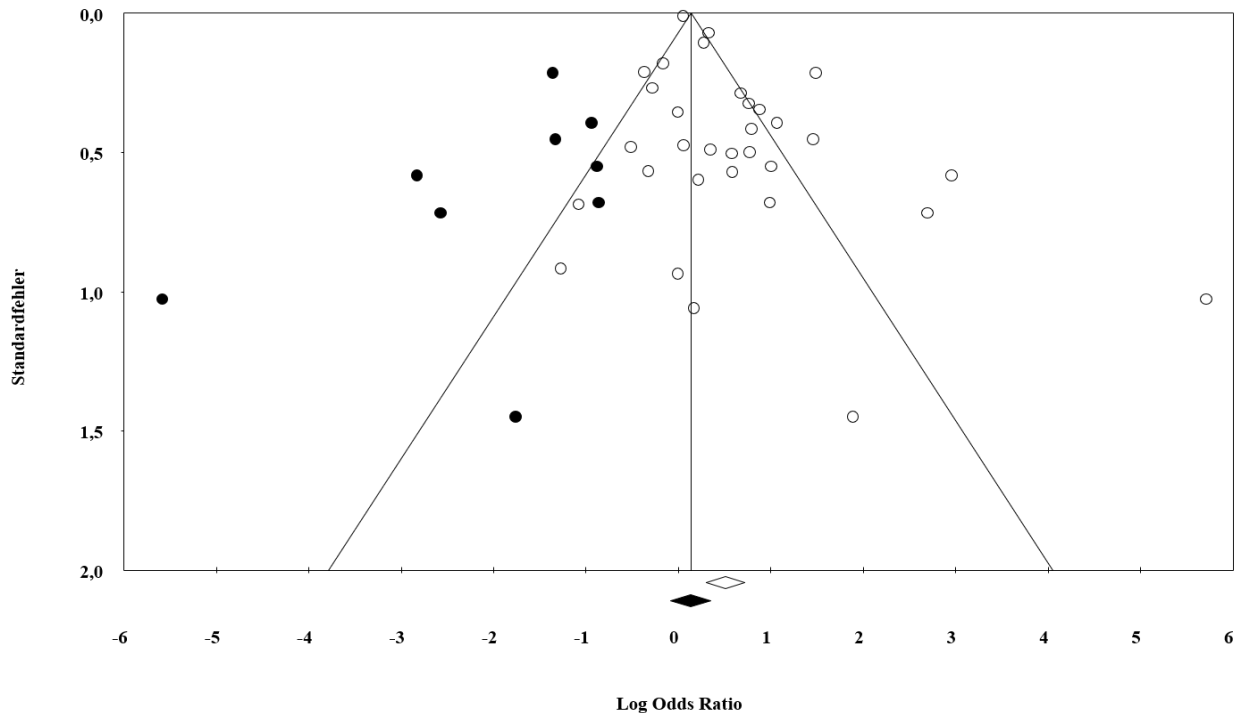


Abb. 6: Funnel-Plot der Hauptanalyse zum Zusammenhang zwischen niedriger mütterlicher Vitamin-D-Blutkonzentration/-Aufnahme/-Supplementation und Gestationsdiabetes. Die von Publikationsbias bereinigte Effektgröße konnte mit einer OR von 1,07 (0,91–1,14) keinen statistisch signifikanten Zusammenhang der Parameter zeigen.

Regressionstest nach Egger: $p = 0,003$ (signifikante Publikationsverzerrung); angepasste Effektgröße: OR = 1,07 (0,91–1,14); ○ = publizierte Studien; ● = nicht publizierte Studien

Subgruppenanalysen Gestationsdiabetes

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu Vitamin D und Gestationsdiabetes sind in Tab. 6 dargestellt. In Anhang 9 finden sich die zu den Subgruppenanalysen zugehörigen Forest-Plots.

Differenziert nach dem Herkunftsland der Studien zeigte sich für Asien eine signifikante Assoziation von niedrigem Vitamin D und Gestationsdiabetes [OR = 1,51 (1,13–2,00); $I^2 = 85,49\%$, $p < 0,001$]. Auch für Europa [OR = 5,23 (0,39–70,41); $I^2 = 94,08\%$, $p < 0,001$] sowie den USA und Kanada [OR = 2,02 (1,33–3,07); $I^2 = 72,95\%$, $p < 0,001$] wurde ein signifikanter Zusammenhang von niedrigem Vitamin D und Gestationsdiabetes erfasst. Bei Herkunft aus Australien oder Neuseeland erreichte die Gesamteffektgröße keine statistische Signifikanz [OR = 1,88 (0,97–3,63); $I^2 = 0,00\%$, $p = 0,87$].

Zusätzlich wurden die Studien nach Expositionsparameter getrennt. Hierbei zeigte sich eine signifikante Assoziation von niedrigem mütterlichen Vitamin-D-Spiegel und Gestationsdiabetes [OR = 1,74 (1,36–2,23); $I^2 = 85,39\%$, $p < 0,001$]. Diese zeigte jedoch Publikationsbias ($p = 0,008$). Nach Anwendung der Trim and Fill Methode (acht nicht publizierten Studien) verlor die Assoziation von niedrigem Vitamin-D-Spiegel und Gestationsdiabetes ihre Signifikanz [OR = 1,07 (0,86–1,12)].

Tab. 6: Subgruppenanalysen der Metaanalyse zum Outcome Gestationsdiabetes

Analyse	Anzahl der Studien (<i>n</i>)	OR (95 %-KI)	Cochrans Q-Test <i>I</i> ²
Hauptanalyse	33	1,66 (1,35–2,05)	83,50 %
Subgruppen			
Herkunft der Studien			
1) Asien	15	1,51 (1,13–2,00)	85,49 %
2) Australien, NZ	3	1,88 (0,97–3,63)	0,00 %
3) Europa	3	5,23 (0,39–70,41)	94,08 %
4) USA, Kanada	11	2,02 (1,33–3,07)	72,95 %
Expositionsparameter			
1) Vitamin-D-Status	27	1,74 (1,36–2,23)	85,39 %
2) Vitamin-D-Supplementation	4	1,74 (1,36–2,23)	0,00 %
Vitamin-D-Diagnostik			
1) Immunologische Diagnostik	22	1,99 (1,50–2,63)	87,76 %
2) Massenspektrometrie/ Chromatographie	8	1,22 (0,83–1,79)	42,34 %
GDM-Diagnostik			
1) 50 g und 100 g oGTT	14	1,90 (1,16–3,10)	75,75 %
2) 75 g oGTT	17	1,58 (1,20–2,08)	86,05 %

Abkürzungen: GDM = Gestationsdiabetes mellitus; LC-MS/MS = Flüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie/Massenspektrometrie; NZ = Neuseeland; oGTT = oraler Glucosetoleranztest

Weiterhin zeigte die OR der vier Interventionsstudien eine statistisch signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit, bei niedrigerer im Vergleich mit einer höheren Vitamin-D-Supplementation an Gestationsdiabetes zu erkranken [OR = 1,63 (1,06–2,50); *I*² = 0,00 %, *p* = 0,41].

Außerdem wurden die Studien nach der labortechnischen Vitamin-D-Bestimmungsmethode unterteilt. Innerhalb von 22 Studien zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang von durch immunologische Methoden bestimmtem niedrigem mütterlichen Vitamin D und Gestationsdiabetes [OR = 1,99 (1,50–2,63); *I*² = 87,76 %, *p* = 0,005]. Aufgrund der Erfassung von Publikationsbias (*p* = 0,05) wurde mit der Trim and Fill Methode (sieben nicht publizierte Studien) eine angepasste, statistisch nicht signifikante OR von 1,06 (0,87–1,09) berechnet. Ein niedriges Vitamin D bestimmt durch Massenspektrometrie/Chromatographie (acht Studien) zeigte keinen Zusammenhang mit Gestationsdiabetes [OR = 1,21 (0,83–1,79); *I*² = 42,34 %, *p* = 0,096].

Zusätzlich bestand eine signifikante Assoziation von niedrigem mütterlichen Vitamin D und durch 50 g mit anschließendem 100 g oGTT (oraler Glucosetoleranztest) diagnostiziertem Gestationsdiabetes [OR = 1,90 (1,16–3,10); *I*² = 75,75 %, *p* < 0,001]. Auch bei Diagnostik von Gestationsdiabetes durch einen 75 g oGTT zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang von niedrigem Vitamin D und der

Erkrankung [OR = 1,58 (1,20–2,08); $I^2 = 86,05 \%$, $p < 0,001$]. Jedoch wurde für diese Analyse Publikationsverzerrung erfasst ($p = 0,05$) und die durch die Trim and Fill Methode adjustierte Gesamteffektgröße (fünf nicht publizierte Studien) verlor ihre statistische Signifikanz [OR = 1,07 (0,83–1,11)].

Sensitivitätsanalysen Gestationsdiabetes

Anhang 10 zeigt die graphischen Darstellungen der Sensitivitätsanalysen zum Zusammenhang von Vitamin D und Gestationsdiabetes.

Bei Ausschluss jeweils einer einzelnen Studie aus der Hauptanalyse zeigte sich keine Veränderung der Gesamteffektgröße. Alle neu berechneten Effektgrößen konnten einen statistisch signifikanten Zusammenhang von niedrigem mütterlichen Vitamin D und Gestationsdiabetes erfassen.

Für 23 der 32 Studien konnten die in der Hauptanalyse verwendeten Daten durch alternative Kriterien der Vitamin-D-(Unter-)Versorgung ausgetauscht werden (siehe Anhang 6). Die OR dieser Sensitivitätsanalyse betrug 1,37 (1,18–1,60; $I^2 = 78,89 \%$, $p < 0,001$) und bestätigte die in der Hauptanalyse gezeigte erhöhte Wahrscheinlichkeit, bei niedrigem im Vergleich mit hohem mütterlichen Vitamin D an Gestationsdiabetes zu erkranken.

7.4.2 Depression während und nach der Schwangerschaft

Sechs Kohortenstudien, eine Fall-Kontroll-Studie und eine verschachtelte Fall-Kontroll-Studie qualifizierten sich für eine Metaanalyse zum Zusammenhang von Vitamin D und Depressionen während und nach der Schwangerschaft. Informationen zu Studiendesign, Herkunftsland und Anzahl der Studienteilnehmerinnen finden sich in Anhang 11. In Anhang 12 sind die Konfidenztabelle der Einzelstudien und die daraus berechneten Effektgrößen oder die Effektgröße der Originalstudie für die Hauptanalyse sowie für die Sensitivitätsanalyse nach alternativen Vitamin-D-Einteilungen angegeben. Diagnosekriterien und Follow-Up-Zeiträume der Einzelstudien für ante- und postpartale Depressionen finden sich in Anhang 13. Die Vitamin-D-Messverfahren sowie die Klassifikationen des Vitamin-D-Status eingeschlossener Studien finden sich in Anhang 14. In Abb. 7 ist der Zusammenhang zwischen Vitamin D und Depressionen während und nach der Schwangerschaft graphisch dargestellt.

Von zwei Studien wurde aufgrund von fehlenden Daten für eine Kontingenztabelle die Originaleffektgröße übernommen. Die Studienpopulationen variierten in einer Größe von 120 bis 4101 Teilnehmerinnen. Alle eingeschlossenen Studien untersuchten den 25-OH-D-Spiegel der Mutter als Expositionsvariable. Es wurden drei verschiedene labortechnische 25-OH-D-Messverfahren verwendet. Der Zeitpunkt der 25-OH-D-Bestimmung variierte vom zweiten Schwangerschaftstrimester bis hin zu 24 bis 48 Stunden nach Geburt. Die Cut-Off-Werte für einen niedrigen Vitamin-D-Spiegel lagen im Bereich von < 25 nmol/l bis < 50 nmol/l 25-OH-D. Ausschließlich zwei der acht eingeschlossenen Studien verwendeten den gleichen Kriterienkatalog für ante- und postpartale Depressionen.

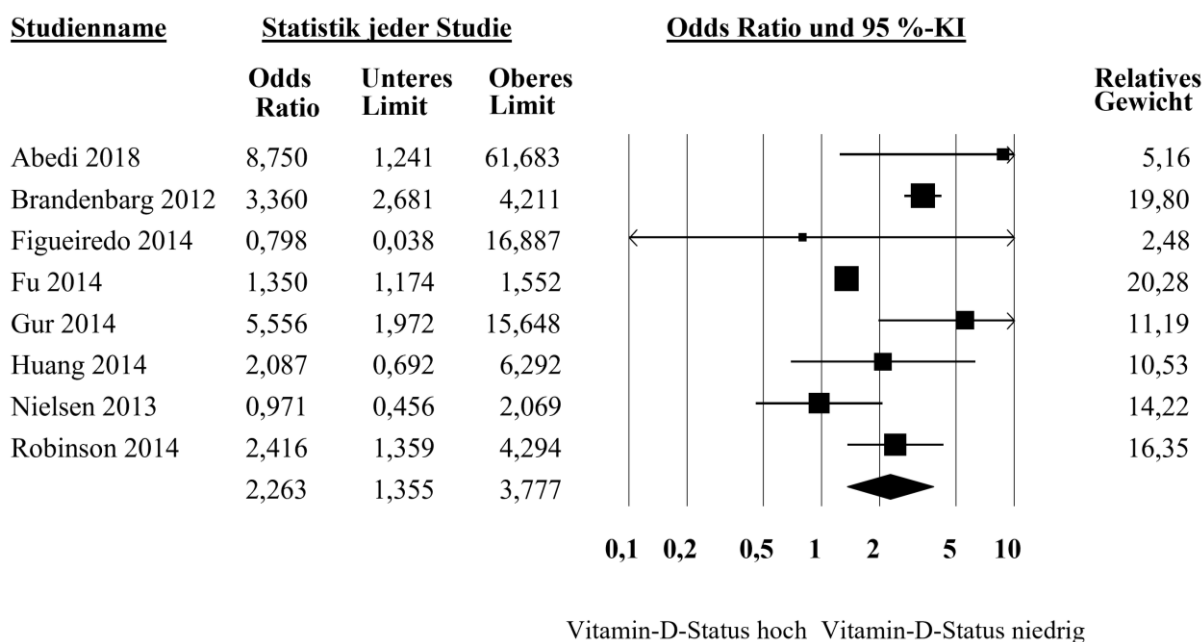


Abb. 7: Forest-Plot zum Zusammenhang zwischen niedrigem mütterlichen Vitamin-D-Status und ante- und postpartalen Depressionen. Die Metaanalyse zeigte mit einer OR von 2,26 (1,36–3,78) einen statistisch signifikanten Zusammenhang von niedrigem Vitamin-D-Status der Mutter und Depressionen während und nach der Schwangerschaft.

Eine von drei Studien konnte einen Zusammenhang von niedrigem 25-OH-D-Spiegel und einer antepartalen Depression zeigen. Zwei Studien evaluierten die Symptome einer antepartalen Depression im zweiten und ausschließlich eine der Studien in allen drei Schwangerschaftstrimestern. Zusätzlich assoziierten vier von fünf Studien einen niedrigen 25-OH-D-Status mit einer postpartalen Depression. Der Zeitpunkt der Nachuntersuchung unterschied sich je nach Studie von drei Tagen bis zu einem Jahr nach der Geburt.

Die Gesamteffektgröße von 2,26 (1,36–3,78) wies auf eine 69,3 % höhere Wahrscheinlichkeit für ante- und postpartale Depressionen bei niedrigem Vitamin-D-Spiegel hin. Die Metaanalyse zeigte hohe Heterogenität ($I^2 = 87,62\%$, $p < 0,001$). Es lag keine Publikationsverzerrung vor ($p = 0,451$) (siehe Anhang 15).

Subgruppenanalysen Depression während und nach der Schwangerschaft

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu Vitamin D und ante- und postpartalen Depressionen sind in Tab. 7 sowie graphisch in Anhang 16 dargestellt.

Sowohl bei Follow-Up-Zeitraum bis zu einem Jahr [OR = 2,55 (1,10–5,92); $I^2 = 95,82\%$, $p < 0,001$] als auch bis zu einer Woche [OR = 2,09 (1,12–3,88); $I^2 = 49,91\%$, $p = 0,092$] konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang von niedrigem Vitamin-D-Spiegel und Depressionen während und nach der Schwangerschaft gezeigt werden.

Tab. 7: Subgruppenanalysen der Metaanalyse zum Outcome Depression der Mutter während und nach der Schwangerschaft

Analyse	Anzahl der Studien (<i>n</i>)	OR (95 %-KI)	Cochrans Q-Test I^2
Hauptanalyse	8	2,26 (1,36–3,78)	87,62 %
Subgruppen			
Follow-Up-Zeitraum			
1) bis 1 Woche	5	2,09 (1,12–3,88)	49,91 %
2) bis 1 Jahr	3	2,55 (1,10–5,92)	95,83 %
Zeitpunkt der Depression			
1) während der Schwangerschaft	5	3,27 (2,62–4,08)	72,87 %
2) nach der Schwangerschaft	3	2,06 (1,17–3,62)	0,00 %

Zusätzlich wurde nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Depression differenziert. Ein niedriger Vitamin-D-Status konnte sowohl statistisch signifikant mit einer antepartalen Depression [OR = 3,27 (2,62–4,08); $I^2 = 0,00\%$, $p = 0,47$] als auch mit einer postpartalen Depression [OR = 2,06 (1,17–3,62); $I^2 = 72,87\%$, $p = 0,005$] assoziiert werden. Für die Effektgröße der Analyse zu einer postpartalen Depression wurde Publikationsverzerrung festgestellt ($p = 0,020$). Die durch die Trim-and-Fill Methode (zwei nicht publizierte Studien) ermittelte adjustierte Effektgröße von 3,36 (2,70–4,17) bestätigte jedoch einen statistisch signifikanten Zusammenhang von niedrigem Vitamin-D-Spiegel und einer Depression nach der Schwangerschaft.

Sensitivitätsanalysen Depression während und nach der Schwangerschaft

Die Darstellungen der Sensitivitätsanalysen zum Zusammenhang von mütterlichem Vitamin-D-Spiegel und ante- und postpartalen Depressionen finden sich in Anhang 17.

Alle unter Ausschluss jeweils einer Studie aus der Hauptanalyse neu berechneten Effektgrößen bestätigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang von niedrigem Vitamin-D-Spiegel und Depressionen während und nach der Schwangerschaft. Auch die Gesamteffektgröße der Hauptanalyse änderte sich unter Studienausschluss nicht.

Für die Sensitivitätsanalyse anhand alternativer Vitamin-D-Einteilungen konnten für sechs Studien weitere Effektgrößen untersucht werden (siehe Anhang 12). Unter Verwendung dieser Effektgrößen blieb der statistisch signifikante Zusammenhang der Hauptanalyse zwischen niedrigem mütterlichen Vitamin-D-Status und ante- und postpartalen Depressionen bestehen [OR = 1,51 (1,20–1,89); $I^2 = 68,35\%$, $p = 0,002$].

7.4.3 Asthma beim Kind

Die Metaanalyse zum Zusammenhang von mütterlichem und kindlichem Vitamin D (Status/Aufnahme/Supplementation) mit der Entwicklung von Asthma beim Kind schloss neun Kohortenstudien, eine Querschnittsstudie, eine verschachtelte Fall-Kontroll-Studie sowie eine randomisierte kontrollierte Interventionsstudie und eine kombinierte Analyse zweier randomisierter kontrollierter Interventionsstudien ein. Weitere Informationen zur Durchführung der Interventionsstudien finden sich in Anhang 4. Details zu Studiendesign, Herkunftsland und Anzahl der Studienteilnehmer:innen der Einzelstudien sind in Anhang 18 aufgeschlüsselt. Die Darstellung der Konfidenztabelle der Einzelstudien oder die aus der Studie extrahierte Effektgröße für Haupt- und Sensitivitätsanalyse nach alternativen Vitamin-D-Einteilungen befindet sich in Anhang 19. Die Diagnosekriterien sowie die Follow-Up-Zeiträume der Einzelstudien für kindliches Asthma sind in Anhang 20 dargestellt. Details zu Vitamin-D-Messmethoden und -Abstufungen finden sich in Anhang 21. Abbildung 8 zeigt den Forest-Plot der Metaanalyse zu Vitamin D und Asthma beim Kind.

Von fünf der in der Metaanalyse zu Vitamin D und kindlichem Asthma eingeschlossenen Studien wurde aufgrund fehlender Daten für eine Kontingenztafel die Effektgrößen der Originalstudie übernommen. Die Größe der Studienpopulationen der Einzelstudien reichte von 194 bis 61 676 Teilnehmer:innen. Das Durchschnittsalter der Kinder bei Follow-Up-Untersuchung betrug 4,7 Jahre. Jede Studie verwendete einen individuellen Kriterienkatalog zur Diagnostik von Asthma. Die Vitamin-D-Bestimmung erfolgte für drei Studien anhand von Lebensmittelaufzeichnungen, für eine Studie durch immunologische, für acht Studien durch massenspektrometrische/chromatographische und innerhalb der kombinierten Analyse durch beide labortechnischen Vitamin-D-Bestimmungsmethoden.

Für die Studien zur Untersuchung einer Vitamin-D-Supplementation wurde eine Dosis von 400 IE Vitamin D pro Tag mit den jeweils verwendeten höheren Supplementdosen verglichen. Die Interventionen variierten in Frequenz und Dauer. Ausschließlich eine der Studien zeigte einen signifikanten Zusammenhang von einer Vitamin-D-Supplementation und Asthma beim Kind. Zwei Studien konnten keinen Zusammenhang von einer hohen mütterlichen Vitamin-D-Aufnahme im dritten Schwangerschaftstrimester und kindlichem Asthma zeigen. Weiterhin konnte kein Zusammenhang von einer hohen Vitamin-D-Aufnahme des Kindes und Asthma erfasst werden.

Vier Studien untersuchten den 25-OH-D Status im Nabelschnurblut, eine Studie im Blut des Kindes und drei Studien im Blut der Mutter. Die 25-OH-D-Bestimmung erfolgte je nach Studie zwischen dem ersten Schwangerschaftstrimester bis hin zur Geburt. Der Cut-Off-Wert für einen niedrigen Vitamin-D-Spiegel variierte von < 25 nmol/l bis < 74 nmol/l 25-OH-D. Eine von vier Studien konnte einen signifikanten Zusammenhang von niedrigem 25-OH-D der Nabelschnur und kindlichem Asthma feststellen. Es wurde keine Assoziation des Vitamin-D-Spiegels des Kindes und einer Asthma-Erkrankung gezeigt. Während eine Studie einen signifikanten Zusammenhang von hohem mütterlichen Vitamin-D-Spiegel und Asthma beim Kind erfasste, konnten zwei weitere Studien keinen Zusammenhang der Parameter zeigen.

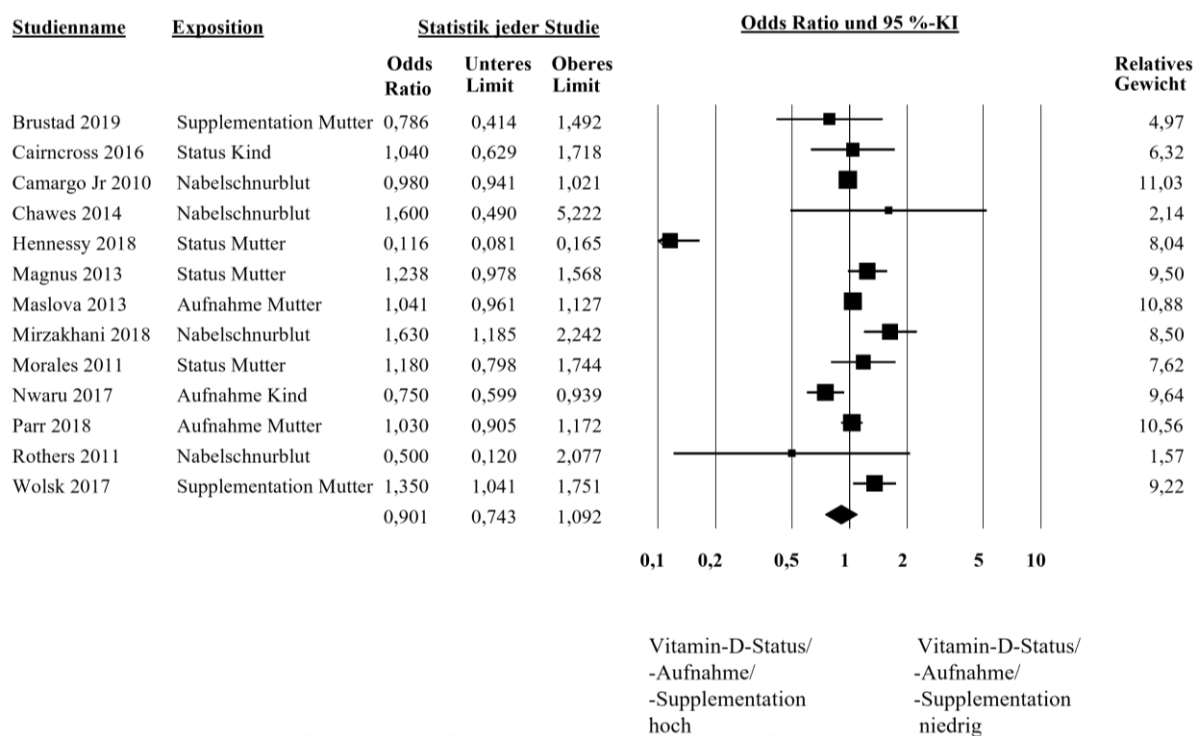


Abb. 8: Forest-Plot für den Zusammenhang zwischen niedrigem mütterlichen und kindlichen Vitamin D (Status/Aufnahme/-Supplementation) und Asthma beim Kind. Die OR von 0,90 (0,74–1,10) der 13 Einzelstudien zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Vitamin D und kindlichem Asthma.

Die Gesamteffektgröße betrug 0,90 (0,74–1,09), sodass derzeit kein signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin D (Status/Aufnahme/Supplementation) der Mutter und des Kindes und Asthma beim Kind erfasst werden konnte. Mit $I^2 = 92,89\%$, $p < 0,001$ wurde hohe Heterogenität zwischen den Studien festgestellt. Es lag keine Publikationsverzerrung vor ($p = 0,658$) (siehe Anhang 22).

Subgruppenanalysen Asthma beim Kind

Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu Vitamin D und Asthma beim Kind. Deren graphische Darstellung findet sich in Anhang 23.

Bei Begrenzung des Follow-Up-Zeitraums von der Geburt bis zu fünf Lebensjahren zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang von Vitamin D und Asthma [OR = 0,85 (0,66–1,09); $I^2 = 95,19\%$, $p < 0,001$]. Auch bei einer Nachuntersuchung im Alter von fünf bis sieben Lebensjahren konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang von Vitamin D und Asthma beim Kind erfasst werden [OR = 1,04 (0,92–1,17); $I^2 = 0,00\%$, $p = 0,644$].

Zusätzlich zeigte sich weder für ausschließlich kindliche Vitamin-D-Biomarker [OR = 1,03 (0,81–1,31); $I^2 = 70,26\%$, $p = 0,005$] noch für mütterliche Vitamin-D-Biomarker [OR = 0,80 (0,55–1,18); $I^2 = 96,05\%$, $p < 0,001$] ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit kindlichem Asthma.

Tab. 8: Subgruppenanalysen der Metaanalyse zum Outcome Asthma beim Kind

Analyse	Anzahl der Studien (<i>n</i>)	OR (95 %-KI)	Cochrans Q-Test <i>I</i> ²
Hauptanalyse	13	0,90 (0,74–1,09)	92,89 %
Subgruppen			
Follow-Up-Zeitraum			
1) 0-5 Jahre	9	0,85 (0,66–1,09)	95,19 %
2) 5-7 Jahre	4	1,04 (0,92–1,17)	0,00 %
Vitamin-D-Marker			
1) nur kindliche Marker	6	1,03 (0,81–1,31)	70,26 %
2) nur mütterliche Marker	7	0,80 (0,55–1,18)	96,05 %

Sensitivitätsanalysen Asthma beim Kind

Die graphischen Darstellungen der Sensitivitätsanalysen zum Outcome Asthma beim Kind finden sich in Anhang 24.

Unter Ausschluss jeweils einer Studie zeigte keine der neu berechneten Gesamteffektgrößen einen statistisch signifikanten Zusammenhang von niedrigem mütterlichen und kindlichen Vitamin D und Asthma beim Kind. Die Gesamteffektgröße der Hauptanalyse änderte sich unter Studienausschluss nicht.

Zusätzlich konnten die Effektgrößen von neun Studien anhand alternativer Einteilungen des Vitamin-D-Status sowie der Vitamin-D-Aufnahme oder -Supplementation in Zusammenhang mit Asthma beim Kind ausgetauscht werden (siehe Anhang 19). Die Sensitivitätsanalyse zu Vitamin D und kindlichem Asthma ergab für alternative Vitamin-D-Einteilungen eine geschätzte OR von 1,10 (0,99–1,23). Allerdings wurde hohe Heterogenität festgestellt ($I^2 = 54,97 \%$, $p = 0,01$). Wie in der Hauptanalyse konnten auch die Gesamteffektgrößen der Sensitivitätsanalysen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang von Vitamin D und Asthma beim Kind erfassen.

8 Diskussion der in der vorliegenden Studie durchgeführten Metaanalysen

Gestationsdiabetes

Die in der vorliegenden Studie durchgeführte Metaanalyse erfasste einen statistisch signifikanten Zusammenhang von niedrigem Vitamin D (Status/Aufnahme/Supplementation) der Mutter und Gestationsdiabetes. Das Ergebnis sollte aufgrund der Heterogenität der Einzelstudien sowie der Detektion von Publikationsbias mit fehlender Signifikanz der angepassten Effektgröße unter Vorbehalt betrachtet werden.

Zusätzlich muss bei Deutung der Gesamteffektgröße zu Vitamin D und Gestationsdiabetes einbezogen werden, dass die Ätiologie der Erkrankung multifaktoriell ist. Beispielsweise besitzen Frauen verschiedener Ethnizitäten eine unterschiedliche Prädisposition für Gestationsdiabetes [179]. Die Richtung der Effektgrößen differenziert nach Herkunft der Studien blieb weitgehend unverändert und bestärkt somit einen Zusammenhang von niedrigem Vitamin D und Gestationsdiabetes. Der statistisch nicht signifikante Zusammenhang beider Parameter für Herkunft aus Australien und Neuseeland könnte durch die geringe Anzahl eingeschlossener Studien erklärt werden.

Außerdem existieren Einflussgrößen, die sowohl als Risikofaktor für Gestationsdiabetes als auch für Vitamin-D-Mangel gelten (z. B. Ernährungsgewohnheiten, Rauchen, hoher Body-Mass-Index) [73,150], sodass nicht erfasst werden kann, ob die beiden Parameter abhängig voneinander auftreten. Die signifikante Subgruppenanalyse der Interventionsstudien lässt jedoch einen Kausalzusammenhang von Vitamin D und Gestationsdiabetes vermuten. Da keine der Studien über schwerwiegende Nebenwirkungen ihrer Interventionen berichtete, scheinen die dort angewendete Vitamin-D-Supplementationsschemata während der Schwangerschaft sicher. Allerdings konnten nur wenige Studien mit unterschiedlicher Intervention (beispielsweise Dosis oder Start und Dauer der Vitamin-D-Supplementation) eingeschlossen werden. Durch die Veränderungen des Vitamin-D-Haushalts während der Schwangerschaft könnten daher mögliche (Neben-)Wirkungen einer Vitamin-D-Intervention nicht aufgetreten oder erfasst worden sein (zum Beispiel könnte die Supplementation zu spät gestartet oder die Dosis zu niedrig für einen Effekt gewesen sein). Sollte sich in zukünftigen Studien eine Kausalitätsbeziehung von niedrigem Vitamin D und Gestationsdiabetes bestätigen, ist zusätzlich die Erarbeitung optimaler Supplementationsschemata notwendig. Hierunter fallen beispielsweise die zeitliche Einnahmedauer und -frequenz von Vitamin-D-Supplementen sowie mögliche Wechselwirkungen mit anderen Nahrungsergänzungsmitteln oder Medikamenten. Zusätzlich scheint es für eine bessere Vergleichbarkeit der Studienteilnehmerinnen sinnvoll, die Vitamin-D-Supplementdosis an den individuellen 25-OH-D-Ausgangsspiegel anzupassen.

Weiterhin verwendete der Großteil der in der Hauptanalyse eingeschlossenen Studien immunologische Vitamin-D-Diagnostik. Durch die geringere Sensitivität und Spezifität immunologischer Verfahren im Vergleich mit massenspektrometrischen und chromatographischen Verfahren sind Ungenauigkeiten der Vitamin-D-Messung möglich [53]. Der nicht signifikante Zusammenhang von Vitamin D und

Gestationsdiabetes bei massenspektrometrischer und chromatographischer Vitamin-D-Messung könnte jedoch auch durch die verschiedenen Grenzwerte der Vitamin-D-Versorgung innerhalb der Einzelstudien begründet sein. Um Fehlassifikationen der Studienteilnehmerinnen zu vermeiden, sollten daher für zukünftige Studien einheitliche laborchemische Bestimmungsmethoden und Cut-Off-Werte der Vitamin-D-Versorgung etabliert werden.

Zusätzlich ist eine Verzerrung der Gesamteffektgröße durch verschiedene Testmethoden und Diagnosekriterien für Gestationsdiabetes nicht auszuschließen. Sowohl für einen 75 g oGTT als auch für einen 100 g oGTT konnte ein signifikanter Zusammenhang von Vitamin D und Gestationsdiabetes erfasst werden. Bei einem 75 g oGTT fallen die Glucosewerte jedoch niedriger aus als bei Verwendung eines 100 g oGTT [155], sodass Studienteilnehmerinnen falsch eingeordnet worden sein könnten. Zusätzlich zeigte die Subgruppenanalyse für einen 75 g oGTT eine Publikationsverzerrung, was auf eine vorrangige Veröffentlichung signifikanter Studienergebnisse hinweist.

Dennoch zeigten auch die Sensitivitätsanalysen sowohl unter Studienausschluss als auch unter zur Hauptanalyse alternativen Vitamin-D-Abstufungen einen signifikanten Zusammenhang von niedrigem Vitamin D und Gestationsdiabetes, sodass von einer Stabilität der Gesamteffektgröße ausgegangen werden kann.

Die pathophysiologischen Grundlagen, auf denen eine Kausalitätsbeziehung von Vitamin D und Gestationsdiabetes beruhen könnte, werden derzeit erforscht. Während der Schwangerschaft kommt es zu einer physiologisch gesteigerten Insulinresistenz der Mutter, um den Fötus mit Glucose zu versorgen. Besteht bereits vor der Schwangerschaft eine latente Insulinresistenz, kann der Pankreas die gesteigerte Sekretion nicht mehr ausgleichen und es kommt zur Dysfunktion der β -Zellen [141]. Aktuelle Studien zeigten, dass Vitamin D sowohl eine gesteigerte Insulinproduktion und -sekretion als auch eine verbesserte Insulinaufnahme in die Zielgewebe bewirken kann. Durch zusätzliche antiinflammatorische Wirkungen von Vitamin D wird angenommen, dass der Zelltod der β -Zellen des Pankreas verhindert und so die Insulinproduktion aufrechterhalten werden kann. Zusätzlich wird vermutet, dass Vitamin D durch seine regulatorischen Wirkungen im Calcium-Haushalt die calciumabhängige Exozytose der Insulinvesikel in der β -Zelle fördert [21].

Einen Zusammenhang von niedrigem mütterlichen Vitamin-D-Spiegel und Gestationsdiabetes konnten bereits publizierte Metaanalysen bestätigen [3,11,78,103,137,168,181,182]. Drei weitere Metaanalysen zeigten zusätzlich bei hohem verglichen mit niedrigem Vitamin-D-Status ein größtenteils verbessertes Stoffwechselprofil bei bereits an Gestationsdiabetes erkrankten Frauen [86,127,143]. Im Gegensatz dazu erfasste eine Metaanalyse von sieben Beobachtungsstudien keinen Zusammenhang von Vitamin-D-Status und Gestationsdiabetes [108]. Hinsichtlich einer Vitamin-D-Supplementeinnahme zeigte eine Metaanalyse von vier randomisierten und quasi randomisierten kontrollierten Studien ein signifikant erniedrigtes relatives Risiko für Gestationsdiabetes [130]. Hingegen konnte eine weitere Metaanalyse von drei randomisierten kontrollierten Studien keinen Zusammenhang von Vitamin D und Gestationsdiabetes erfassen [134]. Die Autoren wiesen jedoch auf eine mögliche Verzerrung der

Effektgröße durch potentielle Mangelernährung der Studienteilnehmerinnen hin. Allerdings konnten auch zwei zusätzliche Metaanalyse von zwei bzw. fünf randomisierten Interventionsstudien keine Assoziation von Vitamin-D-Supplementation und Gestationsdiabetes zeigen [129,144]. Durch den hohen Evidenzgrad randomisierter Interventionsstudien besitzen die Effektgrößen dieser Metaanalysen eine hohe Aussagekraft. Insgesamt könnte jedoch die geringe Anzahl eingeschlossener Einzelstudien die Unterschiede der Ergebnisse erklären.

Auf Basis der neu durchgeführten Metaanalyse lässt sich ein Zusammenhang von niedrigem Vitamin D und Gestationsdiabetes vermuten. Da die aktuelle Studienlage jedoch auch durch Metaanalysen von Interventionsstudien keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen niedrigem Vitamin D und Gestationsdiabetes zeigen konnte, sind weitere in Durchführung und Zusammensetzung der Probanden standardisierte randomisierte kontrollierte Interventionsstudien notwendig.

Depression der Mutter während und nach der Schwangerschaft

Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführte Metaanalyse konnte einen statistisch signifikanten Zusammenhang von einem niedrigen Vitamin-D-Spiegel der Mutter und Depressionen während und nach der Schwangerschaft zeigen. Aufgrund der unzureichenden Studienlage zu Vitamin D und ante- und postpartalen Depressionen konnten ausschließlich Beobachtungsstudien eingeschlossen werden, sodass die Beurteilung einer Kausalitätsbeziehung in zukünftigen Studien notwendig ist.

Außerdem wiesen die eingeschlossenen Einzelstudien Unterschiede in der Durchführung auf. Beispielsweise konnte aufgrund der geringen Studienzahl nicht zwischen einer Depression während oder nach der Schwangerschaft unterschieden werden, obwohl für postpartale Depressionen speziell auf diese Erkrankung zugeschnittene Diagnosefragebogen verwendet werden (z. B. Edinburgh-Postnatal-Depression-Skala). Die Subgruppenanalysen zeigten jedoch sowohl einen statistisch signifikanten Zusammenhang von niedrigem Vitamin-D-Spiegel mit ante- als auch mit postpartalen Depressionen. Die Subgruppenanalyse zu postpartalen Depressionen unterlag jedoch einer Publikationsverzerrung, sodass die ausgeglichene Veröffentlichung von Studienergebnissen hinterfragt werden muss. Weiterhin ist zu beachten, dass die Diagnosen von ante- und postpartalen Depressionen zum Teil auf Selbsteinschätzung basierten, was zu Fehlklassifikationen der Studienteilnehmerinnen geführt haben könnte.

Außerdem zeigten Studien, dass das zeitliche Risiko der Mutter eine ante- oder postpartale Depression zu entwickeln nicht konstant ist [94]. Allerdings wurde sowohl für Follow-Up bis zu einer Woche als auch bis zu einem Jahr ein signifikanter Zusammenhang von niedrigem Vitamin-D-Status und Depressionen während und nach der Schwangerschaft erfasst. Bei Follow-Up bis zu einem Jahr sollte jedoch beachtet werden, dass jährlich 5,1 % aller 18 bis 20-Jährigen und 7,3 % aller 30 bis 39 Jahre alten Frauen in Deutschland an einer Depression erkranken [156]. Beispielsweise könnten auch genetische oder soziale Faktoren unabhängig von der Schwangerschaft zu einer Depression geführt

haben. In zukünftigen Studien empfiehlt sich daher eine Adjustierung für etablierte Risikofaktoren einer Depression.

Dennoch stützten auch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse unter Studienausschluss sowie unter zur Hauptanalyse alternativen Vitamin-D-Abstufungen den Zusammenhang von niedrigem Vitamin-D-Spiegel und ante- und postpartalen Depressionen. Eine Verzerrung der Gesamteffektgröße durch die geringe Anzahl eingeschlossener Studien mit zum Teil hoher relativer Gewichtung einzelner Studien ist allerdings nicht vollständig auszuschließen.

Die Mechanismen, durch die Vitamin D auf die Entwicklung von Depressionen während und nach der Schwangerschaft Einfluss nehmen könnte, sind nicht endgültig geklärt. Insbesondere im Hinblick auf antepartale Depressionen fehlt es an Untersuchungen der Pathophysiologie. Im zentralen Nervensystem, insbesondere in der Amygdala und im Hypothalamus, werden der VDR und die 1- α -Hydroxylase exprimiert [38]. Da die Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Achse sowie strukturelle Veränderungen der Amygdala wesentliche Faktoren bei der Entstehung von postpartalen Depressionen darstellen [98], könnte ein Einfluss von Vitamin D auf die Erkrankung erklärt werden. Zusätzlich wurde eine veränderte Aktivität des Hippocampus bei postpartaler Depression gezeigt. Durch die Expression des VDRs im Hippocampus [38] liegt ein Einfluss von Vitamin D auf neuropsychiatrischer Ebene nahe. Weiterhin wird vermutet, dass eine nicht ausreichende Versorgung mit Vitamin D einen Einfluss auf die monoaminerge Neurotransmission besitzt. Es konnte gezeigt werden, dass Vitamin-D-Mangel die Serotonin-Synthese durch unzureichende Induktion der Expression dafür notwendiger Enzyme hemmt [22]. Gleichzeitig konnte bei postpartalen Depressionen eine verminderte Serotoninaufnahme festgestellt werden [115]. Zusätzlich werden in Anwesenheit von 1,25-OH-D neurotrophe Faktoren vermehrt exprimiert, welche das Überleben und Wachstum sowie die Migration neuronaler Zellen fördern [38]. Dementsprechend sollte eine Wirkung von Vitamin D auch auf die gesunde Psyche weiter erforscht werden.

In der systematischen Suche konnte ausschließlich eine Publikation mit jeweils einer Metaanalyse zum Zusammenhang von Vitamin D und einer Depression während oder nach der Schwangerschaft identifiziert werden [167]. Die Studie erfasste einen statistisch signifikanten Zusammenhang von niedrigem Vitamin-D-Spiegel und einer postpartalen Depression. Eine Assoziation von mütterlichem Vitamin-D-Spiegel und einer antepartalen Depression erreichte keine statistische Signifikanz. Die Autoren wiesen jedoch auf die limitierte Anzahl der eingeschlossenen Studien, deren hohe Heterogenität sowie auf die Erfassung von Publikationsverzerrung hin.

Aufgrund langfristiger gesundheitlicher und sozialer Einschränkungen sollte eine mögliche Relation von niedrigem Vitamin-D-Status und Depressionen der Mutter während und nach der Schwangerschaft berücksichtigt werden. Eine postpartale Depression erhöht sowohl das zukünftige Depressionsrisiko der Mutter als auch des Kindes [147]. Laut World-Health-Organization sind Depressionen der führende Grund von weltweiter Behinderung [173] und sorgen für deutliche persönliche, soziale und ökonomische Kosten [170]. Auch wenn ante- und postpartale Depressionen weiterhin eine

multifaktoriell bedingte Erkrankung darstellen, könnte ein ausreichender Vitamin-D-Spiegel eine gesunde psychische Entwicklung von Mutter und Kind fördern. Zukünftig werden doppelblinde placebokontrollierte Interventionsstudien zur Bestätigung eines Zusammenhangs von niedrigem mütterlichen Vitamin-D-Spiegel und Depressionen während und nach der Schwangerschaft benötigt.

Asthma beim Kind

Es konnte kein Zusammenhang von niedrigem mütterlichen und kindlichen Vitamin D (Status/Aufnahme/Supplementation) und Asthma beim Kind durch die hier durchgeführte Metaanalyse erfasst werden. Die Gesamteffektgröße von 0,90 (0,74–1,09) zeigte keine statistische Signifikanz. Durch die Heterogenität der Einzelstudien waren jedoch breite Konfidenzintervalle und damit eine geringe Wahrscheinlichkeit, einen statistisch signifikanten Zusammenhang festzustellen, zu erwarten.

Zusätzlich erfolgte innerhalb der Einzelstudien keine einheitliche Erfassung der Umweltfaktoren mit Einfluss auf das Asthma-Risiko. Die Einzelstudien wurden beispielsweise unabhängig von einer Asthma-Erkrankung der Eltern eingeschlossen, obwohl die genetische Prädisposition einen Risikofaktor für Asthma darstellt [124].

Weiterhin existieren Faktoren, die sowohl auf niedrige Vitamin-D-Versorgung als auch auf die Erkrankung an Asthma Einfluss nehmen können (z. B. Ernährungsgewohnheiten und Übergewicht) [110]. Daher kann nicht abschließend geklärt werden, ob eine gegenseitige Abhängigkeit von Vitamin D und Asthma besteht. Hinzu kommt eine mögliche nicht einheitliche Allergenexposition der Studienpopulationen innerhalb der Einzelstudien. Beispielsweise ist das Kind mit Eintritt in die Schule anderen Umweltfaktoren ausgesetzt als zuvor, sodass eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Überempfindlichkeitsreaktion des Immunsystems bestehen könnte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Kinder in Studien mit kürzerer Follow-Up-Zeit im Verlauf an Asthma erkrankt wären. Subgruppenanalysen differenziert nach Alter von null bis fünf Jahren und von fünf bis sieben Jahren konnten keinen Zusammenhang von Vitamin D und Asthma zeigen. Es wird jedoch kontrovers diskutiert, ob eine Asthmadignose bei Kindern unter fünf Jahren allgemein möglich ist, da diese ausschließlich auf Basis der Anamnese der Eltern sowie einer klinischen Untersuchung gestellt werden kann [176]. Durch die fehlende Bestätigung der Asthma-Diagnose mittels Spirometrie könnten Fehldiagnosen innerhalb der Einzelstudien gestellt worden sein.

Zusätzlich nutzten die Studien verschiedene Kriterienkataloge zur Feststellung einer Asthma-Erkrankung. Insbesondere der Elternbericht als Diagnosekriterium könnte aufgrund mangelnder Fachkenntnisse oder Kommunikationsfehlern zu Fehlklassifikationen geführt haben.

Weiterhin untersuchten die Studien entweder die alimentäre Vitamin-D-Aufnahme, eine Vitamin-D-Supplementation, den mütterlichen oder kindlichen 25-OH-D-Spiegel oder den 25-OH-D-Status im Nabelschnurblut als Expositionsvariable. Die unterschiedlichen Parameter erschweren die Vergleichbarkeit der Studien und es ist nicht bekannt, welcher Vitamin-D-Marker die größte

Aussagekraft im Hinblick auf eine Asthma-Erkrankung haben könnte. Die Subgruppenanalysen differenziert nach mütterlichem und kindlichem Vitamin D konnten für keinen einzelnen Biomarker einen Zusammenhang mit Asthma beim Kind erfassen. Bei Analyse einer größeren Anzahl einheitlicher Studien ist dies jedoch nicht auszuschließen.

Auch die Sensitivitätsanalysen unter Studienausschluss und unter alternativ zur Hauptanalyse verwendeten Vitamin-D-Cut-Off-Werten zeigten keinen signifikanten Zusammenhang von Vitamin D und Asthma beim Kind. Jedoch zeigten sich zum Teil starke Unterschiede in der relativen Gewichtung der Studien, sodass Fehlgewichtungen einzelner Studien aufgetreten sein könnten.

Auf pathophysiologischer Ebene gilt die Dysregulation des Immunsystems als wesentlicher Risikofaktor für die Erkrankung an Asthma [93]. Durch den Nachweis des VDRs in Immunzellen wird ein Einfluss von Vitamin D auf die Entwicklung von Asthma vermutet [107]. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass Vitamin D die Ausdifferenzierung des Monozyten-Makrophagen-Systems, Antigen-präsentierender Zellen, dendritischer Zellen und Lymphozyten fördert, um eine effektivere Immunantwort zu erreichen [100]. Außerdem wirkt Vitamin D durch die Senkung der Expression der inflammatorischen Marker TNF- α , IL6, CRP, IL 8 und IL11 in Monozyten [97] sowie der Abschwächung von NF- κ -B und COX-2 antiinflammatorisch [66].

Das in der durchgeführten Metaanalyse erfasste Ergebnis spiegelt sich weitgehend in der vorhandenen Studienlage wider. Auch vier weitere bereits publizierte Metaanalysen konnten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang von niedrigem mütterlichen oder kindlichen Vitamin D und Asthma beim Kind erfassen [54,125,151,169]. Eine weitere Metaanalyse zeigte eine gleich hohe Wahrscheinlichkeit für einen Zusammenhang von mütterlichem Vitamin-D-Status vor der Geburt mit Asthma bei Kindern unter fünf Jahren wie für keinen Zusammenhang [128]. Dennoch zeigte eine Metaanalyse von zwanzig Beobachtungsstudien bei hoher im Vergleich mit niedriger Vitamin-D-Aufnahme der Mutter eine geringere Wahrscheinlichkeit für Asthma beim Kind [152]. Da jedoch sowohl die Vitamin-D-Aufnahme als auch die Asthma-Diagnose durch Fragebögen erfasst wurden, zeigte die Studie ein hohes Potenzial für Fehlklassifikationen der Studienteilnehmer:innen. Bei Vitamin-D-Supplementation der Mutter konnte sowohl eine statistisch signifikante Reduktion der Wahrscheinlichkeit einer Asthmaerkrankung des Kindes [144] als auch kein Zusammenhang der Parameter gezeigt werden [23]. Beide Metaanalysen schlossen ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien ein. Die unterschiedlichen Dosierungen der Vitamin-D-Supplemente könnten die gegensätzlichen Ergebnisse jedoch erklären.

Zum jetzigen Zeitpunkt konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Vitamin D und Asthma beim Kind erfasst werden. Aufgrund der heterogenen Studienlage kann sich dies jedoch ändern, sobald mehr Studien publiziert werden.

Diskussion der Methodik

Durch die Verwendung von PubMed als einzige Literaturquelle und die ausschließliche Berücksichtigung von ab dem Jahr 2000 publizierter Artikel in englischer Sprache könnten relevante Studien nicht erfasst worden sein. Zusätzlich waren nicht alle Volltexte der identifizierten Studien zugänglich. Die Vervollständigung der Suche erfolgte durch Kontaktanfrage an die Autoren, welche jedoch nicht in allen Fällen erfolgreich war. Zur Minimierung von Fehlern bei der Studienauswahl und -extraktion erfolgten regelmäßige Absprachen und Diskussionen zwischen den zwei Reviewern. Da bei in den Originalstudien fehlenden Daten für eine Kontingenztafel die dort angegebene Effektgröße übernommen werden musste, kann eine Verzerrung der Gesamteffektgröße nicht vollständig ausgeschlossen werden. Zusätzlich wurden nicht ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen, sodass keine Kausalitätsbeziehung zwischen Vitamin D und gesundheitlichen Endpunkten bewertet werden konnte. Durch die Verwendung der Daten, die das Outcome zu dem der Schwangerschaft am nächsten liegenden Zeitpunkt gemessen haben, konnten einige der erfassten Daten nicht einbezogen werden. Außerdem wurden Studien unabhängig von der Expositionsvariable (Vitamin-D-Spiegel, alimentäre Vitamin-D-Aufnahme oder Vitamin-D-Supplementation) und der Studiendurchführung (z. B. Vitamin-D-Messmethode) in einer Metaanalyse zusammengefasst. Durch die gemeinsame Analyse heterogener Studien konnte nicht festgestellt werden, ob lediglich eine Expositionsvariable einen Zusammenhang mit den untersuchten Outcomes zeigt. Daher wurden Subgruppenanalysen mit dem Ziel einer differenzierteren Untersuchung durchgeführt. Derartige Subgruppenanalysen waren aufgrund der geringen Studienzahl jedoch nicht immer möglich. Dementsprechend konnte kein einzelner für die hohe Heterogenität verantwortlicher Verzerrungsfaktor identifiziert werden. Um den Einfluss individueller Zufallseffekte zu minimieren, wurden die Metaanalysen im Random-Effects-Modell durchgeführt. Durch Sensitivitätsanalysen wurde die Verzerrung der Ergebnisse aufgrund von innerhalb der Originalstudien festgesetzten Vitamin-D-Klassifikationen oder aufgrund des Einflusses einzelner Studien minimiert. Auffallend war, dass die Beobachtungsstudien insgesamt eine höhere Qualität aufwiesen als die Interventionsstudien. Dennoch zeigten alle eingeschlossenen Studien gute oder moderate Qualität. Zusätzlich erfolgten Punktabzüge der Qualitätsbewertung häufig nicht aufgrund von inhaltlichen Fehlern, sondern durch nicht angegebene Informationen. Da die Studien unabhängig von der Studienqualitätsbewertung eingeschlossen wurden, kann eine Beeinflussung des Gesamtergebnisses durch Fehler der Einzelstudien dennoch nicht ausgeschlossen werden.

9 Fazit sowie Empfehlungen für das Gesundheitswesen und zukünftige Forschung

Die vorliegende Arbeit demonstriert, dass bereits publizierte Metaanalysen die Tendenz einer bei niedrigem mütterlichen Vitamin-D-Spiegel hohen Erkrankungswahrscheinlichkeit an Präeklampsie zeigten. Zusätzlich wurde ein niedriger Vitamin-D-Spiegel der Mutter mit einer geringen Geburtsgröße und einem niedrigen Geburtsgewicht des Kindes assoziiert. Eine Vitamin-D-Supplementation während der Schwangerschaft könnte förderlich auf Geburtsgröße und -gewicht des Kindes wirken. Die neu durchgeführten Metaanalysen erfassten sowohl einen signifikanten Zusammenhang von niedrigem mütterlichen Vitamin D (Status/Aufnahme/Supplementation) und Gestationsdiabetes als auch von einem niedrigen mütterlichen Vitamin-D-Spiegel und ante- und postpartalen Depressionen. Eine Assoziation von mütterlichem und kindlichem Vitamin D (Status/Aufnahme/Supplementation) und Asthma beim Kind konnte in der hier durchgeführten Metaanalyse nicht erfasst werden. Aufgrund der hohen Heterogenität der Einzelstudien in Hinblick auf Studiendesign, Outcome-Definitionen, Vitamin-D-Markern, -Grenzwerten und -Bestimmungsmethoden sowie Dosis, Frequenz und Dauer von Vitamin-D-Interventionen ist eine endgültige Beantwortung der Forschungsfragen jedoch nicht möglich.

Der Großteil aktueller Studien empfiehlt, während der Schwangerschaft, Stillzeit und Kindheit einen Vitamin-D-Spiegel von 50 nmol/l 25-OH-D anzustreben. Hierfür wird zu einer Vitamin-D-Aufnahme von 400 IE pro Tag für Kinder unter einem Lebensjahr und 600 bis 800 IE pro Tag für Schwangere und Stillende bei fehlender körpereigener Bildung geraten. Die Vitamin-D-Aufnahme ist jedoch an die individuellen Lebensumstände anzupassen. Einige Studien deuten darauf hin, dass ein Vitamin-D-Spiegel von bis zu 100 nmol/l 25-OH-D in der Schwangerschaft förderlich sein könnte. Ein derart hoher Vitamin-D-Spiegel kann momentan durch fehlende Evidenz nicht empfohlen werden, sollte in weiteren Interventionsstudien jedoch insbesondere im Hinblick auf Langzeitwirkungen überprüft werden.

Zur Beurteilung eines kausalen Zusammenhanges zwischen Vitamin D und gesundheitlichen Endpunkten werden zukünftig qualitativ hochwertige randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Interventionsstudien mit ausreichend langem Follow-Up-Zeitraum benötigt. Hierfür sollte ein gemeinsamer Referenzwert für Vitamin-D-Mangel und -Aufnahme determiniert sowie auf einheitliche laborchemische Bestimmungsmethoden und Klassifizierungen des Vitamin-D-Status geachtet werden. Zusätzlich sollten gemeinsame Kriterienkataloge zur Bestimmung der gesundheitlichen Endpunkte erarbeitet werden. Vor allem im Hinblick auf die Vitamin-D-Versorgung während der Stillzeit fehlt es an Studien. Auch die Mechanismen, durch die Vitamin D auf (patho-) physiologischer Ebene Einfluss auf gesundheitliche Endpunkte insbesondere in der Schwangerschaft, Stillzeit und Kindheit nehmen könnte, bedürfen weiterer Forschung.

Sobald sich eine Kausalitätsbeziehung von Vitamin D und gesundheitlichen Endpunkten bestätigt, empfiehlt es sich gesundheitsökonomische Betrachtungen anzuschließen. Hierfür kann gegebenenfalls eine routinemäßige 25-OH-D-Status-Bestimmung für Schwangere, Stillende und Kinder sowie ein Schema zum bedarfsgerechten Ausgleich von Vitamin-D-Defiziten durch Nahrung oder Supplemente etabliert werden.

10 Anhang

Anhang 1: Suchbegriffe der Online-Suche in „PubMed“

28.08.2019

Suche	Suchbegriff
1	vitamin d AND mother AND supplementation
2	vitamin d AND pregnancy outcome AND supplementation
3	vitamin d AND newborn AND supplementation
4	vitamin d AND infant AND pregnancy outcome
5	vitamin d AND lactation AND infant health
6	vitamin d AND lactation AND supplementation
7	vitamin d AND pregnancy AND depression
8	vitamin d AND gestational hypertension
9	vitamin d AND preeclampsia
10	vitamin d AND gestational diabetes
11	vitamin d AND pregnancy AND birthweight
12	vitamin d AND small for gestational age
13	vitamin d AND child AND eczema
14	vitamin d AND child AND allergy AND asthma
15	vitamin d AND infant AND respiratory infection
16	vitamin d AND immune system AND infant

26.11.2019

17	vitamin d AND infant AND bone health
----	--------------------------------------

Anhang 2: Ausschlussgründe für Studien nach dem Volltextstadium und nach Evaluation bereits vorhandener Metaanalysen
(nur Asthma, Gestationsdiabetes und Depression während und nach der Schwangerschaft)

Anzahl der Ausschlüsse pro Kategorie	Kategorie
Gestationsdiabetes	
14	Ergebnisse als kontinuierliche Variablen
10	keine Kontrollgruppe
12	Outcome für HTA nicht relevant
5	Studiendesign
Depression während und nach der Schwangerschaft	
4	Ergebnisse als kontinuierliche Variablen
1	keine Kontrollgruppe
1	Outcome für HTA nicht relevant
7	Studiendesign

Anhang 2: Fortsetzung

Anzahl der Ausschlüsse pro Kategorie	Kategorie
Asthma	
27	Studienpopulation
6	keine Kontrollgruppe
3	Outcome für HTA nicht relevant
6	Studiendesign
Gesamtanzahl	96

Anhang 3: Ergebnisse von in der systematischen Suche identifizierten Metaanalysen zur Bewertung der Studienlage

Autor, Jahr, LV	Exposition	Meta-analysen (n)	Outcome	Effektgröße (95 %-KI)	I²
Aghajafari, 2013 [3]	Status Mutter	2	BL	MD: -0,194 (-0,65 – 0,26)	n.a.
		4	BW	MD: -130,92 g [-186,69 g – (-75,14 g)].	n.a.
	10	GDM	OR: 1,49 (1,18–1,89)	0,0 %	
	2	HC	MD: -0,048 (-0,34 – 0,24)	n.a.	
	9	PE	OR: 1,79 (1,25–2,58)	0,0 %	
Akbari, 2017 [5]	Status Mutter	23	PE	OR: 1,33 (1,17–1,52)	85,0 %
Amaraei, 2018 [11]	Status Mutter	26	GDM	OR: 1,18 (1,01–1,35)	8,1 %
Amegah, 2017 [9]	Aufnahme, Suppl. Mutter	3	BL	RR: -0,24 (-0,69–0,22)	75,8 %
		3	PTB	RR: 0,91 (0,68–1,23)	0,0 %
Bi, 2018 [23]	Suppl. Mutter	3	Allergien	RR: 0,88 (0,52–1,49)	60,0 %
		3	Asthma	RR: 0,63 (0,36–1,11)	71,0 %
		17	BW	MD: 75,38 (22,88–127,88)	44,0 %
		3	Ekzeme	RR: 0,92 (0,77–1,11)	0,0 %
		2	HC	MD: 0,2 (-0,04–0,43)	78,0 %
		6	SGA	RR: 0,72 (0,52–0,99)	0,0 %
		2	URTI	RR: 0,94 (0,79–1,12)	79,0 %
Chen, 2017 [33]	Status Mutter	13	SGA	OR: 1,59 (1,14–2,22)	4,2 %

Anhang 3: Fortsetzung

Autor, Jahr, LV	Exposition	Meta-analysen (n)	Outcome	Effektgröße (95 %-KI)	I ²
Feng, 2016 [54]	Status Mutter und Kind (Nabelschnurblut)	8	Asthma	OR: 0,84 (0,70–1,01)	10,4 %
		9	RTI	OR: 0,85 (0,66–1,09)	66,1 %
Fu, 2017 [57]	Suppl. Mutter	5	PE	RR: 0,41 (0,22–0,78)	0,0 %
Harvey, 2014 [65]	Suppl. Mutter	5	BW	MD: 116,26 (-57,00–289,46)	86,3 %
		4	PE	OR: 0,78 (0,59–1,05) (pro 25 nmol/l 25-OH-D)	78,4 %
Hu, 2018 [78]	Status Mutter	29	GDM	OR: 1,39 (1,20–1,60)	50,2 %
Hu, 2018 [79]	Status Mutter	12	SGA	OR: 1,41 (1,14–1,75)	62,0 %
Hyppönen, 2014 [82]	Suppl. Mutter	15	PE	OR: 0,66 (0,52–0,83)	1,0 %
Jahanjoo, 2018 [86]	Suppl. Mutter bei GDM	5	FPG	MD: -12,54 [-15,03– (-10,05)]	0,0 %
			HDL	MD: 3,87 (1,20–6,55)	0,0 %
			HOM-IR	MD: -1,19 (-2,79– 0,41)	94,0 %
			hs-CRP	MD: -1,35 [-2,4–(-0,28)]	0,0 %
			Insulin	MD: -3,79 (-8,88 – 1,30)	92,0 %
			LDL	MD: -18,92 [-24,97– (-12,88)]	41,0 %
			TC	MD: -24,77 [-32,57– (-16,98)]	78,0 %
			TG	MD: -26,93 (-70,00–16,13)	87,0 %
Khaing, 2017 [89]	Suppl. Mutter	3	PE	OR: 0,47 (0,24–0,89)	≥ 25,0 %
Kron-Rodrigues, 2019 [143]	Suppl. Mutter bei GDM	6	FBG	MD: -15,50 [-20,32– (-10,68)]	48,0 %
		2	PE	RR: 0,34 (0,04–3,17)	n.a.
		2	PTB	RR: 1,02 (0,18–5,71)	n.a.
Lu, 2016 [103]	Status Mutter	20	GDM	RR: 1,45 (1,15–1,83)	66,6 %
Martínez-Domínguez, 2018 [108]	Status Mutter erste Hälfte der Schwangerschaft	2	BW	MD: 9,6 g (-21,7–40,9)	35,0 %
		3	GDM	OR: 0,93 (0,70–1,25)	27,0 %
		4	PE	OR: 0,73 (0,35–1,51)	0,0 %
		2	PTB	OR: 1,01 (0,76–1,34)	0,0 %
		2	SGA	OR: 1,02 (0,83–1,27)	0,0 %

Anhang 3: Fortsetzung

Autor, Jahr, LV	Exposition	Meta-analysen (n)	Outcome	Effektgröße (95 %-KI)	I ²
Maugeri, 2019 [111]	Suppl. Mutter	5	BL	MD: 0,5 cm (0,08 cm–0,92 cm)	2,0 %
		12	BW	MD: 103,17 g (62,29 g–144,04 g)	2,0 %
		4	HC	MD: 0,19 cm (0,13 cm–0,24 cm)	0,0 %
Nurmatov, 2011 [125]	Aufnahme Mutter	2	Asthma	OR: 0,76 (0,39–1,48)	72,8 %
Ojo, 2019 [127]	Suppl. Mutter bei GDM	5	FBG	MD: -0,46 mmol/l [-0,68–(-0,25)]	41,0 %
			HbA1c	MD: -0,37 [-0,65–(-0,08)]	0,0 %
			Serum-Insulin	MD: 4,10 µIE/ml [-5,50–(-2,71)]	0,0 %
Pacheco-González, 2018 [128]	Status Mutter und Kind (Nabelschnurblut)	10	All. Sensit.	OR: 1,00 (0,95–1,06)	0,0 %
		6	Asthma	OR: 0,76 (0,62–0,98)	1,5 %
		11	Atop. Ekzem	OR: 0,84 (0,45–1,56)	81,0 %
		14	RTI	OR: 0,64 (0,47–0,87)	82,9 %
Palacios, 2019 [130]	Suppl. Mutter	8	BL	MD: 0,57 (0,19–0,95)	63,4 %
		3	BW	MD: 80,3 (-14,4–175)	92,1 %
		3	HC	MD: 0,11 (-0,21–0,44)	80,0 %
		4	GDM	RR: 0,51 (0,27–0,97)	0,0 %
		4	PE	RR: 0,48 (0,30–0,79)	0,0 %
		7	PTB	RR: 0,66 (0,34–1,30)	0,0 %
Palacios, 2016 [129]	Suppl. Mutter	2	GDM	RR: 0,43 (0,05–3,45)	n.a.
		2	PE	RR: 0,52 (0,25–1,05)	n.a.
Pérez-López, 2015 [134]	Suppl. Mutter	6	BL	MD: 0,30 (0,19–0,41)	84,0 %
		8	BW	MD: 107,60 (59,86–155,33)	0,0 %
		3	GDM	RR: 1,05 (0,60–1,82)	0,0 %
		3	PE	RR: 0,88 (0,51–1,52)	24,0 %
		4	PTB	RR: 1,26 (0,60–2,63)	0,0 %
Poel, 2012 [137]	Status Mutter	7	GDM	OR: 1,61 (1,19–2,17)	69,0 %
Roth, 2017 [144]	Suppl. Mutter	2	Asthma	RR: 0,81 (0,67–0,98)	0,0 %
		5	GDM	RR: 0,65 (0,39–1,08)	45,0 %
		7	LBW	RR: 0,74 (0,47–1,16)	47,0 %
		3	PE	RR: 1,09 (0,43–2,76)	67,0 %
		13	PTB	RR: 1,00 (0,77–1,30)	0,0 %
		2	URTI	RR: 0,91 (0,77–1,06)	0,0 %
5	SGA	RR: 0,60 (0,40–0,90)			

Anhang 3: Fortsetzung

Autor, Jahr, LV	Exposition	Meta-analysen (n)	Outcome	Effektgröße (95 %-KI)	I ²
Santamaria, 2018 [148]	Status Mutter und Kind (Nabelschnurblut)	16	BW	MD: -100,69 [-162,25–(-39,13)]	92,0 %
		10	BL	MD: -0,00 (-0,32–0,31)	82,0 %
		7	HC	MD: -0,11 (-0,30–0,09)	65,0 %
Shen, 2018 [151]	Status Mutter und Kind (Blut und Nabelschnurblut)	8	Asthma	OR: 0,81 (0,65–1,01)	0,0 %
Shi, 2019 [152]	Aufnahme Mutter	20	Asthma	OR: 0,78 (0,69–0,89)	63,0 %
Tabesh, 2013 [158]	Status Mutter	8	PE	laut Originalstudie signifikant	52,7 %
Thorne-Lyman, 2012 [160]	Suppl. Mutter	3	LBW	RR: 0,40 (0,23–0,71)	5,0 %
		2	PE	OR: 0,95 (0,86–1,06)	0,0 %
		2	PTB	RR: 0,77 (0,35–1,66)	46,0 %
		2	SGA	RR: 0,67 (0,40–1,11)	0,0 %
Tous, 2019 [161]	Status Mutter	13	BW	MD: -87,82 g [-119,73 g–(-55,91 g)]	58,0 %
		7	HC	MD: -0,19 cm [-0,32 cm–(-0,06 cm)]	69,0 %
		11	PTB	OR: 1,16 (0,83–1,62)	68,0 %
		11	SGA	OR: 1,59 (1,24–2,03)	66,0 %
Wang, 2018 [167]	Status Mutter	3	APD	aOR: 1,47 (0,92–2,36)	87,2 %
		4	PPD	aOR: 3,67 (1,72–7,85)	79,4 %
Wei, 2013 [168]	Status Mutter	12	GDM	OR: 1,38 (1,12–1,70)	0,0 %
		8	PE	OR: 2,09 (1,50–2,90)	0,0 %
		5	PTB	OR: 1,58 (1,08–2,31)	48,0 %
		6	SGA	OR: 1,53 (1,08–2,15)	47,0 %
Wei, 2016 [169]	Status Mutter	4	Asthma	OR: 0,98 (0,94–1,02)	28,8 %
		3	Ekzem	OR: 0,90 (0,83–0,98)	0,0 %
Zhang, 2015 [181]	Status Mutter	20	GDM	OR: 1,53 (1,33–1,75)	16,2 %
Zhang, 2017 [182]	Status Mutter	38	GDM	OR: 1,85 (1,47–2,32)	56,53 %

Abkürzungen: aOR = adjustierte Odds Ratio; All. = Allergische; APD = Antepartale Depression; Atop. = Atopisches; GDM = Gestationsdiabetes mellitus; (L)BW = (niedriges) Geburtsgewicht [(Low) Birth Weight]; LV = Literaturverzeichnis; MD = Mittlere Differenz (Mean Difference); PE = Präeklampsie

Anhang 3: Fortsetzung

Abkürzungen: PTB = Frühgeburt (Preterm Birth); PPD = Postpartale Depression; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie; RTI = Infektion des Respirationstrakts (respiratory tract infection); URTI = Infektion des oberen Respirationstrakts (upper respiratory tract infection); Suppl. = Supplementation.

Anmerkungen: I^2 gerundet auf eine Stelle hinter dem Komma aufgeführt. Bei mehreren Einteilungen der Exposition wurde die OR für die niedrigste gegenüber der höchsten Exposition angegeben. Bei mehreren Effektgrößen (z.B. OR und RR) für ein Outcome wurde die OR übernommen. Es sind nur die Ergebnisse der Outcomes dargestellt, die für die vorliegende Arbeit ausgewählt wurden. Wenn Effektgrößen im Fixed- und im Random-Modell angegeben waren, wurde das Ergebnis des Fixed-Modells aufgeführt.

Anhang 4: Fall- und Kontrollgruppen der in den neuen Metaanalysen eingeschlossenen Interventionsstudien

Autor, Jahr	Outcome	Vitamin-D-Gruppe	Kontrollgruppe	Dauer der Intervention
Brustad, 2019	Asthma	2800 IE/Tag	400 IE/Tag	24 GW bis eine Woche PP
Wolsk, 2017	Asthma	4400 IE/Tag	400 IE/Tag	10–18 GW bis Geburt
		2800 IE/Tag	400 IE/Tag	22–26 GW bis eine Woche PP
Mojibijan, 2015	GDM	50 000 IE alle 14 Tage	400 IE/Tag	12 GW bis Geburt
Wagner, 2013	GDM	4000 IE/Tag	400 IE/Tag	12–14 GW bis Geburt
		4000 IE/Tag (nach einmalig 2000 IE über einen Monat für beide Gruppen)	2000 IE/Tag	12–16 GW bis Geburt
Ghasemi Tehrani, 2017	GDM	50 000 IE alle 14 Tage	0 IE/Tag	14–16 GW, über 10 Wochen
Yap, 2014	GDM	5000 IE/Tag	400 IE/Tag	14 GW bis Geburt

Abkürzungen: GDM = Gestationsdiabetes mellitus; GW = Gestationswoche; PP = Postpartum.

Anmerkung: Bei zwei Interventionen für eine Studie wurde eine kombinierte Analyse durchgeführt.

Anhang 5: In der vorliegenden Metaanalyse eingeschlossene Studien des Outcomes Gestationsdiabetes

Autor, Jahr	LV	Studiendesign	Land	(n)
Al Ajlan, 2018	[6]	Kohorte	Saudi-Arabien	419
Arnold, 2015	[14]	Fall-Kontroll (verschachtelt)	USA	652
Baker, 2012	[15]	Fall-Kontroll (verschachtelt)	USA	180
Bal, 2016	[16]	Fall-Kontroll (verschachtelt)	Türkei	100
Bao, 2018	[18]	Kohorte	USA	15 225
Boyle, 2016	[25]	Kohorte	Australien	1544
Burris, 2012	[29]	Kohorte	USA	1314
Cho, 2013	[35]	Fall-Kontroll	Korea	60
Dwarkanath, 2019	[48]	Kohorte	Indien	392
Eggemoen, 2018	[51]	Kohorte	Norwegen	745
Flood-Nichols, 2015	[55]	Kohorte	USA	235
Ghasemi Tehrani, 2017	[159]	RCT	Iran	210
Kramer, 2014	[92]	Fall-Kontroll (verschachtelt)	Kanada	524
Lacroix, 2014	[96]	Kohorte	Kanada	655
Loy, 2015	[102]	Kohorte	Singapur	940
Makgoba, 2011	[105]	Fall-Kontroll	U.K.	248
Mojibian, 2015	[113]	RCT	Iran	500

Anhang 5: Fortsetzung

Autor, Jahr	LV	Studiendesign	Land	(n)
Muthukrishnan, 2015	[117]	Kohorte	Indien	692
Nachankar, 2018	[118]	Querschnitt	Indien	75
Nobles, 2015	[122]	Kohorte	USA	237
Park, 2014	[131]	Kohorte	Korea	523
Parlea, 2011	[132]	Fall-Kontroll (verschachtelt)	Kanada	337
Pleskačová, 2015	[136]	Fall-Kontroll	Tschechien	76
Soheilykhah, 2010	[154]	Fall-Kontroll	Iran	136
Soytac Inancli, 2015	[83]	Fall-Kontroll	Zypern	230
Wagner, 2013	[166]	RCT (kombinierte Analyse)	USA	502
Wang, 2018	[167]	Kohorte	China	1978
Wilson, 2018	[171]	Kohorte	Australien	2798
Xu, 2017	[175]	Querschnitt	China	827
Yang, 2018	[177]	Kohorte	Australien	23 100
Yap, 2014	[178]	RCT	Australien	179
Zhang, 2008	[180]	Fall-Kontroll (verschachtelt)	USA	171

Abkürzungen: LV = Literaturverzeichnis; n = Gesamtanzahl der Studienteilnehmerinnen; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie

Anhang 6: Effektgrößen der in der vorliegenden Metaanalyse eingeschlossenen Studien des Outcomes Gestationsdiabetes

Autor, Jahr	Exposition	Vitamin D -		Vitamin D +		OR (95 %-KI)
		GDM+	GDM-	GDM+	GDM-	
Al Ajlan, 2018	25-OH-D Mutter < 50 vs ≥ 50	108	249	8	54	2,93 (1,35–6,36)
Arnold, 2015	25-OH-D Mutter < 50 vs ≥ 75	24	57	50	234	1,97 (1,12–3,47)
	< 50 vs ≥ 50	24	57	111	460	1,74 (1,04–2,94)
Baker, 2012	25-OH-D Mutter < 50 vs ≥ 75	5	8	44	88	1,25 (0,39–4,05)
	< 50 vs ≥ 50	5	8	55	112	1,27 (0,40–4,07)
Bal, 2016	25-OH-D Mutter < 50 vs ≥ 75	15	16	25	16	0,60 (0,23–1,54)
	< 50 vs ≥ 50	15	16	35	34	0,91 (0,39–2,13)
Bao, 2018	Aufnahme Mutter (Nahrung + Suppl.) < 200 vs ≥ 600	174	3444	196	5135	1,32 (1,07–1,63)
	< 400 vs ≥ 400	4811	10 085	384	5331	0,66 (0,58–0,76)
Boyle, 2016	25-OH-D Mutter 25-49,9 vs ≥ 75	1	67	9	717	1,19 (0,15–9,53)
	< 50 vs ≥ 50	9	341	23	717	0,82 (0,38–1,80)
Burris, 2012	25-OH-D Mutter < 25 vs ≥ 75	15	47	4	243	19,39 (6,16–61,00)
	< 50 vs ≥ 50	19	428	9	858	4,23 (1,90–9,43)
Cho, 2013	25-OH-D Mutter < 50 vs ≥ 50	17	11	3	29	14,93 (3,65–61,19)
Dwarkanath, 2019	25-OH-D Mutter < 30 vs ≥ 75	20	120	0	19	6,64 (0,39–114,23)
	< 50 vs ≥ 50	34	279	6	73	1,84 (0,60–3,67)
Eggemoen, 2018	25-OH-D Mutter < 37 vs ≥ 50	44	67	248	262	0,69 (0,46–1,05)
	< 50 vs ≥ 50	141	94	248	262	1,59 (1,16–2,17)
Flood-Nichols, 2015	25-OH-D Mutter 52,5-72,5 vs ≥ 75	3	57	2	38	1,00 (0,16–6,27)
Ghasemi Tehrani, 2017	Suppl. Mutter 0 vs 50.000	7	63	8	62	0,72 (0,24–2,22)
	alle 14 Tage	8	62	7	63	1,16 (0,39–3,40)

Anhang 6: Fortsetzung

Autor, Jahr	Exposition	Vitamin D - GDM+	Vitamin D - GDM-	Vitamin D + GDM+	Vitamin D + GDM-	OR (95 %-KI)
Kramer, 2014	25-OH-D Mutter < 50 vs ≥ 75	-	-	-	-	0,76 (0,45–1,3) ¹
Lacroix, 2014	25-OH-D Mutter < 50 vs ≥ 75	20	155	9	155	2,22 (0,98–5,03)
	< 50 vs ≥ 50	45	446	9	155	1,69 (0,95–3,03)
Loy, 2015	25-OH-D Mutter < 75 vs ≥ 75	59	329	96	456	0,85 (0,60–1,21)
Makgoba, 2016	25-OH-D Mutter < 25 vs ≥ 25	18	36	72	122	1,00 (0,50–2,01)
	< 50 vs ≥ 50	56	90	34	68	1,24 (0,73–2,11)
Mojibian, 2015	Suppl. Mutter 400/Tag vs 50.000 alle 14 Tage	33	213	15	209	2,16 (1,14–4,09)
Muthukrishnan, 2015	25-OH-D Mutter < 50 vs ≥ 50 (ohne Suppl.)	34	8	17	11	2,75 (0,93–8,11)
	< 50 vs ≥ 50 (mit Suppl.) ²	30	12	14	14	2,50 (0,92–6,79)
Nachankar, 2018	25-OH-D Mutter < 50 vs ≥ 75	2	17	5	12	0,28 (0,95–1,71)
	< 50 vs ≥ 50	2	17	12	44	0,43 (0,09–2,13)
Nobles, 2015	25-OH-D Mutter < 50 vs ≥ 75	-	-	-	-	2,7 (0,71–10,28) ³
	< 75 vs ≥ 75	-	-	-	-	1,25 (0,56–2,70) ³
Park, 2014	25-OH-D Mutter < 25 vs ≥ 50	5	198	4	54	0,34 (0,09–1,31)
	< 50 vs ≥ 50	19	446	4	54	0,58 (0,19–1,75)
Parlea, 2011	25-OH-D Mutter < 46,9 vs ≥ 73,5	33	50	18	66	2,42 (1,22–4,79)
	< 46,9 vs ≥ 46,9	33	50	83	168	1,34 (0,80–2,23)
Pleskačová, 2015	25-OH-D Mutter < 50 vs ≥ 50 (24-30 GW)	45	2	2	27	303,75 (40,41–2283,37)
	< 50 vs ≥ 50 (6w-12m pp)	30	10	17	19	3,35 (1,27–8,84)
Soheilykhah, 2010	25-OH-D Mutter < 50 vs ≥ 75	45	79	8	15	1,07 (0,42–2,72)
	< 50 vs ≥ 50	45	79	9	32	2,03 (0,89–4,62)

Anhang 6: Fortsetzung

Autor, Jahr	Exposition	Vitamin D - GDM+	Vitamin D - GDM-	Vitamin D + GDM+	Vitamin D + GDM-	OR (95 %-KI)
Soytac Inancli, 2015	25-OH-D Mutter < 25 vs ≥ 75	8	20	8	36	1,80 (0,59–5,53)
	< 50 vs ≥ 50	25	77	20	108	1,75 (0,91–3,38)
Wagner, 2013	Suppl. Mutter 400 vs 4000	8	102	10	181	1,42 (0,54–3,71)
	< 400 vs ≥ 400	8	102	26	365	1,10 (0,48–2,51)
Wang, 2018	25-OH-D Mutter < 80 vs ≥ 80	-	-	-	-	1,06 (1,04–1,09)
Wilson, 2018	25-OH-D Mutter < 25 vs ≥ 75	5	94	26	1063	2,18 (0,82–5,80)
	< 50 vs ≥ 50	31	741	61	1956	1,34 (0,86–2,08)
Xu, 2017	25-OH-D Mutter < 26 vs > 54,25	-	-	-	-	4,45 (2,92–6,79)
	38,5-54,25 vs > 54,25	-	-	-	-	1,32 (0,95–1,79)
Yang, 2018	25-OH-D Mutter < 30 vs ≥ 50	477	7049	366	7559	1,40 (1,22–1,61)
	< 50 vs ≥ 50	979	14 197	366	7559	1,42 (1,26–1,61)
Yap, 2014	Suppl. Mutter 400 vs 5000	12	68	7	71	1,79 (0,67–4,82)
Zhang, 2008	25-OH-D Mutter < 50 vs ≥ 75	19	16	14	51	4,33 (1,78–10,53)
	< 50 vs ≥ 50	19	16	38	98	3,06 (1,42–6,57)

Abkürzungen: GDM+/GDM- = Gestationsdiabetes mellitus/kein Gestationsdiabetes mellitus; m = Monat; pp = Postpartum; Suppl. = Supplementation; Vitamin D+/Vitamin D- = hohes/niedriges Vitamin D; w = Wochen.

Anmerkungen: In Kursiv sind die Effektgrößen der Sensitivitätsanalyse unter zur Hauptanalyse alternativen Vitamin-D-Einteilungen der vorliegenden Studie angegeben. Ist aufgrund fehlender Daten der Originalstudie keine Effektgröße in Kursiv aufgeführt, wurde die Effektgröße der Hauptanalyse auch für die Sensitivitätsanalyse verwendet. Angabe von 25-OH-D der Mutter in nmol/l, Vitamin-D-Aufnahme und Vitamin-D-Supplementation in IE pro Tag.

¹OR adjustiert für Alter, Ethnizität, Diabetes in der Familie, BMI und Aktivität vor sowie Gewichtszunahme in Schwangerschaft, Jahreszeit der Blutabnahme, Calcium-/Vitamin-D-Supplementeinnahme.
² wenn 25-OH-D initial < 50 nmol/l erneute Analyse nach Supplementation von 60 000 IE zwei Mal pro Woche über vier Wochen

³ Effektgröße der Originalstudie als RR angegeben.

Anhang 7: Diagnosekriterien für Gestationsdiabetes von in der vorliegenden Metaanalyse eingeschlossenen Studien

Autor, Jahr	Zeitpunkt der Testung	Testungen, Kriterien
Al Ajlan, 2018	24–28 GW	75 g oGTT, IADPSG-Kriterien
Arnold, 2015	n.a.	50 g oGTT, wenn BG \geq 7,8 mmol/l zusätzlich nach ein bis zwei Wochen 100 g oGTT, ADA-Kriterien
Baker, 2012	24–28 GW	50 g OGTT, wenn BG $>$ 7,8 mmol/l 100 g oGTT, National-Diabetes-Data-Group-Kriterien; Screening Risikopatientinnen in erstem oder frühem zweitem Trimester
Bal, 2016	n.a.	50 g oGTT, wenn FPG $>$ 7,8 mmol/l nach zwei Wochen 100 g oGTT, Zutreffen von zwei oder mehr folgender Kriterien: FBG \geq 5,3 mmol/l, 1h BG \geq 10 mmol/l, 2h BG \geq 8,6 mmol/l, 3h BG \geq 7,8 mmol/l
Bao, 2018	n.a.	selbstberichtete Arzt diagnose
Boyle, 2016	24–28 GW	50 g oGTT, wenn 1h BG \geq 7,8 mmol/l zusätzlich nüchtern 75 g oGTT, Kriterien: FPG \geq 5,5 mmol/l oder zweimal FPG \geq 9,0 mmol/l
Burris, 2012	26–28 GW	50 g oGTT, wenn 1h BG \geq 7,8 mmol/l zusätzlich 100 g oGTT, zwei abweichende Werte der folgenden: 1h BG $<$ 10 mmol/l, 2h BG $<$ 8,6 mmol/l, 3h BG $<$ 7,8 mmol/l
Cho, 2013	24–28 GW	50 g oGTT, wenn BG \geq 7,8 mmol/l zusätzlich 100 g oGTT, Zutreffen von zwei oder mehr der folgenden Kriterien: FPG \geq 95mg/dl und 1-,2-3h BG \geq 10 mmol/l, \geq 8,6 mmol/l, \geq 7,8 mmol/l
Dwarkanath, 2019	Beginn der Studie + Mitte der Schwangerschaft	75 g oGTT, IADPSG-Kriterien
Eggemoen, 2018	28 GW	75 g oGTT, FPG \geq 5,1 mmol/l oder 2h FPG \geq 8,5 mmol/l
Flood-Nichols, 2015	n.a.	Referenz der Studie auf die „American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletins“ nicht mehr verfügbar
Ghasemi Tehrani, 2017	24–26 GW	75 g oGTT, normale GTT: FBG 5,6–6,6 mmol/l; pathologische GTT: 1h \leq 7,8 mmol/l oder 2h BG 7,8–11,1 mmol/l. Diagnose bei zwei pathologischen oGTT
Kramer, 2014	spätes 2. Trimester	50 g oGTT und nach 3h 100 g oGTT, National-Diabetes-Data-Group-Kriterien
Lacroix, 2014	24–28 GW	75 g oGTT, IADPSG-Kriterien

Anhang 7: Fortsetzung

Autor, Jahr	Zeitpunkt der Testung	Testungen, Kriterien
Loy, 2015	26–28 GW	75 g oGTT, WHO-Kriterien
Makgoba, 2016	24–28 GW	bei anfänglicher BG $\geq 6,7$ mmol/l: 75g oGTT, WHO-Kriterien
Mojibian, 2015	24–28 GW	100 g oGTT nach nächtlichem Fasten von 8 bis 14 h (mindestens drei Tage zuvor uneingeschränkte Diät und physische Aktivität), Zutreffen von zwei oder mehr der folgenden Kriterien: FPG $\geq 5,3$ mmol/l, 1-, 2- und 3h PG ≥ 10 mmol/l, $8,6$ mmol/l, $\geq 7,8$ mmol/l
Muthukrishnan, n.a. 2015		75 g oGTT, GDM wenn 2h FPG $> 7,8$ mmol/l
Nachankar, 2018	n.a.	75 g oGTT, ADA-Kriterien
Nobles, 2015	24–28 GW	50 g oGTT, ADA-Kriterien
Park, 2014	24–28 GW	50g oGTT, wenn positiv 100g oGTT, Kriterien: FPG $\geq 5,3$ mmol/l, 1h FPG ≥ 10 mmol/l, 2h $\geq 8,6$ mmol/l, 3h $\geq 7,8$ mmol/l
Parlea, 2011	24–28 GW	50 g oGTT, 1h PG $\geq 10,3$ mmol/l; wenn 1h PG 7,8-10,2 mmol/l Durchführung 100 g oGTT/75g oGTT, Zutreffen von zwei oder mehr der folgenden Kriterien: 3h 100 g oGTT: FPG $\geq 5,8$ mmol/l, 1h $\geq 10,6$ mmol/l, 2 h $\geq 9,2$ mmol/l und 3 h $\geq 8,1$ mmol/l; 2h 75 g oGTT: FPG $\geq 5,3$ mmol/l, 1h $\geq 10,6$ mmol/l und 2h $\geq 8,9$ mmol/l
Pleskačová, 2015	24–30 GW	75 g oGTT, Zutreffen eines der folgenden Kriterien: FPG $\geq 5,6$ mmol/l 1h BG $\geq 8,9$ mmol/l, 2h BG $\geq 7,7$ mmol/l
Soheilykhah, 2010	24–28 GW (bei Risikopatientinnen 14 + 18 GW)	50 g oGTT, bei pathologischem Ergebnis 100 g oGTT, Zutreffen von zwei oder mehr der folgenden Kriterien: FPG ≥ 95 mmol/l, 1-,2-,3-h PG ≥ 10 mmol/l, $\geq 8,6$ mmol/l, $\geq 7,8$ mmol/l
Soytac Inancli, 2015	n.a.	75 g oGTT (12h nüchtern), National-Diabetes-Data-Group-Kriterien
Wagner, 2013	n.a.	nach American Congress of Obstetrician and Gynecologist Definition und Krankenhausakten bei stationären Aufenthalten
Wang, 2018	24 \pm 4,8 GW	75 g oGTT, FPG $\geq 5,1$ mmol/l oder 1h PG ≥ 10 mmol/l oder 2h PG $\geq 8,5$ mmol/l
Wilson, 2018	24–28 GW	75 g oGTT, Zutreffen von mehr als einem der folgenden Kriterien: FPG 2018 $\geq 7,0$ mmol/l, HbA1c $\geq 6,5\%$, zufällige PG $\geq 11,1$ mmol/l

Anhang 7: Fortsetzung

Autor, Jahr	Zeitpunkt der Testung	Testungen, Kriterien
Xu, 2017	n.a.	75 g oGTT, FBG > 5,10 mmol/l, 1h BG > 10 mmol/l, 2h BG > 8,50 mmol/l
Yang, 2018	n.a.	75 g oGTT, abweichende Ergebnisse von FPG < 5,1mmol/l, 1h FPG < 10,0mmol/l, 2h FPG < 8,5 mmol/l
Yap, 2014	26 + 28 GW	75 g oGTT, FPG ≥ 5,5 mmol/l oder 2h FPG ≥ 8,0 mmol/l
Zhang, 2008	24–28 GW	50 g oGTT, wenn Glucose ≥ 7,8 mmol/l zusätzlich 100 g oGTT, ADA-Kriterien

Abkürzungen: ADA = American Diabetes Association; BG = Blutglucose; FBG = Nüchtern-Blutglucose; FPG = Nüchtern-Plasmagluose; GDM = Gestationsdiabetes mellitus; GTT = Glucosetoleranz; IADPSG = International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups; PG = Plasma-Glucose; WHO = World Health Organization

Diagnosekriterien für Gestationsdiabetes mellitus je nach Fachgesellschaft:

ADA-Kriterien: FPG > 5,3 mmol/l; 1h BG > 10,0 mmol/l; 2h BG > 8,6 mmol/l; 3h BG > 7,8mmol/l [10]

WHO-Kriterien: FPG ≥ 7,0 mmol/l oder 2h postprandiale BG ≥ 7,8 mmol/l [7]

IADPSG-Kriterien: FPG ≥ 5,1 mmol/l oder 1h PG ≥ 10 mmol/l oder 2h PG ≥ 8,5 mmol/l [85]

National-Diabetes-Data-Group-Kriterien: FBG ≥ 5,8 mmol/l, 1h BG ≥ 10,5 mmol/l, 2h BG ≥ 9,2 mmol/l, 3h BG ≥ 8,0 mmol/l [119]

Anhang 8: Vitamin-D-Bestimmung und Einteilungen der Vitamin-D-Versorgung von in der Metaanalyse eingeschlossenen Studien zum Outcome Gestationsdiabetes

Autor, Jahr	Messparameter, Messzeitpunkt	Cut-Off-Werte	Bestimmungsmethode
Al Ajlan, 2018	25-OH-D Mutter, 11,2 ± 2,75 GW	< 50 nmol/l	ECLIA
Arnold, 2015	25-OH-D Mutter, 16 GW	< 50 nmol/l: Mangel 50–72,50 nmol/l: Insuffizienz ≥ 75 nmol/l: Suffizienz	LC-MS/MS
Baker, 2012	25-OH-D Mutter, 11–13 GW	< 50 nmol/l: Mangel 50–74,90 nmol/l: Insuffizienz ≥ 75 nmol/l: Suffizienz	LC-MS/MS
Bal, 2016	25-OH-D Mutter, 24-28 GW	< 50 nmol/l: Mangel 50–75 nmol/l: moderates Defizit ≥ 75 nmol/l: normal	flüssig UPLC MS/MS

Anhang 8: Fortsetzung

Autor, Jahr	Messparameter, Messzeitpunkt	Cut-Off-Werte	Bestimmungsmethode
Bao, 2018	Aufnahme Mutter, vor der Schwangerschaft ¹	n.a.	FFQ
Boyle, 2016	25-OH-D Mutter, 15 GW	< 25 nmol/l: schwerer Mangel < 50 nmol/l: Mangel < 75 nmol/l: Insuffizienz	LC-MS/MS
Burris, 2012	25-OH-D Mutter, 26–28 GW	< 25 nmol/l: schwerer Mangel 25–< 50 nmol/l: Mangel 50–< 75 nmol/l: Insuffizienz ≥ 75 nmol/l: Suffizienz	CLIA, RIA
Cho, 2013	25-OH-D Mutter, direkt vor der Geburt	< 50 nmol/l	ELISA
Dwarkanath, 2019	25-OH-D Mutter, 12 GW	< 30 nmol/l: schwerer Mangel < 50 nmol/l: Mangel < 75 nmol/l: Insuffizienz	LC-MS/MS
Eggemoen, 2018	25-OH-D Mutter, 15 und 28 GW	≥ 37 nmol/l: Suffizienz < 37 nmol/l: Mangel < 37 nmol/l und ≥ 37 nmol/l: steigend ≥ 37 nmol/l und < 37 nmol/l: fallend	RIA
Flood-Nichols, 2015	25-OH-D Mutter, 5 und 12 GW	< 25 nmol/l: schwerer Mangel < 50 nmol/l: Defizienz 51–74 nmol/l: Insuffizienz ≥ 75 nmol/l: Suffizienz	ELISA
Ghasemi Tehrani, 2017	25-OH-D Mutter, 14–16 GW	< 75 nmol/l	n.a.
Kramer, 2014	25-OH-D Mutter, 30 GW	< 50 nmol/l: Mangel ≥ 50–< 75 nmol/l: Insuffizienz ≥ 75 nmol/l: Suffizienz	ECLIA
Lacroix, 2014	25-OH-D Mutter, 6–13 GW und 24–28 GW	< 50 nmol/l: Mangel 50–74,9 nmol/l: Insuffizienz > 75 nmol/l: Suffizienz	LC-MS/MS
Loy, 2015	25-OH-D Mutter, 26–28 GW	≤ 75 nmol/l	LC-MS/MS
Makgoba, 2016	25-OH-D Mutter, 11–13 GW	< 25 nmol/l: Mangel < 50 nmol/l: Insuffizienz	LC-MS/MS
Mojibijan, 2015	25-OH-D Mutter, bei Geburt	n.a.	ELISA

Anhang 8: Fortsetzung

Autor, Jahr	Messparameter, Messzeitpunkt	Cut-Off-Werte	Bestimmungsmethode
Muthukrishnan, 2015	25-OH-D Mutter, < 28 GW	< 50 nmol/l: Mangel 50–72,5 nmol/l: Insuffizienz	RIA
Nachankar, 2018	25-OH-D Mutter, 24–28 GW	≤ 50 nmol/l: Mangel 52,5–75 nmol/l: Insuffizienz > 75 nmol/l: Suffizienz	RIA
Nobles, 2015	25-OH-D Mutter, 15,2 ± 4,7 GW	< 50 nmol/l: Mangel 50–< 75 nmol/l: Insuffizienz ≥ 75 nmol/l: Suffizienz	CLIA
Park, 2014	25-OH-D Mutter, 20–22 GW und 32–34 GW	< 25 nmol/l: Insuffizienz 25–49,9 nmol/l: grenzwertig ≥ 50 nmol/l: Suffizienz	ECLIA
Parlea, 2011	25-OH-D Mutter, 15 und 18 GW	< 46,9 nmol/l 46,9–60,4 nmol/l 60,4–73,4 nmol/l	CLIA
Pleskačová, 2015	25-OH-D Mutter, 24–30 GW	< 50 nmol/l: Mangel 50–72,5 nmol/l: relative Insuffizienz > 72,5 nmol/l: Suffizienz	in vitro diagnostisches Enzym
Soheilykhah, 2010	25-OH-D Mutter, 24–28 GW	< 50 nmol/l: Mangel 50–72,50 nmol/l: Insuffizienz ≥ 75 nmol/l: Suffizienz	ELISA
Soytac Inancli, 2015	25-OH-D Mutter, 24–26 GW	< 25 nmol/l: schwerer Mangel < 50 nmol/l: Mangel 50–72,5 nmol/l: Insuffizienz ≥ 75 nmol/l: Suffizienz	ECLIA
Wagner, 2013	25-OH-D Mutter, 12–16 GW	< 50 nmol/l: Mangel ≥ 50–<80 nmol/l: Insuffizienz ≥ 80 nmol/l: Suffizienz	RIA
Wang, 2018	25-OH-D Mutter, n.a.	22,12 nmol/l 37,1 nmol/l 92,5 nmol/l	ECLIA
Wilson, 2018	25-OH-D Mutter, 15 ± 1 GW	< 44 nmol/l: niedrig 44–63 nmol/l: niedrig-moderat 63–81 nmol/l: moderat-hoch > 81 nmol/l: hoch	CLIA

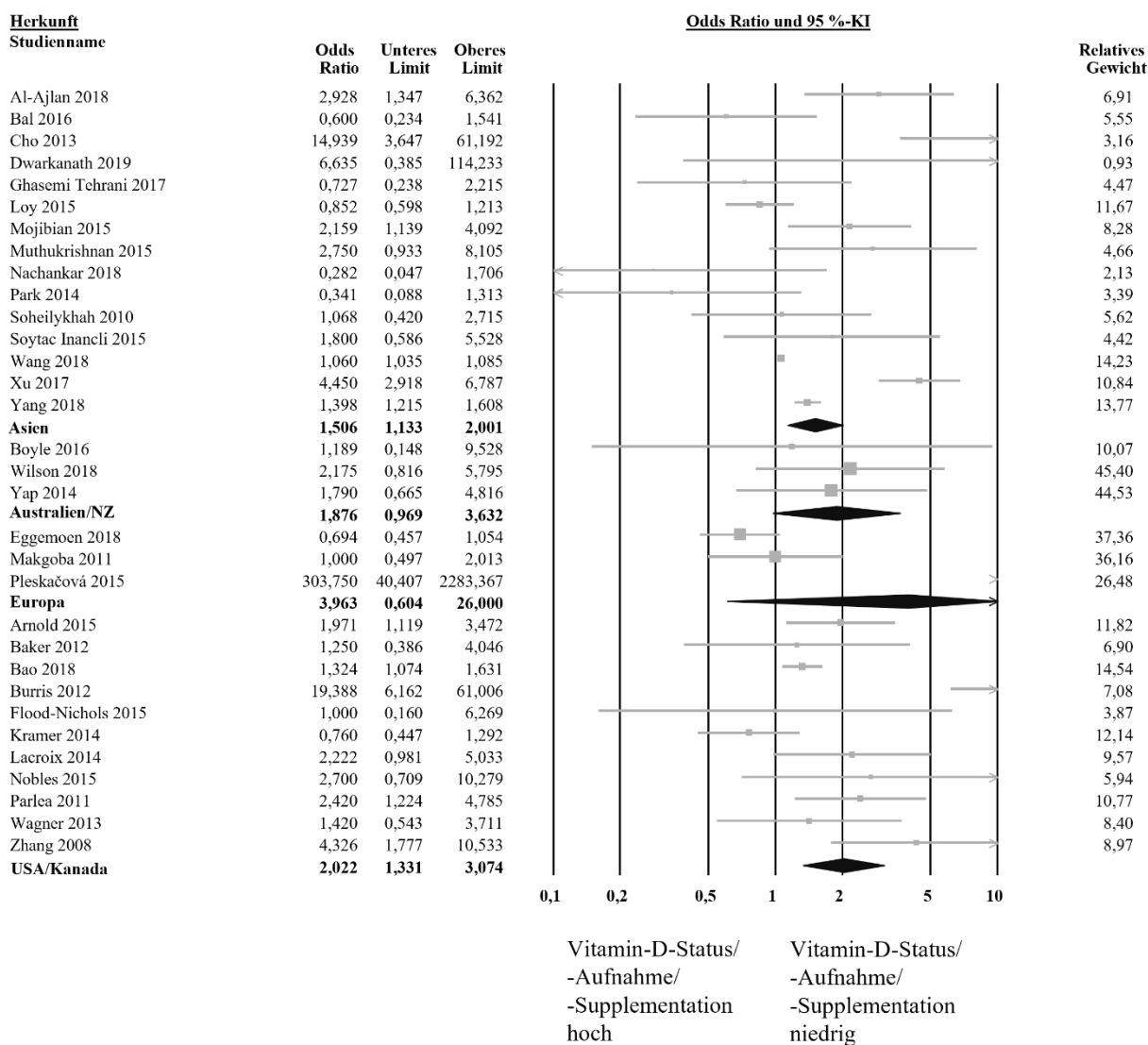
Anhang 8: Fortsetzung

Autor, Jahr	Messparameter, Messzeitpunkt	Cut-Off-Werte	Bestimmungsmethode
Xu, 2017	25-OH-D Mutter, erster pränataler Besuch	< 50 nmol/l: Mangel 50–72,50 nmol/l: Insuffizienz ≥ 75 nmol/l: Suffizienz	ECLIA
Yang, 2018	25-OH-D Mutter, 16 GW	< 30 nmol/l: Mangel 30–50 nmol/l: Inadäquat > 50 nmol/l: Suffizienz	ELISA
Yap, 2014	25-OH-D Mutter, 14 GW, 26–28 GW, 34–36 GW	< 50 nmol/l: Mangel < 12,5 nmol/l: schwerer Mangel 12–25 nmol/l: moderater Mangel 25–50 nmol/l: milder Mangel	CLIA
Zhang, 2008	25-OH-D Mutter, 16 GW	< 50 nmol/l: Mangel 50–72,50 nmol/l: Insuffizienz ≥ 75 nmol/l: Suffizienz	ELISA

Abkürzungen: CLIA = Chemilumineszenz Assay; ECLIA = Elektrochemischer Lumineszenz Immunoassay; ELISA = Enzyme-linked-Immunsorbent Assay; FFQ = Lebensmittelaufzeichnung (Food-Frequency-Questionnaire); GW = Gestationswoche; LC/MS-MS = Flüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie; RIA = Radioimmunoassay; UPLC = Ultra-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

¹Aufzeichnung über Lebensmittel bei Studienstart 1991 und folgend alle vier Jahre, Aufzeichnung über Vitamin-D-Supplemente alle zwei Jahre

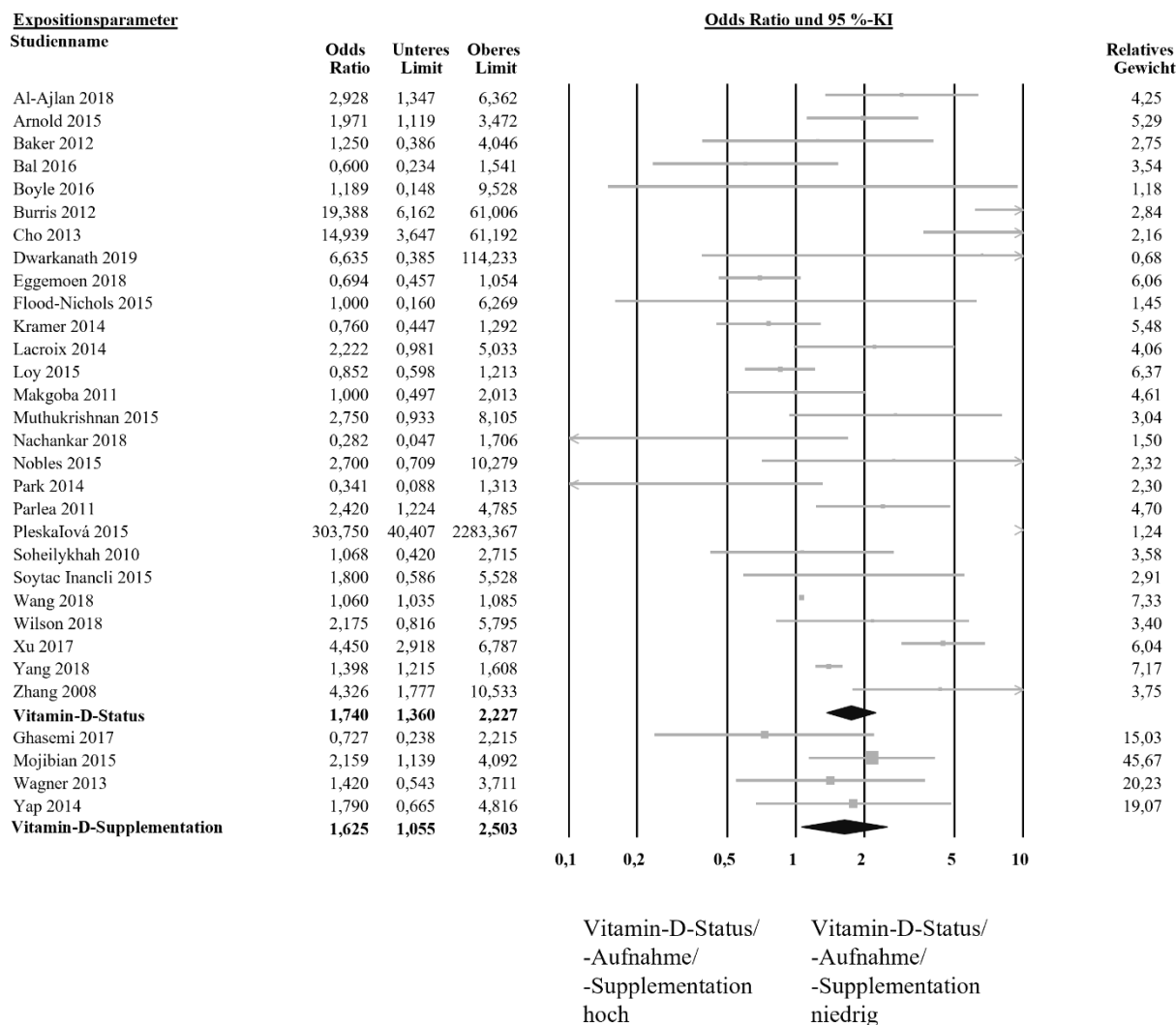
Anhang 9: Subgruppenanalysen der vorliegenden Metaanalyse zum Outcome Gestationsdiabetes



Anhang 9.1: Forest-Plot zum Zusammenhang zwischen niedrigem mütterlichen Vitamin D (Status/Aufnahme/Supplementation) und Gestationsdiabetes differenziert nach Herkunft der Studien. Die Analyse der 15 Einzelstudien für Asien ergab eine OR von 1,51 (1,13–2,00) und zeigte somit einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen niedrigem Vitamin D der Mutter und Gestationsdiabetes. Auch die Analysen für Europa [OR = 5,23 (0,39–70,41)] und für die USA/Kanada [OR = 2,02 (1,33–3,07)] ergaben einen statistisch signifikanten Zusammenhang der beiden Parameter. Für Australien/Neuseeland konnte mit einer OR von 1,88 (0,97–3,63) kein statistisch signifikanter Zusammenhang von Vitamin D und Gestationsdiabetes gezeigt werden.

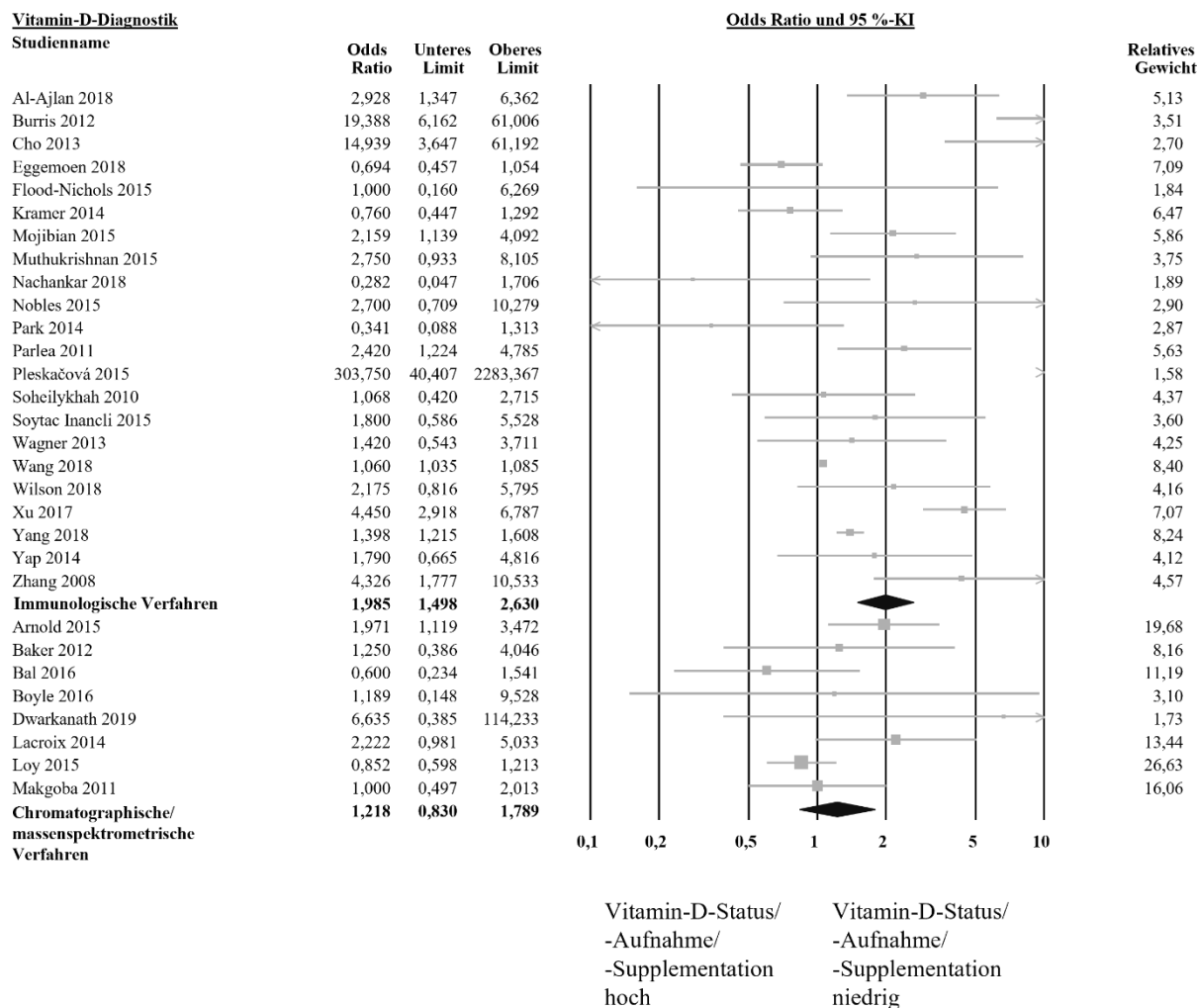
Abkürzungen: NZ = Neuseeland

Anhang 9: Fortsetzung



Anhang 9.2: Forest-Plot zum Zusammenhang zwischen niedrigem mütterlichen Vitamin D und Gestationsdiabetes differenziert nach Vitamin-D-Spiegel im Blut und Vitamin-D-Supplementation der Mutter. Die Gesamteffektgröße der 27 Einzelstudien mit Vitamin-D-Spiegel als Expositionsvariable ergab mit einer OR von 1,74 (1,36–2,23) einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit Gestationsdiabetes. Zusätzlich konnte mit einer OR von 1,63 (1,06–2,50) für eine niedrigere im Vergleich mit einer höheren Vitamin-D-Supplementdosis ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit Gestationsdiabetes gezeigt werden.

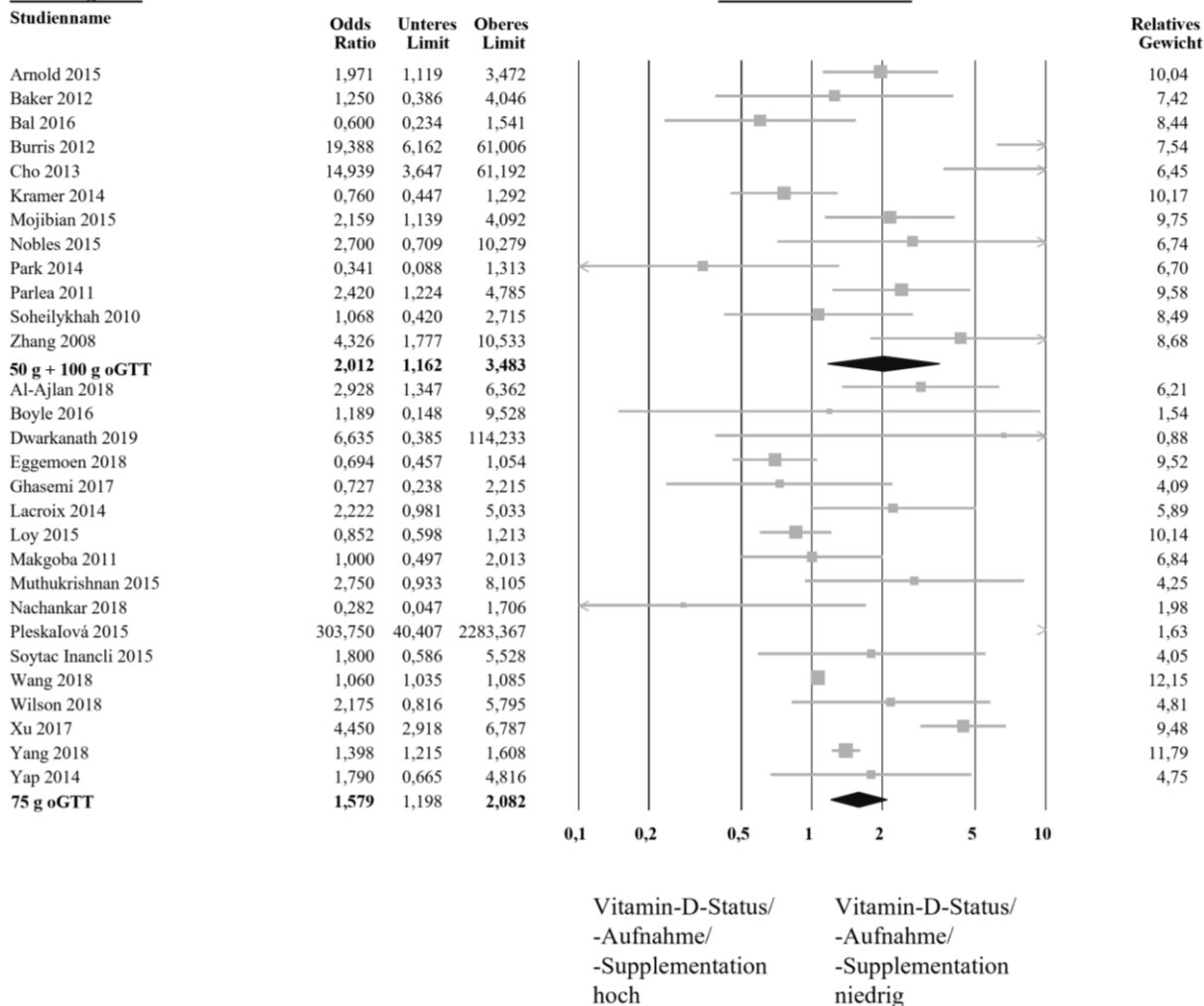
Anhang 9: Fortsetzung



Anhang 9.3: Forest-Plot zum Zusammenhang zwischen niedrigem mütterlichen Vitamin D (Status/Aufnahme/Supplementation) und Gestationsdiabetes differenziert nach laborchemischer Vitamin-D-Bestimmung. Sowohl für immunologische [OR = 1,99 (1,50–2,63)] als auch für massenspektrometrische/chromatographische Vitamin-D-Diagnostik [OR = 1,22 (0,83–1,79)] wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigem Vitamin D und Gestationsdiabetes festgestellt.

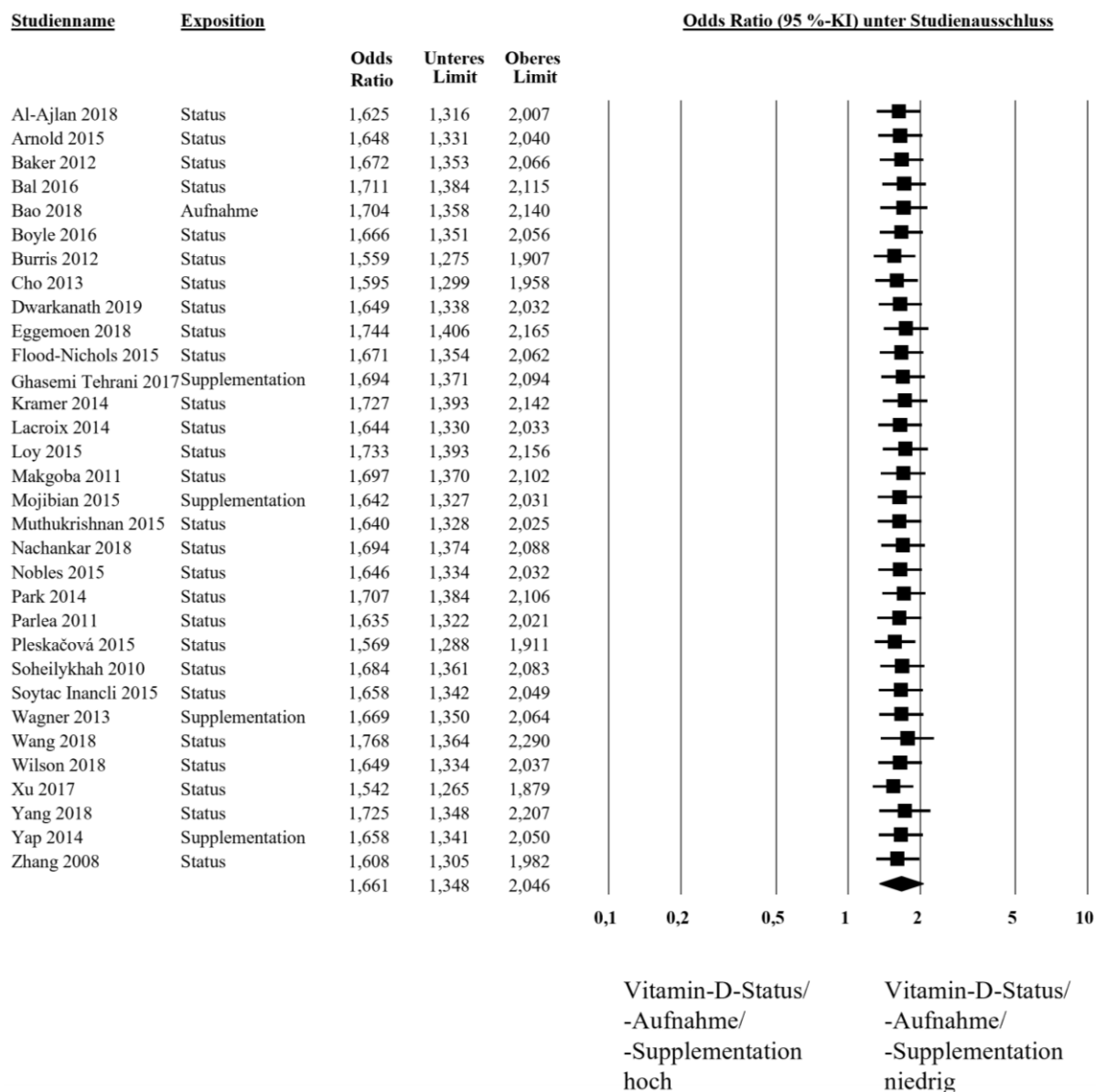
Anhang 9: Fortsetzung

GDM-Diagnostik



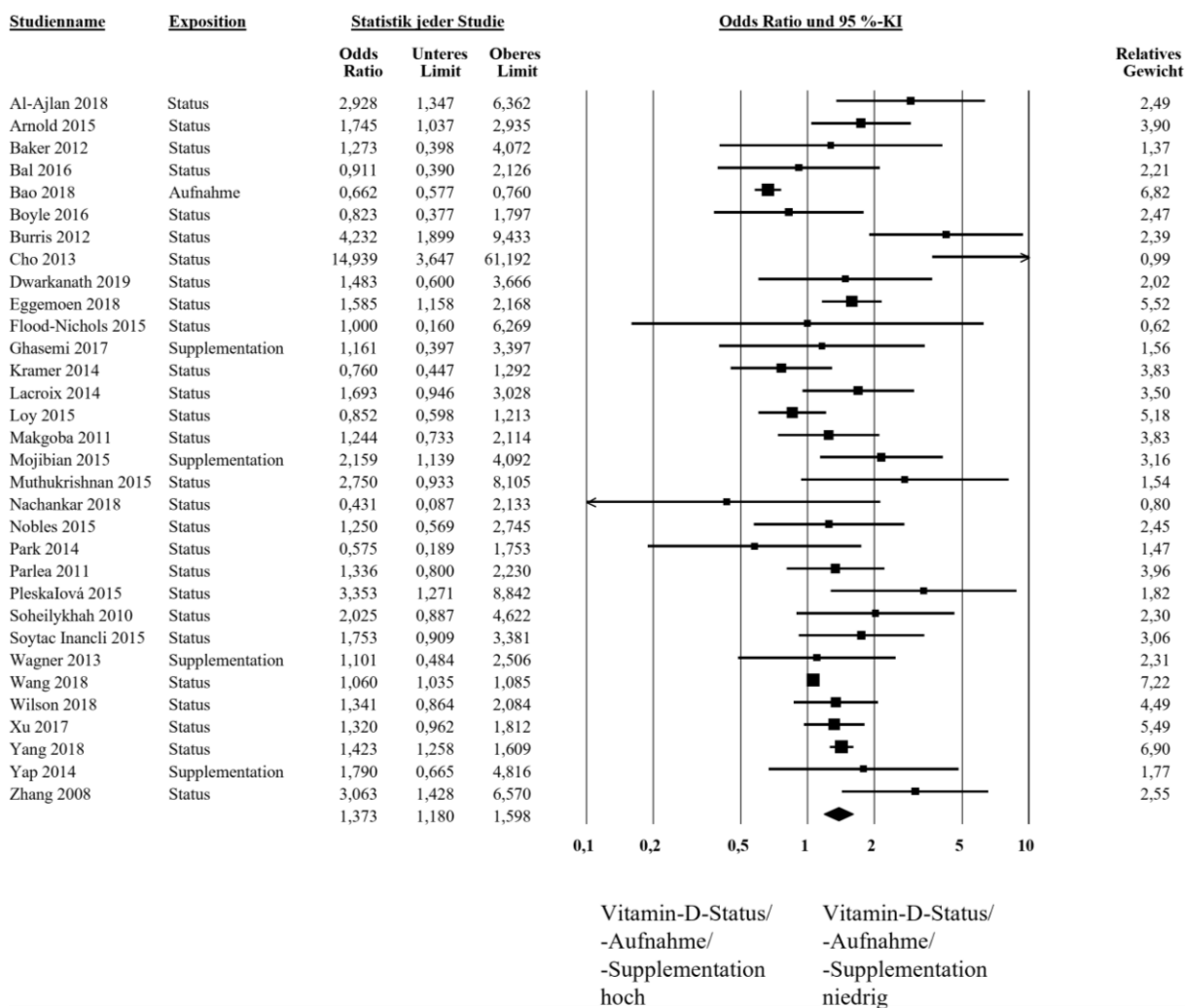
Anhang 9.4: Forest-Plot zum Zusammenhang zwischen niedrigem mütterlichen Vitamin D (Status/Aufnahme/Supplementation) und Gestationsdiabetes differenziert nach diagnostischem Test für Gestationsdiabetes. Die Analyse der 14 Einzelstudien mit Verwendung eines 50 g oGTT und nachfolgendem 100 g oGTT zeigte mit einer OR von 1,90 (1,16–3,10) einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen niedrigem mütterlichen Vitamin D und Gestationsdiabetes. Auch die Analyse der 17 Einzelstudien für Diagnostik mittels 75 g oGTT erfasste mit einer OR von 1,58 (1,20–2,08) einen statistisch signifikanten Zusammenhang von niedrigem Vitamin D der Mutter und der Erkrankung.

Anhang 10: Sensitivitätsanalysen der Hauptanalyse zum Outcome Gestationsdiabetes



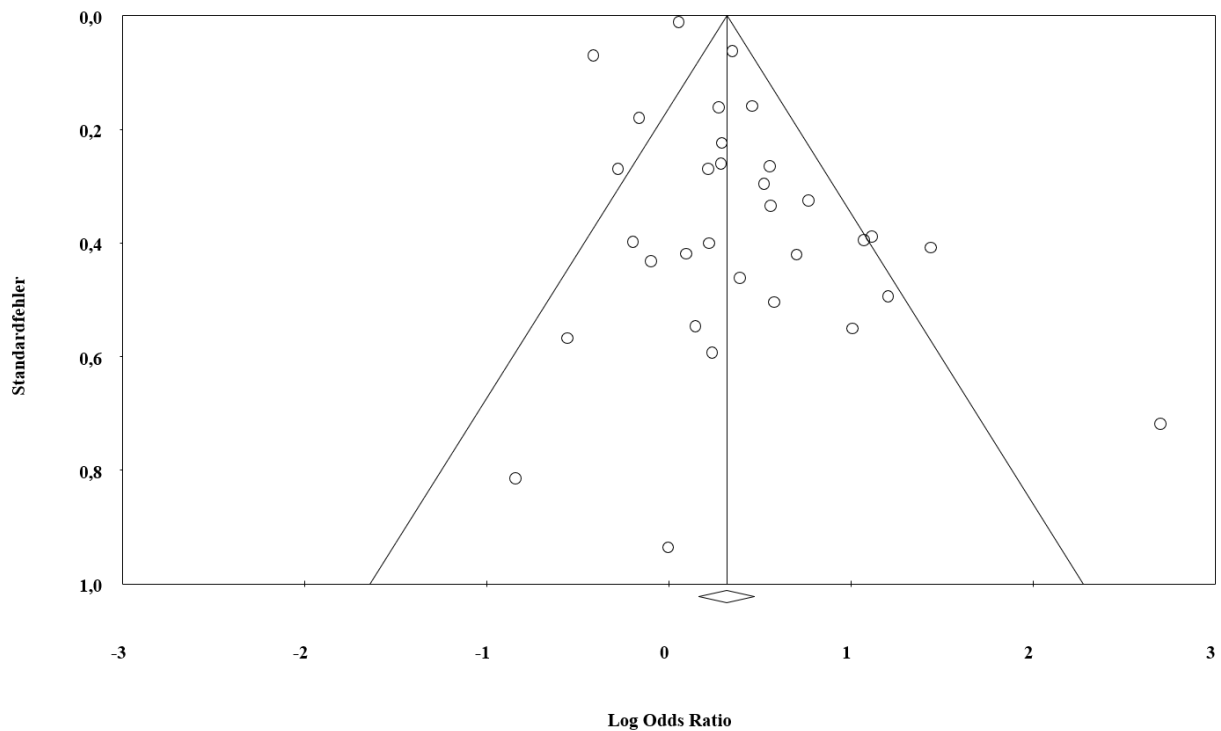
Anhang 10.1: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum Zusammenhang zwischen niedrigem mütterlichen Vitamin D (Status/Aufnahme/Supplementation) und Gestationsdiabetes unter Studienausschluss. Die Sensitivitätsanalyse ergab eine OR von 1,66 (1,35–2,05) und zeigte somit einen statistisch signifikanten Zusammenhang der Parameter.

Anhang 10: Fortsetzung



Anhang 10.2: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum Zusammenhang zwischen niedrigem mütterlichen Vitamin D (Status/Aufnahme/Supplementation) und Gestationsdiabetes nach zur Hauptanalyse alternativen Einteilungen der Vitamin-D-Versorgung. Die OR der Sensitivitätsanalyse betrug 1,37 (1,18–1,60) und zeigte somit einen statistisch signifikanten Zusammenhang der Parameter.

Anhang 10: Fortsetzung



Anhang 10.3: Funnel-Plot der Sensitivitätsanalyse zum Zusammenhang zwischen niedriger mütterlicher Vitamin-D-Blutkonzentration/-Aufnahme/-Supplementation und Gestationsdiabetes unter Ausschluss einzelner Studien. Der Funnel-Plot zeigt die Ergebnisse der Einzelstudien innerhalb eines Trichterdiagramms. Da die Ergebnisse symmetrisch um den Trichter angeordnet sind, konnte keine Publikationsverzerrung festgestellt werden.

Regressionstest nach Egger: $p < 0,001$ (keine Publikationsverzerrung); \circ = publizierte Studien

Anhang 11: In der vorliegenden Metaanalyse eingeschlossene Studien des Outcomes Depression der Mutter während und nach der Schwangerschaft

Autor, Jahr	LV	Studiendesign	Land	(n)
Abedi, 2018	[2]	Fall-Kontroll	Iran	120
Brandenburg, 2012	[26]	Kohorte	Niederlande	4101
Figueiredo, 2017	[40]	Kohorte	Brasilien	179
Fu, 2014	[56]	Kohorte	China	213
Gur, 2014	[61]	Kohorte	Türkei	179
Huang, 2014	[80]	Kohorte	USA	498
Nielsen, 2013	[121]	Fall-Kontroll (verschachtelt)	Dänemark	1480
Robinson, 2019	[142]	Kohorte	Australien	796

Abkürzungen: LV = Literaturverzeichnis; n = Gesamtanzahl der Studienteilnehmerinnen

Anhang 12: Effektgrößen der Haupt- und Sensitivitätsanalyse der in der vorliegenden Metaanalyse eingeschlossenen Studien des Outcomes Depression der Mutter während und nach der Schwangerschaft

Autor, Jahr	Exposition [nmol/l]	Vitamin D -		Vitamin D +		OR (95 %-KI)
		D+	D-	D+	D-	
Abedi, 2018	25-OH-D Mutter < 25 vs ≥ 75	10	4	2	7	8,6 (1,24–61,68)
	< 50 vs ≥ 50	33	23	18	37	2,95 (1,36–6,40)
Brandenburg, 2012	25-OH-D Mutter ≤ 29,9 vs ≥ 80	-	-	-	-	3,36 (2,68–4,21)
	30-49,9 vs ≥ 80	-	-	-	-	2,13 (1,69–2,68)
Figueirdo, 2017	25-OH-D Mutter < 30 vs ≥ 75	0	3	8	47	0,80 (0,04–16,88)
	< 50 vs ≥ 50	4	21	32	122	0,73 (0,23–2,27)
Fu, 2014	25-OH-D Mutter niedrig vs hoch	-	-	-	-	1,35 (1,18–1,56)

Anhang 12: Fortsetzung

Autor, Jahr	Exposition [nmol/l]	Vitamin D -		Vitamin D +		OR (95 %-KI)
		D+	D-	D+	D-	
Gur, 2014	25-OH-D Mutter < 25 vs ≥ 75	10	12	12	80	5,56 (1,97–15,65)
	< 50 vs ≥ 50	29	74	23	90	1,53 (0,82–2,87)
Huang, 2014	25-OH-D Mutter < 72,25 vs ≥ 98,75	10	115	5	120	2,09 (0,69–6,29)
	< 98,75 vs ≥ 98,75	10	115	19	354	1,62 (0,73–3,58)
Nielsen, 2013	25-OH-D Mutter < 15 vs ≥ 100	22	22	35	34	0,97 (0,46–2,07)
	< 49 vs ≥ 49	271	367	334	508	1,12 (0,91–1,38)
Robinson, 2019	25-OH-D Mutter < 47 vs > 70	53	42	35	67	2,42 (1,36–3,78)
	≤ 58 vs > 59	91	98	82	125	1,43 (1,20–1,89)

Abkürzungen: D+/D- = Depression/keine Depression; Vitamin D+/Vitamin D- = hohes/niedriges Vitamin D.

Anmerkungen: In Kursiv sind die Effektgrößen der Sensitivitätsanalyse unter zur Hauptanalyse alternativen Vitamin-D-Einteilungen der vorliegenden Studie angegeben. Ist aufgrund fehlender Daten der Originalstudien keine Effektgröße in Kursiv aufgeführt, wurde die in der Hauptanalyse verwendete Effektgröße auch für die Sensitivitätsanalyse verwendet.

Anhang 13: Diagnosekriterien für Depression der Mutter während und nach der Schwangerschaft von in der vorliegenden Metaanalyse eingeschlossenen Studien

Autor, Jahr	Zeitpunkt der Testung	Testungen, Kriterien
Abedi, 2018	6-8 Wochen PP	soziodemographischer Fragenbogen + Beck Depressionsskala (1–10: normal, 11–16: leichte Stimmungsbeeinträchtigung, 17–20: moderate Depression, 31–40: schwere Depression, > 40: extreme Depression)
Brandenburg, 2012	16 GW	Center for Epidemiological Studies Depression Skala ≥ 16
Figueiredo, 2017	5-13 GW, 20-26 GW, 30-36 GW	EPDS ≥ 13
Fu, 2014	3 Monate PP	EPDS ≥ 12

Anhang 13: Fortsetzung

Autor, Jahr	Zeitpunkt der Testung	Testungen, Kriterien
Gur, 2014	1 Woche PP	EPDS \geq 12
Huang, 2014	15,4 GW	DASS-21 (verkürzt) und PHQ-9
Nielsen, 2013	innerhalb von 1 Jahr PP	Verschreibung jeglicher antidepressiven Medikation (ATC-Code, mit NO6A beginnend und im Register für Medizinische Produktstatistik hinterlegt) ohne Notwendigkeit eines stationärem Aufenthaltes
Robinson, 2019	3 Tage PP	Zutreffen von sechs EPDS-Fragen: Angst, Traurigkeit, Weinerlichkeit, Stimmungsschwankungen, Veränderungen des Appetits, fehlende Motivation sich um das Baby zu kümmern)

Abkürzungen: ATC-Code = Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Einordnung von Wirkstoffen und Arzneimitteln; DASS-21 = Depressions-Angst-Stress-Skala; EPDS = Edinburgh-Postnatal-Depression-Skala; GW = Gestationswochen; PHQ-9 = Patient-Health-Questionnaire-9 (Depressionsmodul des Gesundheitsbogens für Patienten); PP = Postpartum.

Anmerkungen: Angaben der Skalen in erreichten Punkten.

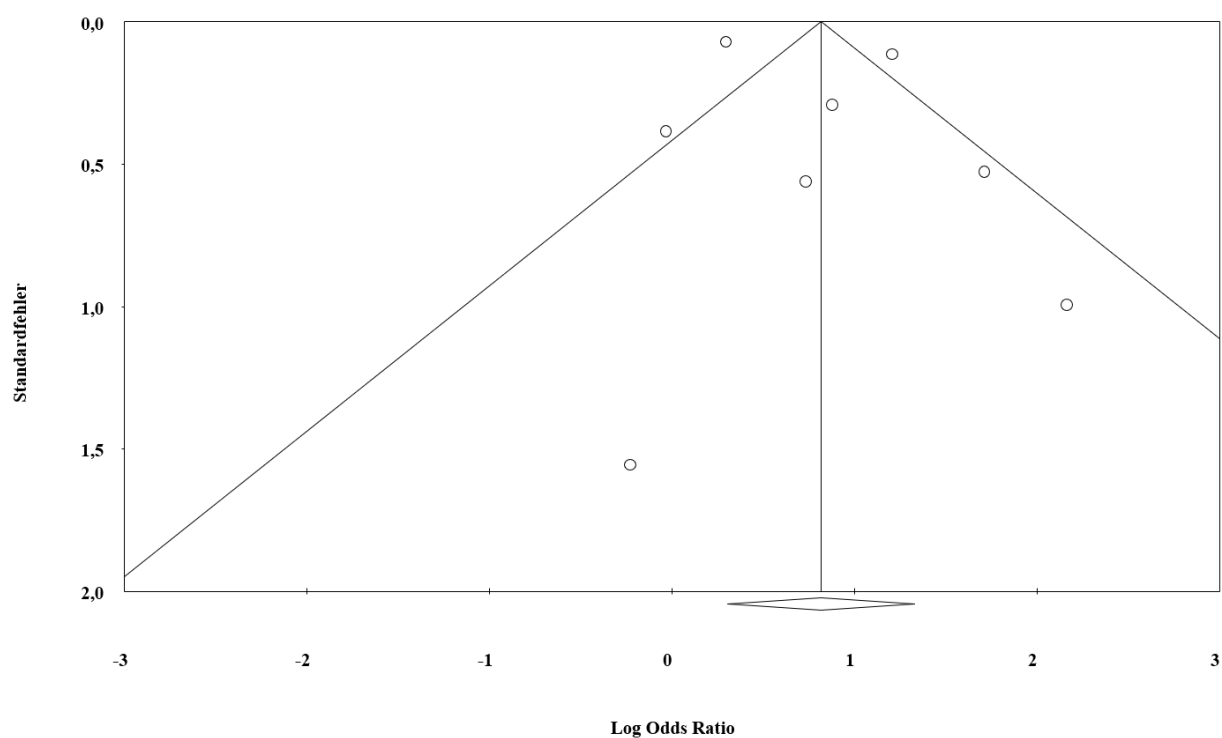
Anhang 14: Vitamin-D-Bestimmung und Einteilungen der Vitamin-D-Versorgung von in der Metaanalyse eingeschlossenen Studien zum Outcome Depression der Mutter während und nach der Schwangerschaft

Autor, Jahr	Exposition, Messzeitpunkt	Cut-Off-Werte	Bestimmungsmethode
Abedi, 2018	25-OH-D Mutter, 24-48h nach Geburt	< 25 nmol/l: schwerer Mangel 25–50 nmol/l: moderate Insuffizienz 50–75 nmol/l: milde Insuffizienz > 75 nmol/l: normal	ELISA
Brandenburg, 2012	25-OH-D Mutter, 12-14 GW	\leq 29,9 nmol/l: Mangel 30–49,9 nmol/l: Insuffizienz 50–79,9 nmol/l: Suffizienz \geq 80 nmol/l: normal	ELISA
Figueiredo, 2017	25-OH-D Mutter, 5-13, 20-26 und 30-36 GW	< 30 nmol/l: Mangel < 50 nmol/l: Insuffizienz	LC-MS/MS

Anhang 14: Fortsetzung

Autor, Jahr	Exposition, Messzeitpunkt	Cut-Off-Werte	Bestimmungs- methode
Fu, 2014	25-OH-D Mutter, 24-48h nach Geburt	< 50 nmol/l: Mangel 50–75 nmol/l: Insuffizienz	ECLIA
Gur, 2014	25-OH-D Mutter, 24-28 GW	< 25 nmol/l: schwerer Mangel 25–50 nmol/l: milder Mangel	ELISA
Huang, 2014	25-OH-D Mutter 15,4 GW	< 50 nmol/l	LC-MS/MS
Nielsen, 2013	25-OH-D Mutter, 10-12 GW und 24-25 GW	< 50 nmol/l	LC-MS/MS
Robinson, 2019	25-OH-D Mutter, 18 GW	< 50 nmol/l	ELISA, z.T. zusätzlich LC-MS/MS

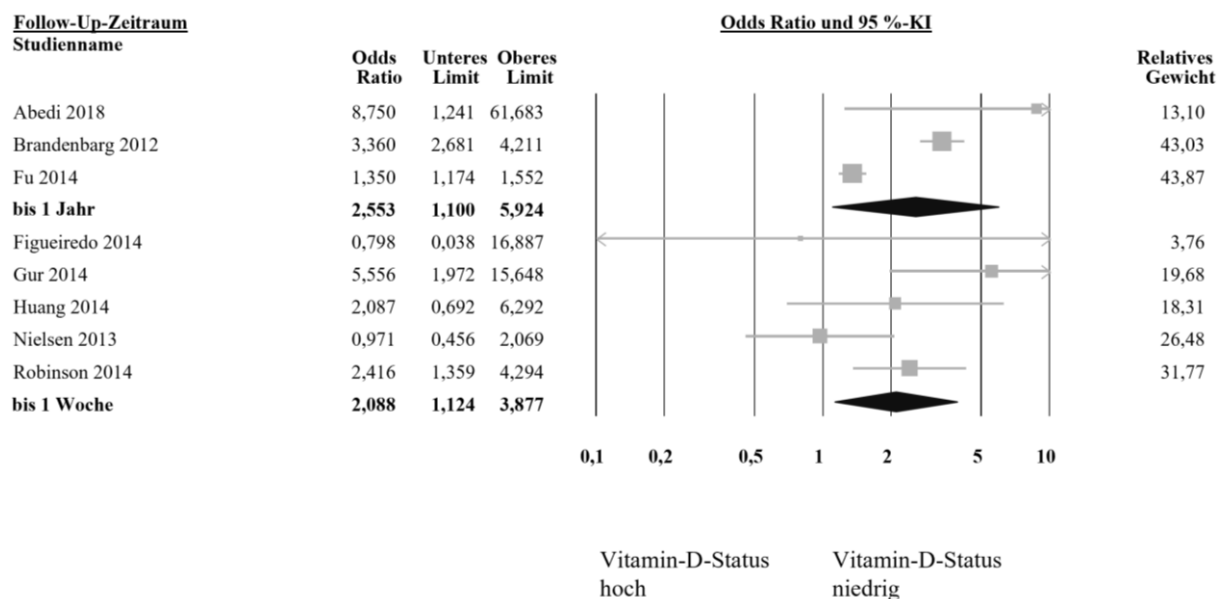
Abkürzungen: ELISA = Enzyme-linked-Immunsorbent Assay; ECLIA = Elektrochemilumineszenz Immunoassay; E.S. = Endocrine Society; LC-MS/MS = Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie/Massenspektrometrie

Anhang 15: Zusammenhang zwischen niedriger mütterlicher Vitamin-D-Blutkonzentration und einer Depression der Mutter während und nach der Schwangerschaft

Funnel-Plot der Hauptanalyse zum Zusammenhang zwischen niedriger mütterlicher Vitamin-D-Blutkonzentration und einer Depression der Mutter während und nach der Schwangerschaft. Der Funnel-Plot zeigt die Ergebnisse der Einzelstudien innerhalb eines Trichterdiagramms. Da die Ergebnisse symmetrisch um den Trichter angeordnet sind, konnte keine Publikationsverzerrung festgestellt werden.

Regressionstest nach Egger: $p = 0,45$ (keine Publikationsverzerrung); \circ = publizierte Studien

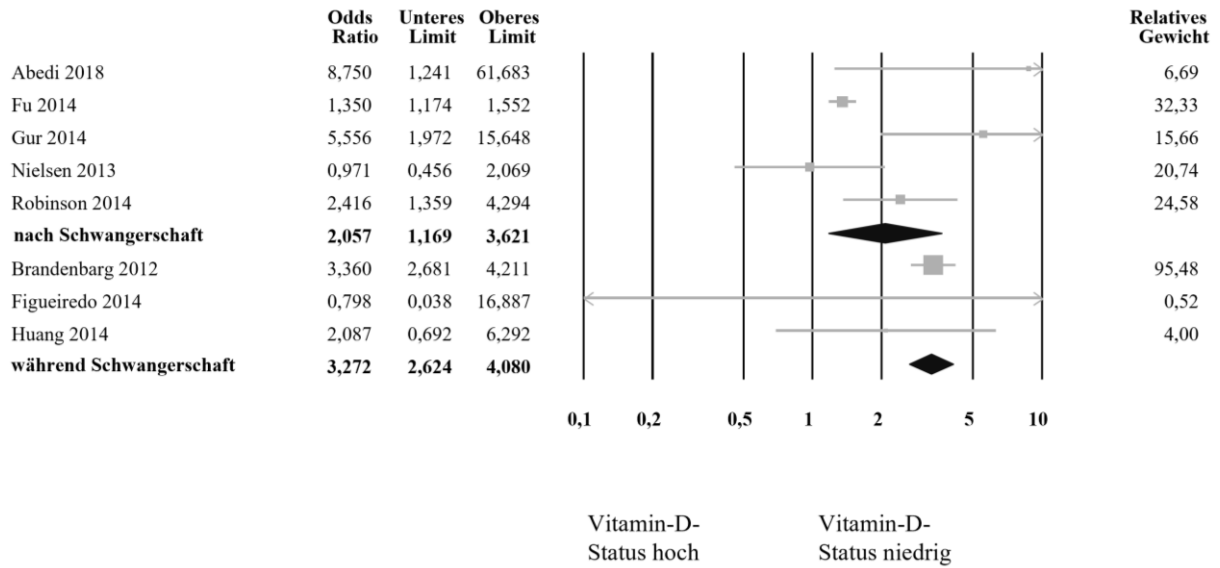
Anhang 16: Subgruppenanalysen der Metaanalyse zum Outcome Depression der Mutter während und nach der Schwangerschaft



Anhang 16.1: Forest-Plot der Subgruppenanalyse zum Zusammenhang zwischen niedrigem mütterlichen Vitamin-D-Status und einer Depression der Mutter während und nach der Schwangerschaft differenziert nach Follow-Up-Zeitraum. Sowohl für Follow-Up bis zu einem Jahr [OR = 2,55 (1,10–5,92)] als auch bis zu einer Woche [OR = 2,09 (1,12–3,88)] wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigem Vitamin-D-Status der Mutter und ante- und postpartalen Depressionen erfasst.

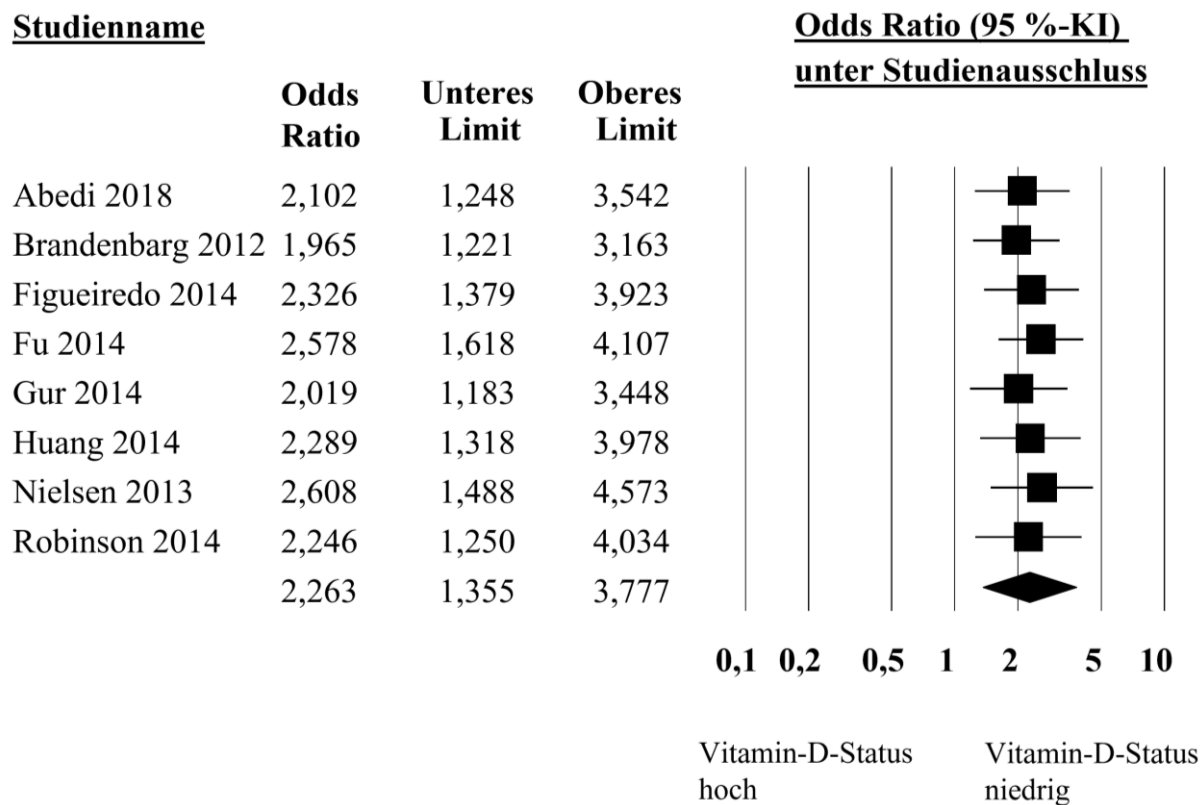
Anhang 16: Fortsetzung

Zeitpunkt der Depression



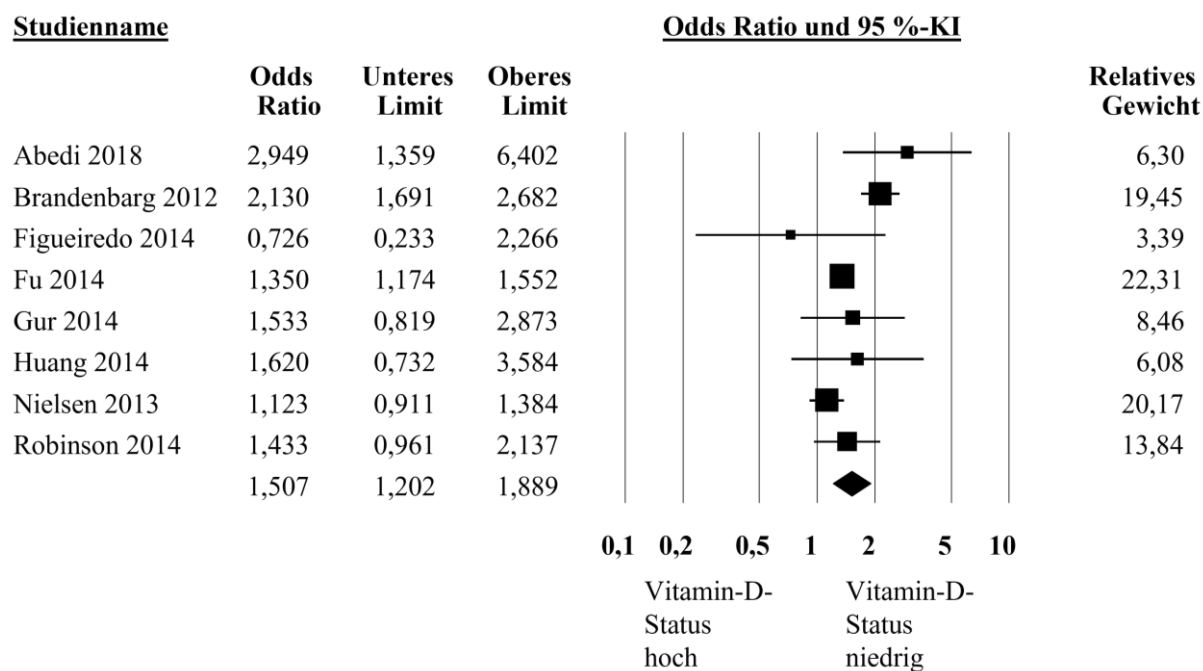
Anhang 16.2: Forest-Plot der Subgruppenanalyse zum Zusammenhang zwischen niedrigem mütterlichen Vitamin-D-Status und einer Depression der Mutter differenziert nach Zeitpunkt der Symptome. Die OR von 2,06 (1,17–3,62) zeigt einen statistisch signifikanten Zusammenhang von niedrigem Vitamin D und einer postpartalen Depression. Auch eine Depression während der Schwangerschaft war statistisch signifikant mit einem niedrigen mütterlichen Vitamin-D-Spiegel assoziiert [OR = 3,27 (2,62–4,08)].

Anhang 17: Sensitivitätsanalysen der Hauptanalyse zum Outcome Depression der Mutter während und nach der Schwangerschaft



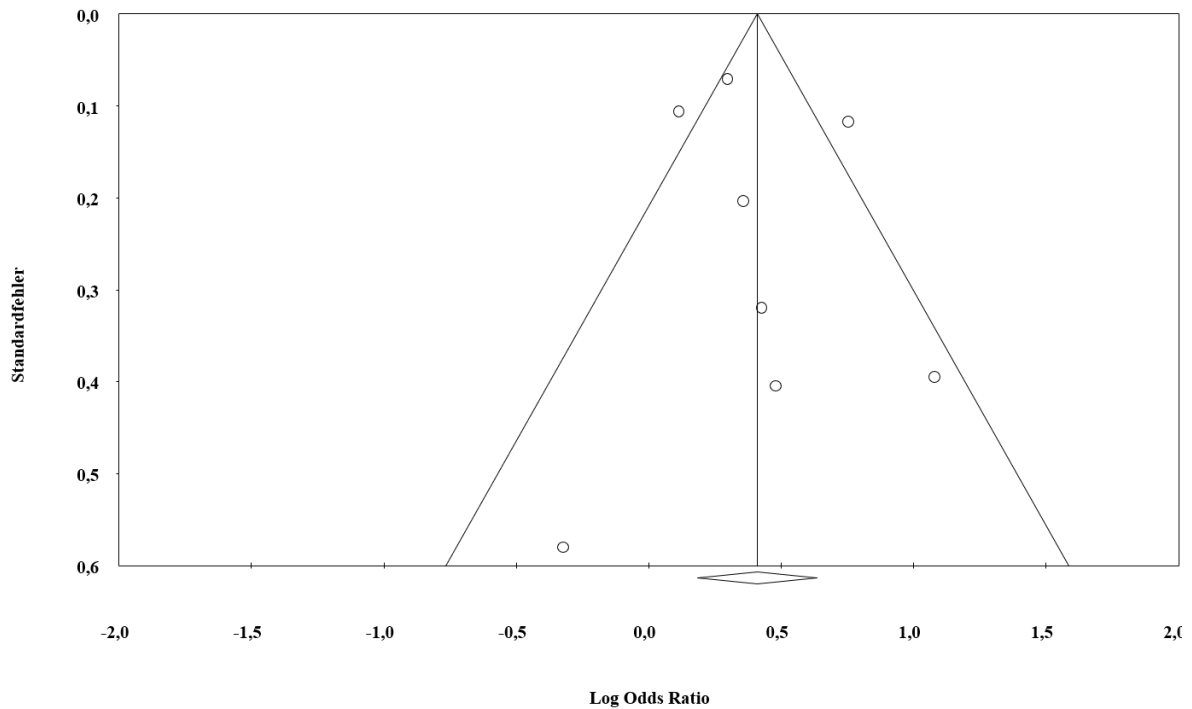
Anhang 17.1: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum Zusammenhang zwischen niedrigem mütterlichen Vitamin-D-Spiegel und Depressionen während und nach der Schwangerschaft unter Studienausschluss. Die Sensitivitätsanalyse ergab eine OR von 2,26 (1,36–3,78) und zeigte somit einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen niedrigem Vitamin D der Mutter und ante- und postpartalen Depressionen.

Anhang 17: Fortsetzung



Anhang 17.2: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum Zusammenhang zwischen niedrigem mütterlichen Vitamin-D-Spiegel und einer Depression während und nach der Schwangerschaft unter zur Hauptanalyse alternativen Einteilungen des Vitamin-D-Status. Die Sensitivitätsanalyse ergab eine OR von 1,51 (1,20–1,89) und zeigte somit einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einem niedrigen Vitamin-D-Status der Mutter und ante- oder postpartalen Depression.

Anhang 17: Fortsetzung



Anhang 17.3: Funnel-Plot der Sensitivitätsanalyse zum Zusammenhang zwischen niedriger mütterlicher Vitamin-D-Blutkonzentration und Depressionen der Mutter während und nach der Schwangerschaft unter Ausschluss einzelner Studien. Der Funnel-Plot zeigt die Ergebnisse der Einzelstudien innerhalb eines Trichterdiagramms. Da die Ergebnisse symmetrisch um den Trichter angeordnet sind, konnte keine Publikationsverzerrung festgestellt werden.

Regressionstest nach Egger: $p = 0,65$ (keine Publikationsverzerrung); \circ = publizierte Studien

Anhang 18: Eigenschaften der eingeschlossenen Studien des Outcomes Asthma beim Kind

Autor, Jahr	LV	Studiendesign	Land	(n)
Brustad, 2019	[27]	RCT	Dänemark	545
Cairncross, 2016	[30]	Querschnitt	Neuseeland	1329
Camargo Jr, 2010	[31]	Kohorte	Neuseeland	922
Chawes, 2014	[32]	Kohorte	Dänemark	411
Hennessy, 2018	[67]	Kohorte	Irland	1537
Magnus, 2013	[104]	Kohorte	Norwegen	2473
Maslova, 2013	[109]	Kohorte	Dänemark	44 825
Mirzakhani, 2018	[112]	Kohorte	USA	806
Morales, 2011	[114]	Kohorte	Spanien	1233
Nwaru, 2017	[126]	Fall-Kontroll (verschachtelt)	Finnland	805
Parr, 2018	[133]	Kohorte	Norwegen	61 676
Rothers, 2011	[145]	Kohorte	USA	194
Wolsk, 2017	[172]	kombinierte Analyse von zwei RCTs	Dänemark, USA	1387

Abkürzungen: LV = Literaturverzeichnis; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie;
n = Gesamtanzahl der Studienteilnehmer:innen

Anhang 19: Effektgrößen der eingeschlossenen Studien des Outcomes Asthma beim Kind

Autor, Jahr	Exposition	Vitamin D -		Vitamin D +		OR (95%-KI)
		A+	A-	A+	A-	
Brustad, 2019	Supplementation Mutter, 400 vs 2800	18	250	23	251	0,78 (0,41–1,40)
Cairncross, 2016	25-OH-D Kind < 25 vs 50–74,9	-	-	-	-	1,04 (0,63–1,72)
	25–40 vs 50–74,9	-	-	-	-	1,16 (0,90–1,49)
Camargo Jr, 2010	25-OH-D Nabelschnur < 25 vs ≥ 75	-	-	-	-	0,98 (0,94–1,02)
	25–74 vs ≥ 75	-	-	-	-	1,19 (0,78–1,83)
Chawes, 2014	25-OH-D Nabelschnur < 50 vs > 75	-	-	-	-	1,60 (0,49–5,22)
Hennessy, 2018	25-OH-D Mutter < 75 vs ≥ 75	45	157	793	320	0,12 (0,08–0,17)
	< 50 vs ≥ 50	116	713	33	173	0,85 (0,56–1,30)
Magnus, 2013	25-OH-D Mutter ≤ 50 vs ≥ 75	114	202	1763	3868	1,24 (0,99–1,57)
	51–75 vs ≥ 75	114	202	1950	4266	1,24 (0,98–1,56)
Maslova, 2013	Aufnahme Mutter 220–328 vs 660	2260	11 203	1059	5464	1,04 (0,96–1,13)
	328–540 vs 544–660	2316	11 123	1059	5464	1,07 (0,99–1,16)
Mirzakhani, 2018	25-OH-D Nabelschnur < 75 vs ≥ 75	-	-	-	-	1,63 (1,20–2,27) ¹
Morales, 2011	25-OH-D Mutter < 54,75 vs > 92,5	69	231	60	237	1,18 (0,80–1,74)
	< 92,5 vs ≥ 92,5	193	743	60	237	1,06 (0,74–1,42)
Nwaru, 2017	Aufnahme Kind niedrig vs hoch	-	-	-	-	0,75 (0,60–0,94)
Parr, 2018	Aufnahme Mutter < 344 vs ≥ 544	1459	35 799	531	11 027	1,03 (0,91–1,17)
	328–540 vs 544–660	556	11 773	478	11 900	1,18 (1,04–1,33)
Rothers, 2011	25-OH-D Nabelschnur < 50 vs ≥ 100	5	45	4	18	0,50 (0,12–2,08)
	< 50 vs ≥ 50	5	45	20	102	0,57 (0,20–1,61)

Anhang 19: Fortsetzung

Autor, Jahr	Exposition	Vitamin D -		Vitamin D +		OR (95%-KI)
		A+	A-	A+	A-	
Wolsk, 2017	Supplementation Mutter, 400 vs 4400	-	-	-	-	1,35 (1,04–1,75)

Abkürzungen: A+/A- = Asthma/kein Asthma; Vitamin D+/Vitamin D- = hohes/niedriges Vitamin D. Angabe von 25-OH-D in nmol/l, Aufnahme und Supplementation in IE pro Tag.

Anmerkungen: In Kursiv sind die Effektgrößen der Sensitivitätsanalyse unter zur Hauptanalyse alternativen Vitamin-D-Einteilungen der vorliegenden Studie angegeben. Ist aufgrund fehlender Daten der Originalstudie keine Effektgröße in Kursiv aufgeführt, wurde die in der Hauptanalyse verwendete Effektgröße auch für die Sensitivitätsanalyse verwendet.

¹ Effektgröße der Originalstudie angegeben als Hazard Ratio.

Anhang 20: Diagnosekriterien für Asthma beim Kind der in der vorliegenden Metaanalyse eingeschlossenen Studien

Autor, Jahr	Alter bei Testung	Testungen, Kriterien
Brustad, 2019	0-6 Jahre	Erfüllung der Diagnosekriterien zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Kindheit und Nutzung von inhalativem Kortikosteroid
Cairncross, 2016	6-7 Jahre	atopisches Asthma: Elternbericht unter Verwendung des ISAAC-Fragebogens für sechs bis sieben Jahre alte Kinder und Giemen im letzten Jahr in Verbindung mit Elternbericht über Ekzem und/oder Nahrungsmittelallergie
Camargo Jr, 2010	5 Jahre	Arztdiagnose in Verbindung mit Bericht über Nutzung eines Inhalators oder Giemen seit dem Alter von vier Jahren
Chawes, 2014	7 Jahre	wiederholte pulmonale Symptome, beurteilt von COPSAC Pädiater:innen als typisch für Asthma (z.B. durch Sport verursachte Symptome, anhaltendes nächtliches Husten, wiederholtes Husten außerhalb von Erkältung, nächtliches Erwachen durch Symptome), zeitweise Benötigung von Notfallmedikation (inhalative β 2-Agonisten, Ansprechen auf Nutzung inhalativer Steroide über drei Monate und Rückfall bei Beendigung der Behandlung)
Hennessy, 2018	5 Jahre	Zutreffen von zwei der drei Kriterien: Elternbericht über Arztdiagnose, Asthmamedikation oder Giemen
Magnus, 2013	3 Jahre	Mutter antwortet „ja“ bei der Frage, ob das Kind Asthma hat und berichtet über Namen inhalativer Asthmamedikation des Kinds in den letzten zwölf Monaten (Glucocorticoide und/oder β 2-Agonisten)

Anhang 20: Fortsetzung

Autor, Jahr	Alter bei Testung	Testungen, Kriterien
Maslova, 2013	18 Monate + 7 Jahre	selbstberichtete Arzt diagnose; ISAAC-Fragebogen Arzt diagnose und Giemen innerhalb der letzten zwölf Monate, ICD-10-Diagnose von Asthma; Medikation (zwei oder mehr Verschreibungen von β 2- Agon Agonisten/Kortikosteroiden oder eine oder mehr Verschreibungen für andere Medikation gegen obstruktive Atemwegserkrankungen)
Mirzakhani, 2018	3 Jahre	Elternbericht über Arzt diagnose
Morales, 2011	4-6 Jahre	Elternbericht über Arzt diagnose, Asthma Behandlung im Alter von vier bis sechs Jahren oder Giemen seit vier Lebensjahren
Nwaru, 2017	5 Jahre	modifizierter ISAAC Fragebogen, Arzt diagnose über Asthma und Giemen oder Asthma-Medikation über zwölf Monate vor Ausfüllen des Fragebogens; Blutprobe im Alter von fünf Jahren für Definition von IgE-positivem oder nicht atopischem (IgE-negativen) Asthma
Parr, 2019	6-7 Jahre	zwei oder mehr Verordnungen an Asthmamedikation (β 2-Agonisten, inhalative Glucocorticoide, Inhalatoren oder Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten) innerhalb von einem Jahr, erstes Rezept mit sechs oder sieben Lebensjahren
Rothers, 2011	5 Jahre	von Eltern ausgefüllter Fragebogen: Bericht über Arzt diagnose im Alter von einem, zwei, drei oder fünf Jahren und Asthma-Symptome oder Nutzung von Medikation seit dem Alter von vier Jahren
Wolsk, 2017	0-3 Jahre	VDAART: Elternbericht über Arzt diagnose oder mehr als eines dieser Kriterien zutreffend: Bericht über Giemen, Asthmamedikation, zwei oder mehr Berichte über Giemen, ein oder mehr Bericht(e) über Asthmamedikation an verschiedenen Besuchen, zwei verschiedene Berichte über Asthmamedikation nach dem Alter von zwei Jahren; ein oder mehr Bericht(e) über Keuchen vor dem Alter von zwei Jahren COPSAC2010: Evaluiert im COPSAC Studienteam von Pädiater:innen der Studie an Besuchen im Alter von einer Woche und 3, 6, 12, 18, 24, 30 und 46 Monaten mit zusätzlichen Besuchen bei respiratorischen, allergischen oder die Haut betreffenden Symptomen. Zutreffen aller der folgenden Kriterien: fünf Episoden von die Lunge betreffenden Problemen innerhalb von sechs Monaten, jede davon für mindestens drei Tage; Asthma typische Symptome (durch Sport verursacht, verlängertes nächtliches Keuchen und draußen anhaltender Husten); Bedarf an Notfallmedikation (inhalative β 2-Agonisten); Ansprechen auf Nutzung inhalativer Kortikosteroide über drei Monate und Rückfall bei Beendigung der Behandlung

Abkürzungen: DNPR = Dänisches Nationales Patienten Register; ISAAC = International Study of Asthma and Allergies in Childhood

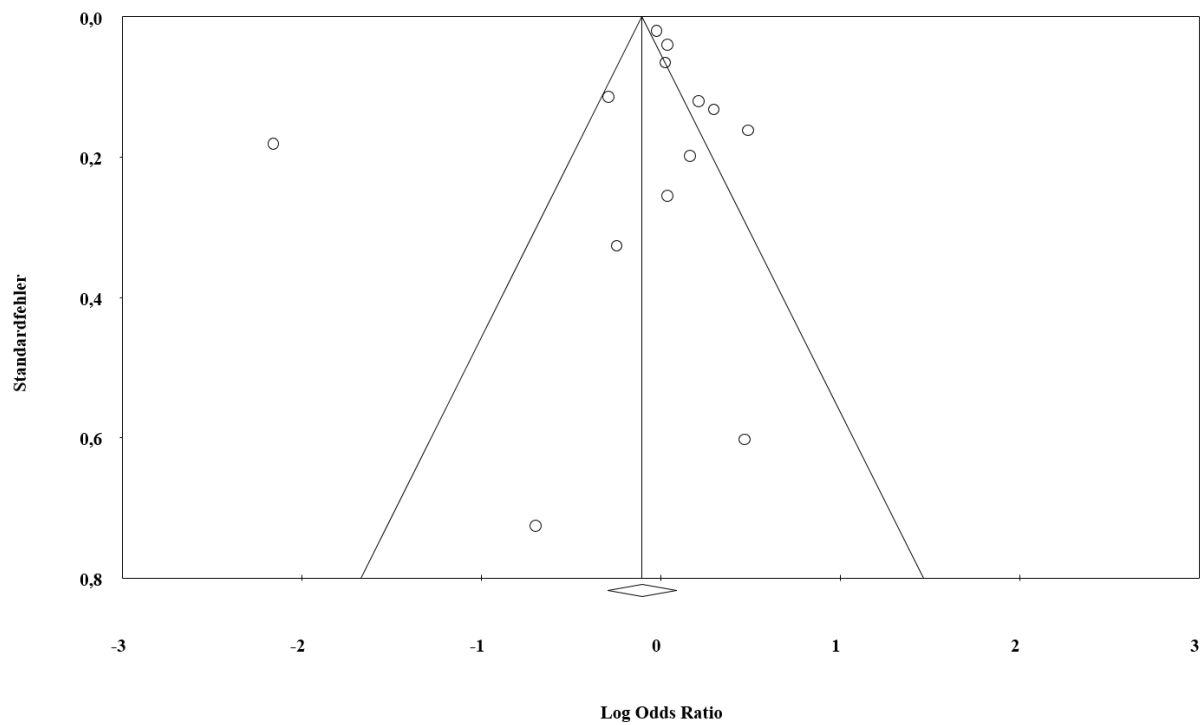
Anhang 21: Vitamin-D-Bestimmung und Einteilungen der Vitamin-D-Versorgung von in der Metaanalyse eingeschlossenen Studien zum Outcome Asthma beim Kind

Autor, Jahr	Exposition, Messzeitpunkt	Cut-Off-Werte	Bestimmungsmethode
Brustad, 2019	25-OH-D Mutter, 24 GW und 1 Woche PP	n.a.	LC-MS/MS
Cairncross, 2016	25-OH-D Kind in getrocknetem Blut, bei Studienbeginn	< 25 nmol/l 25–49,9 nmol/l 50–74,9 nmol/l ≥ 75 nmol/l	Derivatisierung und LC-MS/MS
Camargo Jr, 2010	Nabelschnurblut, bei Geburt	< 25 nmol/l 25–74,9 nmol/l ≥ 75 nmol/l	CLIA
Chawes, 2014	Nabelschnurblut, bei Geburt	< 50 nmol/l: Mangel 50–75 nmol/l: Insuffizienz > 75 nmol/l: Suffizienz	LC-MS/MS
Hennessy, 2018	25-OH-D Mutter, 15 GW	< 30 nmol/l 30–49,9 nmol/l 50–74,9 nmol/l ≥ 75 nmol/L	LC-MS/MS
Magnus, 2013	25-OH-D Mutter, 18 GW	≤ 50 nmol/l: Mangel 51–75 nmol/l: Insuffizienz > 75 nmol/l: Suffizienz	LC-MS/MS
Maslova, 2013	Aufnahme Mutter, 25 GW	n.a.	FFQ
Mirzakhani, 2018	Nabelschnurblut, bei Geburt	< 75 nmol/l	LC-MS/MS
Morales, 2011	25-OH-D Mutter, 12,6 GW	< 54,75 nmol/l 54,75–72,5 nmol/l 73–92,5 nmol/l 54,75–72,5 nmol/l 73–92,5 nmol/l > 92,5 nmol/l	LC
Nwaru, 2017	n.a.	n.a.	drei Tage Lebensmittelaufzeichnung
Parr, 2018	Aufnahme Mutter, 20 GW	n.a.	FFQ ab Schwangerschaft

Anhang 21: Fortsetzung

Autor, Jahr	Exposition, Messzeitpunkt	Cut-Off-Werte	Bestimmungs- methode
Rothers, 2011	Nabelschnurblut, bei Geburt	< 50 nmol/l 50–74,9 nmol/l 75–99,9 nmol/l ≥ 100 nmol/l	LC-MS/MS
Wolsk, 2017	25-OH-D Mutter, Studienbeginn und 25-38 GW	n.a.	CLIA/ LC-MS/MS

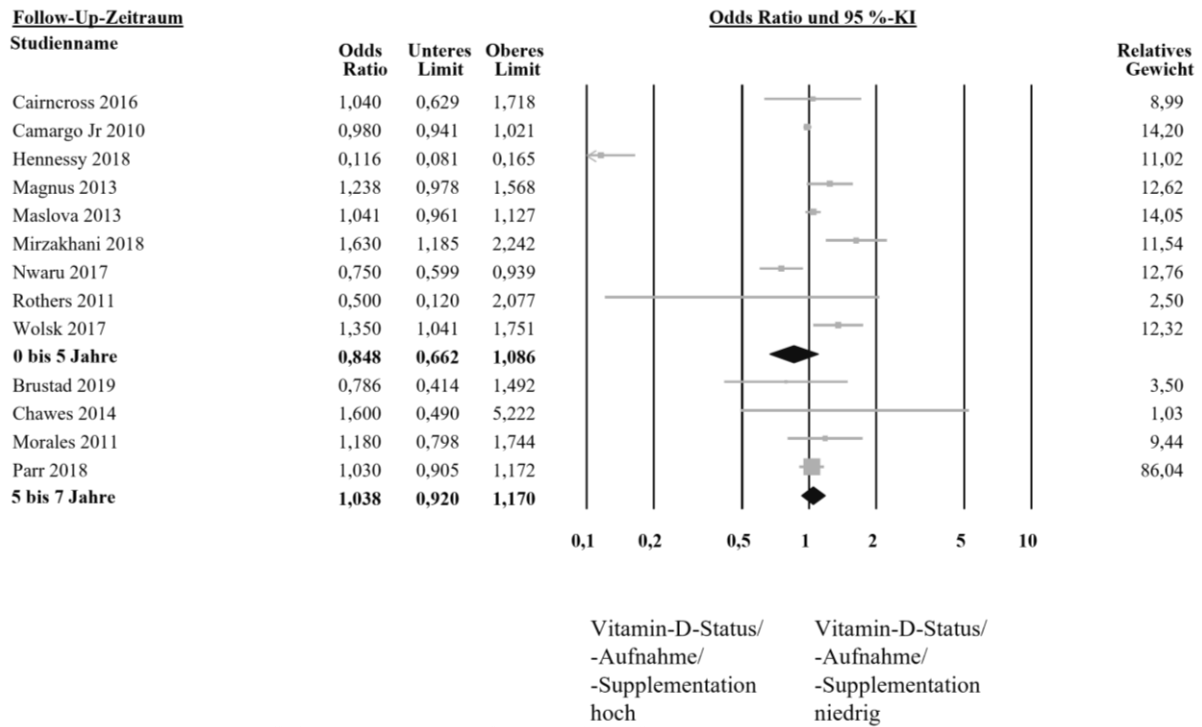
Abkürzungen: CLIA = Chemilumineszenz Assay; ECLIA = Elektrochemischer Lumineszenz Immunoassay, ELISA = Enzyme-linked-Immunosorbent Assay; FFQ = Lebensmittelaufzeichnung (Food-Frequency Questionnaire); GW = Gestationswoche; LC = Flüssigkeitschromatographie; LC/MS-MS = Flüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie; RIA = Radioimmunoassay

Anhang 22: Zusammenhang zwischen niedrigem mütterlichen und kindlichen Vitamin D und Asthma beim Kind

Funnel-Plot der Hauptanalyse zum Zusammenhang zwischen niedrigem mütterlichen und kindlichen Vitamin D (Status/Aufnahme/Supplementation) und Asthma beim Kind. Der Funnel-Plot zeigt die Ergebnisse der Einzelstudien innerhalb eines Trichterdiagramms. Da die Ergebnisse symmetrisch um den Trichter angeordnet sind, konnte keine Publikationsverzerrung festgestellt werden.

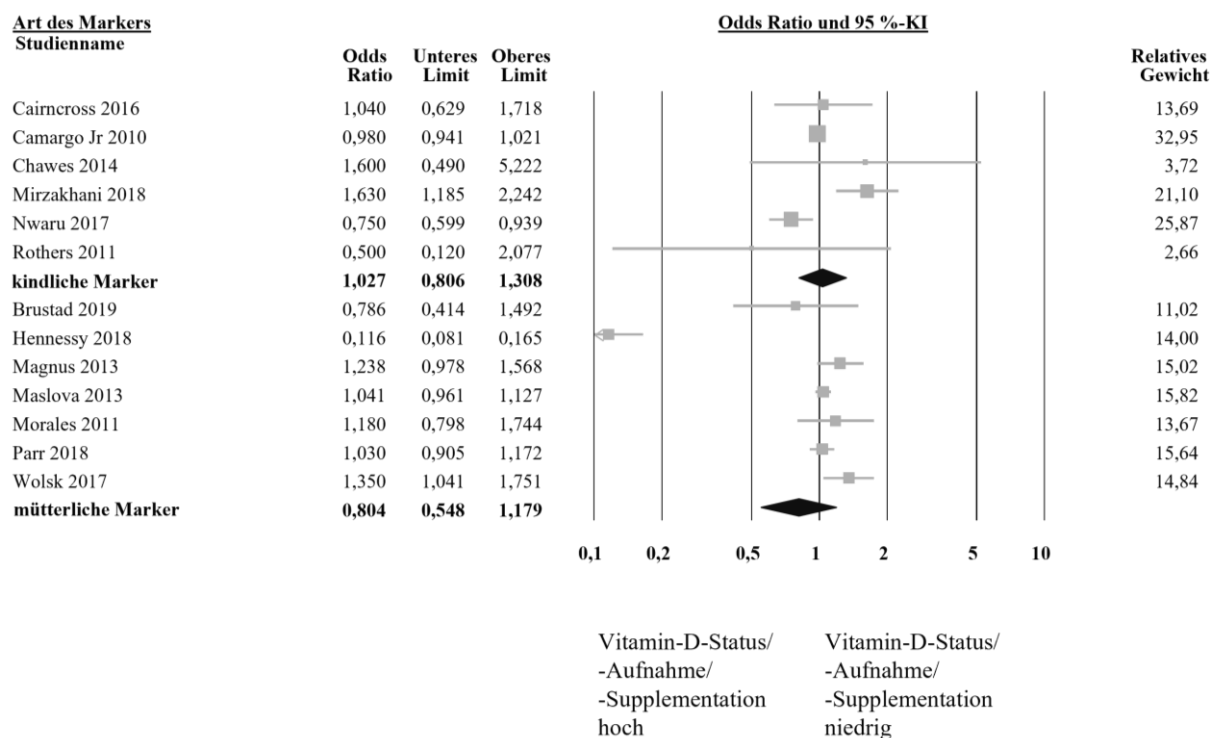
Regressionstest nach Egger: $p = 0,66$ (keine Publikationsverzerrung); \circ = publizierte Studien

Anhang 23: Subgruppenanalysen der Metaanalyse zum Outcome Asthma beim Kind



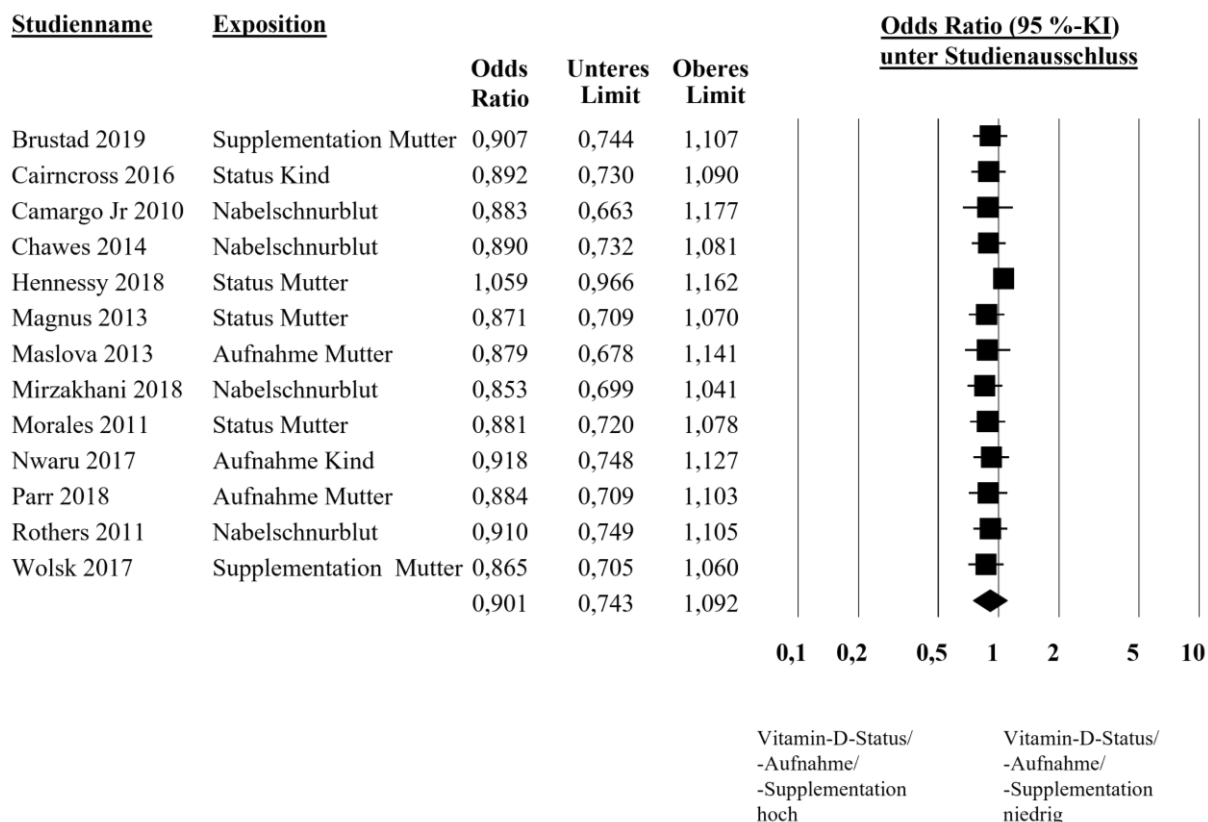
Anhang 23.1: Forest-Plot der Subgruppenanalyse zum Zusammenhang zwischen niedrigem mütterlichen und kindlichen Vitamin D (Status/Aufnahme/Supplementation) und Asthma beim Kind differenziert nach Follow-Up-Zeitraum. Die Subgruppenanalyse konnte weder für den Follow-Up-Zeitraum bis zu fünf Jahren [OR = 0,85 (0,66–1,09)] noch für fünf bis sieben Jahre [OR = 1,04 (0,92–1,17)] einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen niedrigem mütterlichen und kindlichen Vitamin D und kindlichem Asthma zeigen.

Anhang 23: Fortsetzung



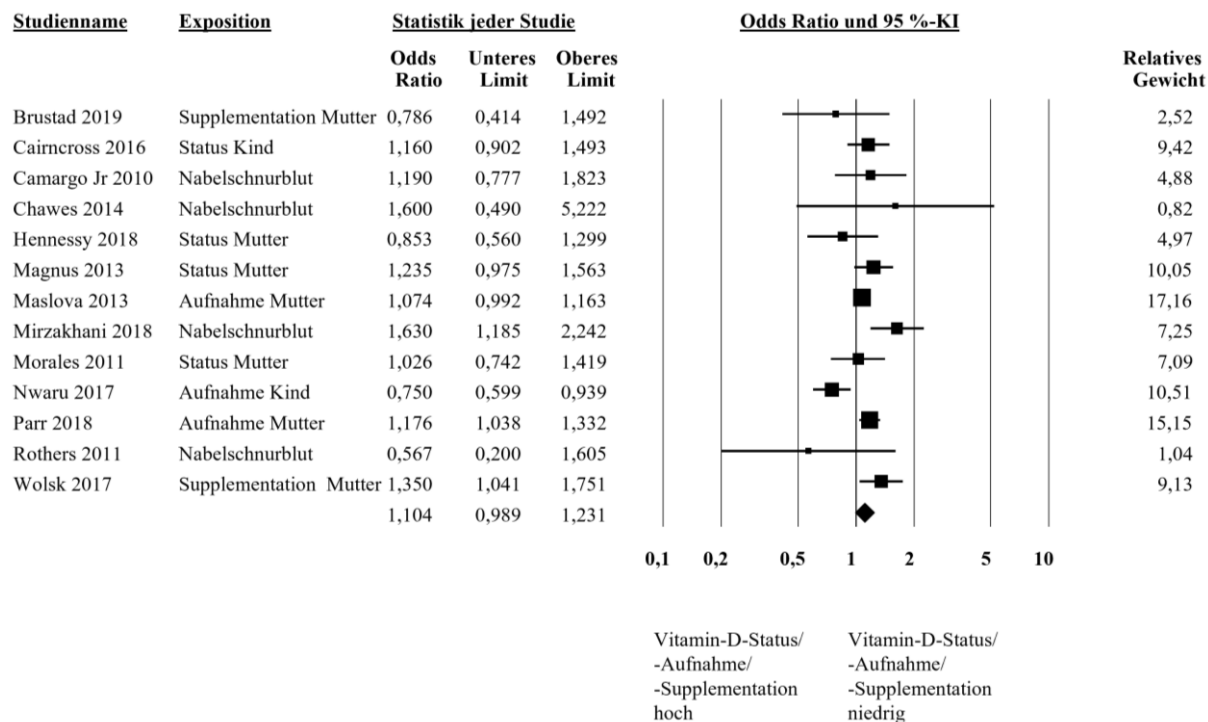
Anhang 23.2: Forest-Plot der Subgruppenanalyse zum Zusammenhang zwischen niedrigem mütterlichen und kindlichen Vitamin D (Status/Aufnahme/Supplementation) und Asthma beim Kind differenziert nach Vitamin-D-Marker der Mutter oder des Kindes. Für kindliche Vitamin-D-Marker konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit Asthma beim Kind gezeigt werden [OR = 1,03 (0,81-1,31)]. Auch für mütterliche Vitamin-D-Marker wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit kindlichem Asthma erfasst [OR = 0,80 (0,55–1,18)].

Anhang 24: Sensitivitätsanalysen der Hauptanalyse zum Outcome Asthma beim Kind



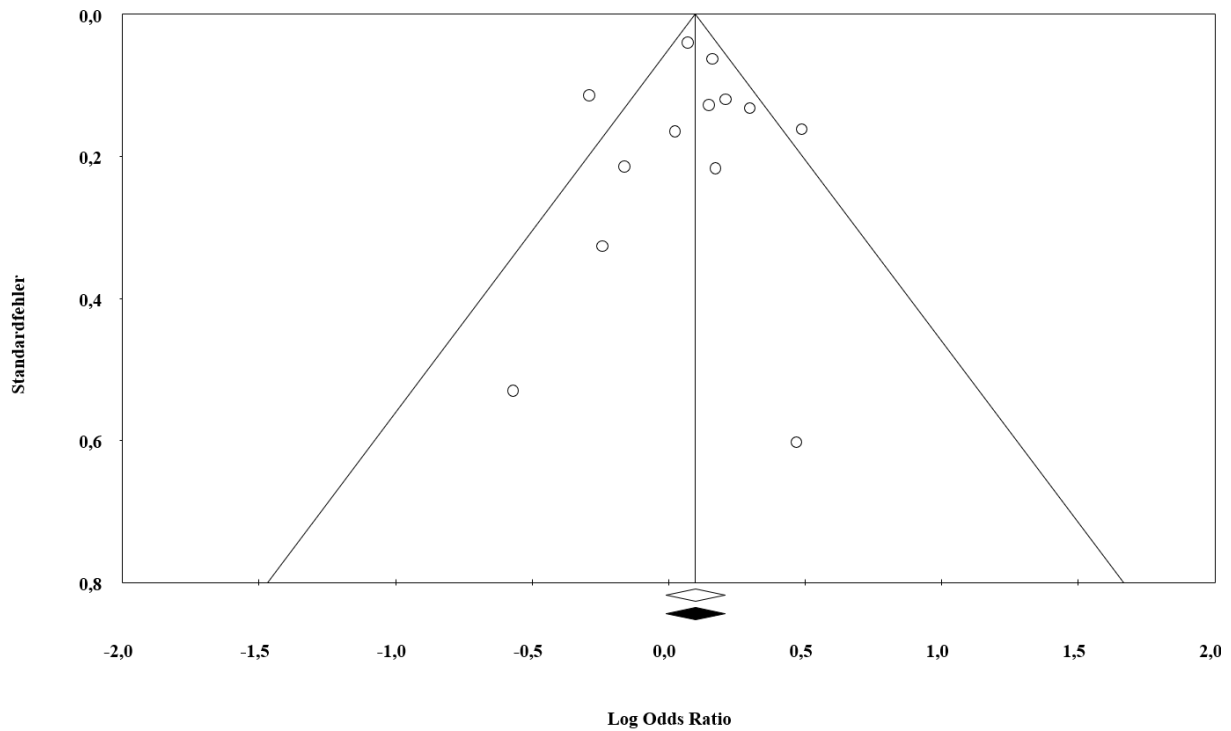
Anhang 24.1: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum Zusammenhang zwischen niedrigem mütterlichen und kindlichen Vitamin D (Status/Aufnahme/Supplementation) und Asthma beim Kind unter Studienausschluss. Die OR von 0,90 (0,74–1,09) konnte unter Ausschluss einzelner Studien keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen niedrigem Vitamin D der Mutter und des Kindes und kindlichem Asthma zeigen.

Anhang 24: Fortsetzung



Anhang 24.2: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse zum Zusammenhang zwischen niedrigem mütterlichen und kindlichen Vitamin D (Status/Aufnahme/Supplementation) und kindlichem Asthma nach zur Hauptanalyse alternativen Einteilungen der Vitamin-D-Versorgung. Mit einer Gesamteffektgröße der Sensitivitätsanalyse von 1,10 (0,99–1,23) konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigem Vitamin D von Mutter und Kind und kindlichem Asthma erfasst werden.

Anhang 24: Fortsetzung



Anhang 24.3: Funnel-Plot der Sensitivitätsanalyse zum Zusammenhang zwischen niedrigem mütterlichen und kindlichen Vitamin D (Status/Aufnahme/Supplementation) und Asthma beim Kind unter Ausschluss einzelner Studien. Der Funnel-Plot zeigt die Ergebnisse der Einzelstudien innerhalb eines Trichterdiagramms. Da die Ergebnisse symmetrisch um den Trichter angeordnet sind, konnte keine Publikationsverzerrung festgestellt werden.

Regressionstest nach Egger: $p = 0,90$ (keine Publikationsverzerrung); \circ = publizierte Studien

Anhang 25: Studienqualität der in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen Studien**Anhang 25.1:** Studienqualität der eingeschlossenen Studien mit Metaanalysen zur Bewertung der Studienlage

Autor, Jahr	Punkte (von 8)	Bewertung
Aghajafari, 2013	7	gut
Akbari, 2017	5	moderat
Amaraei, 2018	7	gut
Amegah, 2017	7	gut
Bi, 2018	8	gut
Chen, 2017	8	gut
Feng, 2016	7	gut
Fu, 2017	6	moderat
Harvey, 2014	8	gut
Hu, 2018 ¹	5	moderat
Hu, 2018 ²	6	moderat
Hyppönen, 2014	5	moderat
Jahanjoo, 2018	7	gut
Khaing, 2017	8	gut
Kron-Rodrigues, 2019	6	moderat
Lu, 2016	7	gut
Martínez-Domínguez, 2018	7	gut
Maugeri, 2019	7	gut
Nurmatov, 2011	5	moderat
Ojo, 2019	5	moderat
Pacheco-González, 2018	7	gut
Palacios, 2016	7	gut
Palacios, 2019	7	gut
Pérez-López, 2015	7	gut
Poel, 2012	5	moderat
Roth, 2017	7	gut
Santamaria, 2018	7	gut
Shen, 2018	8	gut
Shi, 2019	5	moderat
Tabesh, 2013	7	gut
Thorne-Lyman, 2012	4	moderat
Tous, 2019	7	gut

Anhang 25.1: Fortsetzung

Autor, Jahr	Punkte (von 8)	Bewertung
Wang, 2018	6	moderat
Wei, 2013	6	moderat
Wei, 2016	6	moderat
Zhang, 2015	5	moderat
Zhang, 2017	6	moderat

Bewertung: 0–3: schlecht, 4–6: moderat, 7–8: gut

¹Outcome GDM [78]

²Outcome SGA [79]

Anhang 25.2: Studienqualität der in den neu durchgeführten Metaanalysen eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien

Autor, Jahr	Punkte (von 12)	Bewertung
Abedi, 2018	7	moderat
Arnold, 2015	8	moderat
Baker, 2012	10	gut
Bal, 2016	9	gut
Cho, 2013	7	moderat
Kramer, 2014	7	moderat
Makgoba, 2016	7	moderat
Nielsen, 2013	9	gut
Nwaru, 2017	7	moderat
Parlea, 2011	9	gut
Pleskačová, 2015	7	moderat
Soheilykhah, 2010	7	moderat
Soytac-Inancli, 2015	6	moderat
Zhang, 2008	8	moderat

Bewertung: 0–5 Punkte: schlecht, 6–9 Punkte: moderat, 10–12 Punkte: gut

Anhang 25.3: Studienqualität der in den neu durchgeführten Metaanalysen eingeschlossenen Kohortenstudien

Autor, Jahr	Punkte (von 12)	Bewertung
Al Ajlan, 2018	10	gut
Bao, 2018	9	gut
Boyle, 2016	10	gut
Brandenburg, 2012	10	gut
Burris, 2012	7	moderat
Camargo Jr, 2010	8	moderat
Chawes, 2014	10	gut
Dwarkanath, 2019	9	gut
Eggemoen, 2018	11	gut
Figueiredo, 2017	10	gut
Flood-Nichols, 2015	8	moderat
Fu, 2014	10	gut
Gur, 2014	10	gut
Hennessy, 2018	8	moderat
Huang, 2014	10	gut
Lacroix, 2014	9	gut
Loy, 2015	7	moderat
Magnus, 2013	7	moderat
Maslova, 2013	8	moderat
Mirzakhani, 2018	9	gut
Morales, 2011	9	gut
Muthukrishnan, 2015	7	moderat
Nobles, 2015	10	gut
Park, 2014	9	gut
Parr, 2018	9	gut
Robinson, 2019	9	gut
Rothers, 2011	9	gut
Wang, 2018	9	gut
Wilson, 2018	8	moderat
Yang, 2018	9	gut

Bewertung: 0–5 Punkte: schlecht, 6–9 Punkte: moderat, 10–12 Punkte: gut

Anhang 25.4: Studienqualität der in den neu durchgeführten Metaanalysen eingeschlossenen Querschnittsstudien

Autor, Jahr	Punkte (von 9)	Bewertung
Cairncross, 2016	6	moderat
Nachankar, 2018	7	moderat
Xu, 2017	7	moderat

Bewertung: 0–3: schlecht, 4–7: moderat, 8–9: gut

Anhang 25.5: Studienqualität der in den neu durchgeführten Metaanalysen eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien

Autor, Jahr	Punkte (von 14)	Bewertung
Brustad, 2019	13	gut
Ghasemi Tehrani, 2017	10	moderat
Mojibijan, 2015	9	moderat
Wagner, 2013	10	moderat
Wolsk, 2017	9	moderat
Yap, 2014	11	gut

Bewertung: 0-6 Punkte: schlecht, 7-11 Punkte: moderat, 12-14: gut

11 Literaturverzeichnis

1. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L (2013) Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 170:1–7
2. Abedi P, Bovayri M, Fakhri A, Jahanfar S (2018) The Relationship Between Vitamin D and Postpartum Depression in Reproductive-Aged Iranian Women. *Journal of Medicine and Life* 11:268–292
3. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O’Beirne M, Rabi DM (2013) Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 346:f1169–f1169
4. Aghajafari F, Letourneau N, Mahinpey N, Cosic N, Giesbrecht G (2018) Vitamin D Deficiency and Antenatal and Postpartum Depression: A Systematic Review. *Nutrients* 10:478–493
5. Akbari S, Khodadadi B, Ahmadi SAY, Abbaszadeh S, Shahsavari F (2018) Association of vitamin D level and vitamin D deficiency with risk of preeclampsia: A systematic review and updated meta-analysis. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 57:241–247
6. Al-Ajlan A, Al-Musharaf S, Fouda MA, Krishnaswamy S, Wani K, Aljohani NJ, Al-Serehi A, Sheshah E, Alshingetti NM, Turkistani IZ, Afrah Alharbi A, Alraqebah BA, Ali AM, Al-Saeed G, Al-Daghri NM (2018) Lower vitamin D levels in Saudi pregnant women are associated with higher risk of developing GDM. *BMC Pregnancy Childbirth* 18:86–93
7. Alberti K g. m. m., Zimmet P z. (1998) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine* 15:539–553
8. Al-Daghri NM, Mohammed AK, Bukhari I, Rikli M, Abdi S, Ansari MGA, Sabico S, Hussain SD, Alenad A, Al-Saleh Y, Alokail MS (2019) Efficacy of vitamin D supplementation according to vitamin D-binding protein polymorphisms. *Nutrition* 63–64:148–154
9. Amegah AK, Klever MK, Wagner CL (2017) Maternal vitamin D insufficiency and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *PLoS ONE* 12:e0173605
10. American Diabetes Association (2003) Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 26:s103–s105
11. Amraei M, Mohamadpour S, Sayehmiri K, Mousavi SF, Shirzadpour E, Moayeri A (2018) Effects of Vitamin D Deficiency on Incidence Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Endocrinol* 9:7
12. Anglin RES, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD (2013) Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* 202:100–107
13. Ariyawatkul K, Lersbuasin P (2018) Prevalence of vitamin D deficiency in cord blood of newborns and the association with maternal vitamin D status. *Eur J Pediatr* 177:1541–1545
14. Arnold DL, Enquobahrie DA, Qiu C, Huang J, Grote N, VanderStoep A, Williams MA (2015) Early Pregnancy Maternal Vitamin D Concentrations and Risk of Gestational Diabetes Mellitus: Vitamin D and gestational diabetes mellitus. *Paediatr Perinat Epidemiol* 29:200–210

15. Baker AM, Haeri S, Camargo CA, Stuebe AM, Boggess KA (2012) First-trimester maternal vitamin D status and risk for gestational diabetes (GDM) a nested case-control study: Vitamin D and Gestational Diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 28:164–168
16. Bal M, Şahin Ersoy G, Demirtaş Ö, Kurt S, Taşyurt A (2016) Vitamin D deficiency in pregnancy is not associated with diabetes mellitus development in pregnant women at low risk for gestational diabetes. *tjod* 13:23–26
17. Banti, Mauri, Mauro, Oppo, Annalisa, Borri, Chiara, Rambelli, Cristina, Ramacciotti, Daniele (2011) From the third month of pregnancy to 1 year postpartum. Prevalence, incidence, recurrence, and new onset of depression. Results from the Perinatal Depression–Research & Screening Unit study. *Comprehensive Psychiatry* 52:343–351
18. Bao W, Song Y, Bertrand KA, Tobias DK, Olsen SF, Chavarro JE, Mills JL, Hu FB, Zhang C (2018) Prepregnancy habitual intake of vitamin D from diet and supplements in relation to risk of gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study: 孕前习惯从饮食以及补充剂中摄入的维生素D剂量与妊娠糖尿病风险的关系:一项前瞻性队列研究. *Journal of Diabetes* 10:373–379
19. Beck CT (2001) Predictors of Postpartum Depression: An Update. *Nursing Research* 50:275–285
20. Becker M, Weinberger T, Chandy A, Schumker S (2016) Depression During Pregnancy and Postpartum. *Curr Psychiatry Rep* 18:32
21. Berridge MJ (2017) Vitamin D deficiency and diabetes. *Biochemical Journal* 474:1321–1332
22. Berridge MJ (2017) Vitamin D and Depression: Cellular and Regulatory Mechanisms. *Pharmacol Rev* 69:80–92
23. Bi WG, Nuyt AM, Weiler H, Leduc L, Santamaria C, Wei SQ (2018) Association Between Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 172:635–645
24. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM (2007) Maternal Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3517–3522
25. Boyle VT, Thorstensen EB, Mourath D, Jones MB, McCowan LME, Kenny LC, Baker PN (2016) The relationship between 25-hydroxyvitamin D concentration in early pregnancy and pregnancy outcomes in a large, prospective cohort. *Br J Nutr* 116:1409–1415
26. Brandenbarg J, Vrijkotte TGM, Goedhart G, van Eijsden M (2012) Maternal Early-Pregnancy Vitamin D Status Is Associated With Maternal Depressive Symptoms in the Amsterdam Born Children and Their Development Cohort: *Psychosomatic Medicine* 74:751–757
27. Brustad N, Anders U E, Stokholm J, Bonnelykke, Klaus, Bisgaard, Hans, Chawes L, Bo (2019) High-Dose Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Asthma in Offspring at the Age of 6 Years. *JAMA* 321:1003–1005
28. Bundesinstitut Für Risikobewertung (2020) Vitamin D: Einnahme hochdosierter Nahrungsergänzungsmittel unnötig: Stellungnahme Nr. 035/2020 des BfR vom 31. Juli 2020.
29. Burris HH, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Litonjua AA, Huh SY, Rich-Edwards JW, Camargo CA, Gillman MW (2012) Vitamin D deficiency in pregnancy and gestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 207:182.e1-182.e8

30. Cairncross C, Grant C, Stonehouse W, Conlon C, McDonald B, Houghton L, Eyles D, Camargo C, Coad J, von Hurst P (2016) The Relationship between Vitamin D Status and Allergic Diseases in New Zealand Preschool Children. *Nutrients* 8:326
31. Camargo CA, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, Town GI, Pattermore PK, Espinola JA, Crane J, the New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group (2011) Cord-Blood 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Respiratory Infection, Wheezing, and Asthma. *PEDIATRICS* 127:e180–e187
32. Chawes BL, Bønnelykke K, Jensen PF, Schoos A-MM, Heickendorff L, Bisgaard H (2014) Cord Blood 25(OH)-Vitamin D Deficiency and Childhood Asthma, Allergy and Eczema: The COPSAC2000 Birth Cohort Study. *PLoS ONE* 9:e99856
33. Chen Y, Zhu B, Wu X, Li S, Tao F (2017) Association between maternal vitamin D deficiency and small for gestational age: evidence from a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open* 7:e016404
34. Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A (2017) Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *J Endocrinol Invest* 40:899–909
35. Cho GJ, Hong S-C, Oh M-J, Kim H-J (2013) Vitamin D deficiency in gestational diabetes mellitus and the role of the placenta. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 209:560.e1-560.e8
36. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G (2016) Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev* 96:365–408
37. Christiansen ES, Kjaer HF, Eller E, Bindslev-Jensen C, Høst A, Mortz CG, Halken S (2016) The prevalence of atopic diseases and the patterns of sensitization in adolescence. *Pediatric Allergy and Immunology* 27:847–853
38. Chunmei Geng, Abdul Sami Shaikh, Wenxiu Han, Dan Chen, Yujin Guo, Pei Jiang (2019) Vitamin D and depression: mechanisms, determination and application. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 28:689–694
39. Closa-Monasterolo R, Gispert-Llaurado M, Canals J, Luque V, Zaragoza-Jordana M, Koletzko B, Grote V, Weber M, Gruszfeld D, Szott K, Verduci E, ReDionigi A, Hoyos J, Brasselle G, Escribano Subías J (2017) The Effect of Postpartum Depression and Current Mental Health Problems of the Mother on Child Behaviour at Eight Years. *Matern Child Health J* 21:1563–1572
40. Cunha Figueiredo AC, Trujillo J, Freitas-Vilela AA, Franco-Sena AB, Rebelo F, Cunha GM, de Castro MBT, Farnum A, Mokhtar RR, Holick MF, Kac G (2017) Association between plasma concentrations of vitamin D metabolites and depressive symptoms throughout pregnancy in a prospective cohort of Brazilian women. *Journal of Psychiatric Research* 95:1–8
41. Cyprian F, Lefkou E, Varoudi K, Girardi G (2019) Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. *Front Immunol* 10:2739
42. Damm P (2016) Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark. 1396–1399
43. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (2012) Ausgewählte Fragen und Antworten zu Vitamin D. URL: <https://www.dge.de/wissenschaft/weitere-publikationen/faqs/vitamin-d/?L=0> [01.04.2021]

44. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (2012) Vitamin D (Calciferole). URL: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/vitamin-d/?L=0> [09.08.2022]
45. Du H, Daftary GS, Lalwani SI, Taylor HS (2005) Direct Regulation of HOXA10 by 1,25-(OH)2D3 in Human Myelomonocytic Cells and Human Endometrial Stromal Cells. *Molecular Endocrinology* 19:2222–2233
46. Dusso, Adriana S, Brown, Alex J, Slatopolsky, Eduardo (2005) Vitamin D. *American Journal of Physiology - Renal Physiology* 289:8–28
47. Duval S, Tweedie R (2000) Trim and Fill: A Simple Funnel-Plot–Based Method of Testing and Adjusting for Publication Bias in Meta-Analysis. *Biometrics* 56:455–463
48. Dwarkanath P, Vinotha P, Thomas T, Joseph S, Thomas A, Shirley G, Sheela CN, Mehta S, Kurpad AV (2019) Relationship of Early Vitamin D Concentrations and Gestational Diabetes Mellitus in Indian Pregnant Women. *Front Nutr* 6:116
49. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies) (2016) Dietary reference values for vitamin D. *EFSA Journal* 14:4547
50. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) (2012) Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. *EFSA Journal* 10:2813
51. Eggemoen ÅR, Waage CW, Sletner L, Gulseth HL, Birkeland KI, Jenum AK (2018) Vitamin D, Gestational Diabetes, and Measures of Glucose Metabolism in a Population-Based Multiethnic Cohort. *Journal of Diabetes Research* 2018:1–12
52. Etten E van, Mathieu C (2005) Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: Basic concepts. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 97:93–101
53. Farrell C-JL, Martin S, McWhinney B, Straub I, Williams P, Herrmann M (2012) State-of-the-Art Vitamin D Assays: A Comparison of Automated Immunoassays with Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry Methods. *Clinical Chemistry* 58:531–542
54. Feng H, Xun P, Pike K, Wills AK, Chawes BL, Bisgaard H, Cai W, Wan Y, He K (2017) In utero exposure to 25-hydroxyvitamin D and risk of childhood asthma, wheeze, and respiratory tract infections: A meta-analysis of birth cohort studies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 139:1508–1517
55. Flood-Nichols SK, Tinnemore D, Huang RR, Napolitano PG, Ippolito DL (2015) Vitamin D Deficiency in Early Pregnancy. *PLoS ONE* 10:e0123763
56. Fu C-W, Liu J-T, Tu W-J, Yang J-Q, Cao Y (2015) Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels measured 24 hours after delivery and postpartum depression. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 122:1688–1694
57. Fu Z, Ma Z, Liu G, Wang L, Guo Y (2018) Vitamins supplementation affects the onset of preeclampsia. *Journal of the Formosan Medical Association* 117:6–13
58. Galior K, Ketha H, Grebe S, Singh RJ (2018) 10 years of 25-hydroxyvitamin-D testing by LC-MS/MS-trends in vitamin-D deficiency and sufficiency. *Bone Reports* 8:268–273
59. German Nutrition Society, Bonn, Germany (2012) New Reference Values for Vitamin D. *Ann Nutr Metab* 60:241–246
60. Gregori S, Casorati M, Amuchastegui S, Smioldo S, Davalli AM, Adorini L (2001) Regulatory T Cells Induced by 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ and Mycophenolate Mofetil Treatment Mediate Transplantation Tolerance. *J Immunol* 167:1945–1953

61. Gur EB, Gokduman A, Turan GA, Tatar S, Hepyilmaz I, Zengin EB, Eskicioglu F, Guclu S (2014) Mid-pregnancy vitamin D levels and postpartum depression. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 179:110–116
62. Haines ST, Park SK (2012) Vitamin D Supplementation: What's Known, What to Do, and What's Needed. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 32:354–382
63. Halhali A, Acker GM, Garabédian M (1991) 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ induces in vivo the decidualization of rat endometrial cells. *Reproduction* 91:59–64
64. Harris SS, Dawson-Hughes B (1998) Seasonal changes in plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations of young American black and white women. *The American Journal of Clinical Nutrition* 67:1232–1236
65. Harvey NC, Holroyd C, Ntani G, Javaid K, Cooper P, Moon R, Cole Z, Tinati T, Godfrey K, Dennison E, Bishop NJ, Baird J, Cooper C (2014) Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health Technology Assessment* 18
66. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh J-C, Jurutka PW (2013) Molecular Mechanisms of Vitamin D Action. *Calcif Tissue Int* 92:77–98
67. Hennessy Á, Hourihane JO, Malvisi L, Irvine AD, Kenny LC, Murray DM, Kiely ME (2018) Antenatal vitamin D exposure and childhood eczema, food allergy, asthma and allergic rhinitis at 2 and 5 years of age in the atopic disease-specific Cork BASELINE Birth Cohort Study. *Allergy* 73:2182–2191
68. Holick, Binkley, Bischoff-Ferrari, Gordon, Hanley, Heaney, Murad, Weaver (2012) Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency and Insufficiency Revisited. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97:1153–1158
69. Holick MF, Frommer JE, McNeill SC, Richtana NM, Henley JW, Potts JT (1977) PHOTOMETABOLISOMF 7-DEHYDROCHOLESTETROOPLREVITAMIND₃ IN SKIN. *BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS* 76:107–114
70. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E (2007) Vitamin D and Skin Physiology: A D-Lightful Story. *Journal of Bone and Mineral Research* 22:28–33
71. Holick MF (2007) Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 357:266–281
72. Holick MF (2009) VITAMIN D STATUS: MEASUREMENT, INTERPRETATION AND CLINICAL APPLICATION. *Ann Epidemiol* 19:73–78
73. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM (2011) Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96:1911–1930
74. Holick MF (2017) The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 18:153–165
75. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL (2011) Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res* 26:2341–2357
76. Hollis BW, Wagner CL (2017) New insights into the vitamin D requirements during pregnancy. *Bone Res* 5:17030

77. Hossein-nezhad A, Holick MF (2013) Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clin Proc* 88:720–755
78. Hu L, Zhang Y, Wang X, You L, Xu P, Cui X, Zhu L, Ji C, Guo X, Wen J (2018) Maternal Vitamin D Status and Risk of Gestational Diabetes: a Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem* 45:291–300
79. Hu Z, Tang L, Xu H-L (2018) Maternal Vitamin D Deficiency and the Risk of Small for Gestational Age: A Meta-analysis. *Iran J Public Health* 47:1785–1795
80. Huang JY, Arnold D, Qiu C, Miller RS, Williams MA, Enquobahrie DA (2014) Association of Serum Vitamin D with Symptoms of Depression and Anxiety in Early Pregnancy. *Journal of Women's Health* 23:588–595
81. Huey SL, Acharya N, Silver A, Sheni R, Yu EA, Peña-Rosas JP, Mehta S (2020) Effects of oral vitamin D supplementation on linear growth and other health outcomes among children under five years of age. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 12:CD012875
82. Hyppönen E, Cavadino A, Williams D, Fraser A, Vereczkey A, Fraser WD, Bánhidly F, Lawlor D, Czeizel AE (2013) Vitamin D and Pre-Eclampsia: Original Data, Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Nutr Metab* 63:331–340
83. Inancli S, Yayci E, Atacag T, Uncu M (2015) Is maternal Vitamin D associated with Gestational Diabetes Mellitus in pregnant women in Cyprus? *Clinical and experimental obstetrics & gynecology* 43:12891/ceog3152.2016
84. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al., editors (2011) Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. National Academies Press (US):5-6
85. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel (2010) International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 33:676–682
86. Jahanjoo F, Farshbaf-Khalili A, Shakouri SK, Dolatkah N (2018) Maternal and Neonatal Metabolic Outcomes of Vitamin D Supplementation in Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Nutr Metab* 73:145–159
87. Jones G (2008) Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *The American Journal of Clinical Nutrition* 88:582–586
88. Kersting, Mathilde, Bergmann, Karin (2008) Die Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr von Kindern. *Ernährungs Umschau* 55:523–527
89. Khaing W, Vallibhakara SA-O, Tantrakul V, Vallibhakara O, Rattanasiri S, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A (2017) Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients* 9:1141
90. Kim YH, Kim KW, Kim MJ, Sol IS, Yoon SH, Ahn HS, Kim HJ, Sohn MH, Kim K-E (2016) Vitamin D levels in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Allergy and Immunology* 27:580–590
91. Köster I, Hauner H, Ferber L von (2006) Heterogenität der Kosten bei Patienten mit Diabetes mellitus: Die KoDiM-Studie. *Dtsch Med Wochenschr* 131:804–810
92. Kramer CK, Swaminathan B, Hanley AJ, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, Retnakaran R (2014) Vitamin D and Parathyroid Hormone Status in Pregnancy: Effect on Insulin Sensitivity,

- β -cell Function, and Gestational Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99:4506–4513
93. Krusche J, Basse S, Schaub B (2020) Role of early life immune regulation in asthma development. *Semin Immunopathol* 42:29–42
94. Kumar R, Robson KM (1984) A Prospective Study of Emotional Disorders in Childbearing Women. *Br J Psychiatry* 144:35–47
95. Kunz C, Hower J, Knoll A, Ritzenthaler KL, Lamberti T (2019) No improvement in vitamin D status in German infants and adolescents between 2009 and 2014 despite public recommendations to increase vitamin D intake in 2012. *Eur J Nutr* 58:1711–1722
96. Lacroix M, Battista M-C, Doyon M, Houde G, Ménard J, Ardilouze J-L, Hivert M-F, Perron P (2014) Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 51:609–616
97. Latic N, Erben RG (2020) Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int J Mol Sci* 21:6483
98. Laura M. Glynn, Elysia Poggi Davis, Curt A. Sandman (2013) New insights into the role of perinatal HPA-axis dysregulation in postpartum depression. *Neuropeptides* 47:363–370
99. Li Y, Long D, Liu J, Qiu D, Wang J, Cheng X, Yang X, Li R, Wang G (2020) Gestational diabetes mellitus in women increased the risk of neonatal infection via inflammation and autophagy in the placenta. *Medicine (Baltimore)* 99:e22152
100. Lips P (2006) Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 92:4–8
101. Liu NQ, Hewison M (2012) Vitamin D, the placenta and pregnancy. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 523:37–47
102. Loy SL, Lek N, Yap F, Soh SE, Padmapriya N, Tan KH, Biswas A, Yeo GSH, Kwek K, Gluckman PD, Godfrey KM, Saw SM, Müller-Riemenschneider F, Chong Y-S, Chong MF-F, Chan JKY, Growing Up in Singapore Towards Healthy Outcomes (GUSTO) study group (2015) Association of Maternal Vitamin D Status with Glucose Tolerance and Caesarean Section in a Multi-Ethnic Asian Cohort: The Growing Up in Singapore Towards Healthy Outcomes Study. *PLoS ONE* 10:e0142239
103. Lu M, Xu Y, Lv L, Zhang M (2016) Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 293:959–966
104. Magnus MC, Stene LC, Håberg SE, Nafstad P, Stigum H, London SJ, Nystad W (2013) Prospective Study of Maternal Mid-pregnancy 25-hydroxyvitamin D Level and Early Childhood Respiratory Disorders: Vitamin D and respiratory disorders. *Paediatr Perinat Epidemiol* 27:532–541
105. Makgoba M, Nelson SM, Savvidou M, Messow C-M, Nicolaidis K, Sattar N (2011) First-Trimester Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels and Development of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 34:1091–1093
106. Makris K, Sempos C, Cavalier E (2020) The measurement of vitamin D metabolites: part I—metabolism of vitamin D and the measurement of 25-hydroxyvitamin D. *Hormones* 19:81–96
107. Marino R, Misra M (2019) Extra-Skeletal Effects of Vitamin D. *Nutrients* 11:1460

108. Martínez-Domínguez SJ, Tajada M, Chedraui P, Pérez-López FR (2018) Systematic review and meta-analysis of Spanish studies regarding the association between maternal 25-hydroxyvitamin D levels and perinatal outcomes. *Gynecological Endocrinology* 34:987–994
109. Maslova E, Hansen S, Jensen CB, Thorne-Lyman AL, Strøm M, Olsen SF (2013) Vitamin D intake in mid-pregnancy and child allergic disease – a prospective study in 44,825 Danish mother-child pairs. *BMC Pregnancy Childbirth* 13:199
110. Matsui EC (2014) Environmental exposures and asthma morbidity in children living in urban neighborhoods. *Allergy* 69:553–558
111. Maugeri A, Barchitta M, Blanco I, Agodi A (2019) Effects of Vitamin D Supplementation During Pregnancy on Birth Size: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 11:442
112. Mirzakhani H, Carey VJ, Zeiger R, Bacharier LB, O’Connor GT, Schatz MX, Laranjo N, Weiss ST, Litonjua AA (2019) Impact of parental asthma, prenatal maternal asthma control, and vitamin D status on risk of asthma and recurrent wheeze in 3-year-old children. *Clin Exp Allergy* 49:419–429
113. Mojibian M, Moghadam J (2015) The effects of vitamin D supplementation on maternal and neonatal outcome: A randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med* 13:687–696
114. Morales E, Romieu I, Guerra S, Ballester F, Rebagliato M, Vioque J, Tardón A, Rodriguez Delhi C, Arranz L, Torrent M, Espada M, Basterrechea M, Sunyer J (2012) Maternal Vitamin D Status in Pregnancy and Risk of Lower Respiratory Tract Infections, Wheezing, and Asthma in Offspring. *Epidemiology* 23:64–71
115. Moses-Kolko EL, Wisner KL, Price JC, Berga SL, Drevets WC, Hanusa BH, Loucks TL, Meltzer CC (2008) Serotonin 1A receptor reductions in postpartum depression: a PET study. *Fertil Steril* 89:685–692
116. Müllner M (2002) Was ist eine Meta-Analyse? Springer, Vienna. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-7091-3755-0_19
117. Muthukrishnan J, Dhruv G (2015) Vitamin D status and gestational diabetes mellitus. *Indian J Endocr Metab* 19:616–619
118. Nachankar A, Kotwal N, Upreti V, Verma V, Hari Kumar KVS (2018) Association of Vitamin D and Parathyroid Hormone with Insulin Sensitivity, Beta Cell Function and Gestational Diabetes in Pregnancy: A Cross-Sectional, Observational Study. *Diabetes Ther* 9:2081–2090
119. National Diabetes Data Group Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance | Diabetes | American Diabetes Association. URL: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/28/12/1039/5951/Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes-Mellitus> [09.10.2021]
120. NHLBI Study Quality Assessment Tools. URL: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools> [08.04.2021]
121. Nielsen NO, Strøm M, Boyd HA, Andersen EW, Wohlfahrt J, Lundqvist M, Cohen A, Hougaard DM, Melbye M (2013) Vitamin D Status during Pregnancy and the Risk of Subsequent Postpartum Depression: A Case-Control Study. *PLoS ONE* 8:e80686
122. Nobles CJ, Markenson G, Chasan-Taber L (2015) Early pregnancy vitamin D status and risk for adverse maternal and infant outcomes in a bi-ethnic cohort: the Behaviors Affecting Baby and You (B.A.B.Y.) Study. *Br J Nutr* 114:2116–2128

123. Nordman H, Jääskeläinen J, Voutilainen R (2020) Birth Size as a Determinant of Cardiometabolic Risk Factors in Children. *Horm Res Paediatr* 93:144–153
124. Noutsios GT, Floros J (2014) Childhood asthma: causes, risks, and protective factors; a role of innate immunity. *Swiss Medical Weekly* 144:w14036
125. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A (2011) Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 127:724-733.e30
126. Nwaru BI, Hadkhale K, Hämäläinen N, Takkinen H-M, Ahonen S, Ilonen J, Toppari J, Niemelä O, Haapala A-M, Veijola R, Knip M, Virtanen SM (2017) Vitamin D intake during the first 4 years and onset of asthma by age 5: A nested case-control study. *Pediatr Allergy Immunol* 28:641–648
127. Ojo O, Weldon SM, Thompson T, Vargo EJ (2019) The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycaemic Control in Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *IJERPH* 16:1716
128. Pacheco-González RM, García-Marcos L, Morales E (2018) Prenatal vitamin D status and respiratory and allergic outcomes in childhood: A meta-analysis of observational studies. *Pediatr Allergy Immunol* 29:243–253
129. Palacios C, De-Regil LM, Lombardo LK, Peña-Rosas JP (2016) Vitamin D supplementation during pregnancy: Updated meta-analysis on maternal outcomes. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 164:148–155
130. Palacios C, Kostiuik LK, Peña-Rosas JP (2019) Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 7:CD008873
131. Park S, Yoon H-K, Ryu H-M, Han YJ, Lee SW, Park BK, Park S-Y, Yim C-H, Kim S-H (2014) Maternal Vitamin D Deficiency in Early Pregnancy Is Not Associated with Gestational Diabetes Mellitus Development or Pregnancy Outcomes in Korean Pregnant Women in a Prospective Study. *J Nutr Sci Vitaminol* 60:269–275
132. Parlea L, Bromberg IL, Feig DS, Vieth R, Merman E, Lipscombe LL (2012) Association between serum 25-hydroxyvitamin D in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: Vitamin D and risk of gestational diabetes. *Diabetic Medicine* 29:e25–e32
133. Parr CL, Magnus MC, Karlstad Ø, Holvik K, Lund-Blix NA, Haugen M, Page CM, Nafstad P, Ueland PM, London SJ, Håberg SE, Nystad W (2018) Vitamin A and D intake in pregnancy, infant supplementation, and asthma development: the Norwegian Mother and Child Cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition* 107:789–798
134. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, Hernandez AV (2015) Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and Sterility* 103:1278-1288.e4
135. Pilz S, Zittermann A, Obeid R, Hahn A, Pludowski P, Trummer C, Lerchbaum E, Pérez-López FR, Karras SN, März W (2018) The Role of Vitamin D in Fertility and during Pregnancy and Lactation: A Review of Clinical Data. *Int J Environ Res Public Health* 15:2241
136. Pleskačová A, Bartáková V, Pácal L, Kuricová K, Bělobrádková J, Tomandl J, Kaňková K (2015) Vitamin D Status in Women with Gestational Diabetes Mellitus during Pregnancy and Postpartum. *BioMed Research International* 2015:1–7

137. Poel YHM, Hummel P, Lips P, Stam F, van der Ploeg T, Simsek S (2012) Vitamin D and gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Internal Medicine* 23:465–469
138. Rabenberg, Martina, Mensink, Gert B.M. (2016) Vitamin-D-Status von Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 1:36–42
139. Räisänen S, Lehto SM, Nielsen HS, Gissler M, Kramer MR, Heinonen S (2014) Risk factors for and perinatal outcomes of major depression during pregnancy: a population-based analysis during 2002–2010 in Finland. *BMJ Open* 4:e004883
140. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA Compendium on the Pathophysiology and Treatment of Hypertension Preeclampsia. *Circulation Research* 124:1094–1112
141. Rizzo G, Garzon S, Fichera M, Panella MM, Catena U, Schiattarella A, de Franciscis P, Vilos G, Tesarik J, Török P, Grosso G (2019) Vitamin D and Gestational Diabetes Mellitus: Is There a Link? *Antioxidants (Basel)* 8:511
142. Robinson M, Whitehouse AJO, Newnham JP, Gorman S, Jacoby P, Holt BJ, Serralha M, Tearne JE, Holt PG, Hart PH, Kusel MMH (2014) Low maternal serum vitamin D during pregnancy and the risk for postpartum depression symptoms. *Arch Womens Ment Health* 17:213–219
143. Rodrigues MRK, Lima SAM, Mazeto GMF da S, Calderon IMP, Magalhães CG, Ferraz GAR, Molina AC, Costa RA de A, Nogueira V dos SN, Rudge MVC (2019) Efficacy of vitamin D supplementation in gestational diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS ONE* 14:e0213006
144. Roth DE, Leung M, Mesfin E, Qamar H, Watterworth J, Papp E (2017) Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomised trials. *BMJ* j5237
145. Rothers J, Wright AL, Stern DA, Halonen M, Camargo CA (2011) Cord blood 25-hydroxyvitamin D levels are associated with aeroallergen sensitization in children from Tucson, Arizona. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 128:1093-1099.e5
146. Ryan BA, Kovacs CS (2021) Maternal and fetal vitamin D and their roles in mineral homeostasis and fetal bone development. *J Endocrinol Invest* 44:643–659
147. Sanger C, Iles JE, Andrew CS, Ramchandani PG (2015) Associations between postnatal maternal depression and psychological outcomes in adolescent offspring: a systematic review. *Arch Womens Ment Health* 18:147–162
148. Santamaria C, Bi WG, Leduc L, Tabatabaei N, Jantchou P, Luo Z-C, Audibert F, Nuyt AM, Wei SQ (2018) Prenatal vitamin D status and offspring's growth, adiposity and metabolic health: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 119:310–319
149. Saraf R, Morton SMB, Camargo CA, Grant CC (2016) Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review: Global maternal and newborn vitamin D status. *Maternal & Child Nutrition* 12:647–668
150. Schneider S, Freerksen N, Röhrig S, Hoefl B, Maul H (2012) Gestational diabetes and preeclampsia – Similar risk factor profiles? *Early Human Development* 88:179–184
151. Shen S-Y, Xiao W-Q, Lu J-H, Yuan M-Y, He J-R, Xia H-M, Qiu X, Cheng KK, Lam KBH (2018) Early life vitamin D status and asthma and wheeze: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 18:120

152. Shi D, Wang D, Meng Y, Chen J, Mu G, Chen W (2019) Maternal vitamin D intake during pregnancy and risk of asthma and wheeze in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 34:653–659
153. Shin JS, Choi MY, Longtine MS, Nelson DM (2010) Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta* 31:1027–1034
154. Soheilykhah S, Mojibian M, Rashidi M, Rahimi-Saghand S, Jafari F (2010) Maternal Vitamin D Status in Gestational Diabetes Mellitus. *Nutr Clin Pract* 25:524–527
155. Soonthornpun S, Soonthornpun K, Aksonteing J, Thamprasit A (2003) A comparison between a 75-g and 100-g oral glucose tolerance test in pregnant women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 81:169–173
156. Statista Research Department (2013) Lebenszeit- und 12-Monats-Prävalenz von Depressionen in Deutschland nach Geschlecht und Alter 2011.
URL: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/260447/umfrage/lebenszeit-und-12-monats-praevalenz-von-depressionen-nach-geschlecht-und-alter/> [17.03.2021]
157. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2017) Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursachen die höchsten Kosten.
URL: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2017/09/PD17_347_236.html [01.05.2021]
158. Tabesh M, Salehi-Abargouei A, Tabesh M, Esmailzadeh A (2013) Maternal Vitamin D Status and Risk of Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 98:3165–3173
159. Tehrani HG, Mostajeran F, Banihashemi B (2017) Effect of Vitamin D Supplementation on the Incidence of Gestational Diabetes. *Adv Biomed Res* 6:79
160. Thorne-Lyman A, Fawzi WW (2012) Vitamin D During Pregnancy and Maternal, Neonatal and Infant Health Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis: Vitamin D and health outcomes. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 26:75–90
161. Tous M, Villalobos M, Iglesias L, Fernández-Barrés S, Arija V (2019) Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Nutr* 74:36–53
162. Urrutia-Pereira M, Solé D (2015) Vitamin D deficiency in pregnancy and its impact on the fetus, the newborn and in childhood. *Rev Paul Pediatr* 33:104–113
163. van Schoor NM, Lips P (2011) Worldwide vitamin D status. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 25:671–680
164. Wagner CL, Hulsey TC, Fanning D, Ebeling M, Hollis BW (2006) High-Dose Vitamin D₃ Supplementation in a Cohort of Breastfeeding Mothers and Their Infants: A 6-Month Follow-Up Pilot Study. *Breastfeeding Medicine* 1:59–70
165. Wagner CL, Greer FR, and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition (2008) Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics* 122:1142–1152
166. Wagner CL, McNeil RB, Johnson DD, Hulsey TC, Ebeling M, Robinson C, Hamilton SA, Hollis BW (2013) Health characteristics and outcomes of two randomized vitamin D supplementation trials during pregnancy: A combined analysis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 136:313–320

167. Wang J, Liu N, Sun W, Chen D, Zhao J, Zhang W (2018) Association between vitamin D deficiency and antepartum and postpartum depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gynecol Obstet* 298:1045–1059
168. Wei S-Q, Qi H-P, Luo Z-C, Fraser WD (2013) Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 26:889–899
169. Wei Z, Zhang J, Yu X (2016) Maternal vitamin D status and childhood asthma, wheeze, and eczema: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 27:612–619
170. WHO-Regionalbüro für Europa (2022) Depressionen in Europa. URL: <https://www.euro.who.int/de/health-topics/noncommunicable-diseases/pages/news/news/2012/10/depression-in-europe> [16.02.2022]
171. Wilson RL, Leviton AJ, Leemaqz SY, Anderson PH, Grieger JA, Grzeskowiak LE, Verburg PE, McCowan L, Dekker GA, Bianco-Miotto T, Roberts CT (2018) Vitamin D levels in an Australian and New Zealand cohort and the association with pregnancy outcome. *BMC Pregnancy Childbirth* 18:251
172. Wolsk HM, Chawes BL, Litonjua AA, Hollis BW, Waage J, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H, Weiss ST (2017) Prenatal vitamin D supplementation reduces risk of asthma/recurrent wheeze in early childhood: A combined analysis of two randomized controlled trials. *PLoS ONE* 12:e0186657
173. World Health Organization Depression. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> [16.02.2022]
174. Xie C, Epstein LH, Eiden RD, Shenassa ED, Li X, Liao Y, Wen X (2016) Stunting at 5 Years Among SGA Newborns. *Pediatrics* 137:e20152636
175. Xu C, Ma H, Wang Y (2018) Maternal Early Pregnancy Plasma Concentration of 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Calcif Tissue Int* 102:280–286
176. Yang CL, Gaffin JM, Radhakrishnan D (2019) Question 3: Can we diagnose asthma in children under the age of 5 years? *Paediatr Respir Rev* 29:25–30
177. Yang L, Song L, Xu X, Liu Y, Li H, Tang L (2018) Prevalence of Vitamin D Deficiency during Second Trimester of Pregnancy in Shanghai China, Risk Factors and Effects on Pregnancy Outcomes. *Iran J Public Health* 47:6
178. Yap C, Cheung NW, Gunton JE, Athayde N, Munns CF, Duke A, McLean M (2014) Vitamin D Supplementation and the Effects on Glucose Metabolism During Pregnancy: A Randomized Controlled Trial. *Dia Care* 37:1837–1844
179. Yeung RO, Savu A, Kinniburgh B, Lee L, Dzakpasu S, Nelson C, Johnson JA, Donovan LE, Ryan EA, Kaul P (2017) Prevalence of gestational diabetes among Chinese and South Asians: A Canadian population-based analysis. *Journal of Diabetes and its Complications* 31:529–536
180. Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A, Williams MA (2008) Maternal Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and the Risk for Gestational Diabetes Mellitus. *PLoS ONE* 3:e3753
181. Zhang M-X, Pan G-T, Guo J-F, Li B-Y, Qin L-Q, Zhang Z-L (2015) Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients* 7:8366–8375

182. Zhang Y, Gong Y, Xue H, Xiong J, Cheng G (2018) Vitamin D and gestational diabetes mellitus: a systematic review based on data free of Hawthorne effect. *BJOG: Int J Obstet Gy* 125:784–793
183. Zhu Y, Zhang C (2016) Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diab Rep* 16:7
184. Zittermann A, Pilz S (2017) Vitamin D in Klinik und Praxis. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 142:601–616

12 Publikation

Werken A, Obeid R (2021). Vitamin D Versorgung und die Gesundheit von schwangeren Frauen und Kindern bis zum Schulalter. *Ernährung & Medizin* 2021; 36: 68–76.

Vitamin-D-Versorgung und die Gesundheit von schwangeren Frauen und Kindern bis zum Schulalter

Anja Werken, Rima Obeid

Die derzeitige Studienlage weist Unklarheiten in Bezug auf Folgen einer Vitamin-D-Unterversorgung für Mutter und Kind sowie Plasma-Referenzwerte für Vitamin D und Aufnahmerecommendationen auf. Die vorliegende Studie untersucht auf Basis einer systematischen Suche und Metaanalyse die Evidenzlage zum Zusammenhang von mütterlichem und kindlichem Vitamin D mit bestimmten gesundheitlichen Endpunkten.



Plasmawerte von mindestens 50 nmol/l (>20 ng/ml) 25-Hydroxyvitamin D wirken sich bei Schwangeren günstig auf den Verlauf der Schwangerschaft und die Entwicklung ihrer Kinder aus. Symbolbild © Thieme/Kirsten Oborny

Einleitung

Als essenzieller Mikronährstoff ist Vitamin D (1,25-OH-D) für die gesunde Entwicklung und Aufrechterhaltung lebenswichtiger Funktionen des menschlichen Körpers notwendig. Diese Wirkung gilt auch während der Schwangerschaft und im Kindesalter. Jedoch zeigen zahlreiche Studien Zusammenhänge zwischen einer Vitamin-D- (Unter-) Versorgung und gesundheitlichen Folgen für das Kind oder die Mutter selbst [1][2]. Die Evidenzlage ist momentan widersprüchlich und bedarf einer systematischen Bewer-

tung, die sowohl positive als auch negative Studienergebnisse betrachtet.

Der Körper stellt Vitamin D auf Grundlage eines über die Cholesterinbiosynthese anfallenden Zwischenproduktes selbst her. Das sich in der Haut befindende 7-Dehydrocholesterin wird mithilfe von UV-Licht zu Provitamin D umgewandelt. Anschließend wird die Vitamin-D-Vorstufe in der Leber in 25-OH-D (Calcidiol) und in der Niere in 1,25-OH-D (Calcitriol), der aktiven Form von Vitamin D, überführt.

Der Vitamin-D-Bedarf kann (teilweise) auch über die Nahrung gedeckt werden.

Merke

Abgesehen von der Eigensynthese einer Vorstufe in der Haut mithilfe von UV-Licht sind für den Menschen fettreiche Fischarten, Speisepilze, Eigelb, Margarine, Käse und Butter wichtige Vitamin-D-Quellen [3].

Neben seiner Aufgabe, einen optimalen Knochenbau zu gewährleisten und den Kalzium-Phosphat-Haushalt zu regulieren, ist Vitamin D an einer Vielzahl weiterer Prozesse des menschlichen Körpers beteiligt. In Studien konnte nachgewiesen werden, dass Vitamin D das Zellwachstum beeinflusst. Zusätzlich wurde gezeigt, dass neben der Niere auch andere Organe und Gewebe, wie beispielsweise Pankreas, Gehirn oder Immunzellen, 1,25-OH-D synthetisieren können [4]. Die Wirkung, die Vitamin D auf diese Organe und Gewebe hat, ist derzeit nicht abschließend geklärt.

Die Konzentration von 25-OH-D im Plasma/Serum spiegelt die Vitamin-D-Versorgung wider. Dennoch besteht Uneinigkeit über die optimale Blutkonzentration von 25-OH-D und die benötigte Menge an Vitamin D, um eine angemessene Versorgung zu erreichen. Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) gibt einen Referenzwert von 50 nmol/l an und empfiehlt hierfür eine Einnahme von 15 µg pro Tag für alle Erwachsenen [1]. Jedoch empfiehlt die D-A-CH (Deutsche, Österreichische und Schweizerische Gesellschaft für Ernährung) eine Aufnahme von 20 µg Vitamin D pro Tag, um ohne Sonnenlichtexposition einen Vitamin-D-Spiegel von mindestens 50 nmol/l zu erreichen [5].

Es ist fraglich, ob schwangere und stillende Frauen im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen einen Mehrbedarf an Vitamin D haben, da auch der Fötus/das Kind über die mütterliche Vitamin-D-Aufnahme versorgt wird. Ein Teil des mütterlichen 25-OH-D passiert die Plazenta und wird vom Fötus in 1,25-OH-D umgewandelt. Auch Rezeptoren auf der Plazenta nehmen das 25-OH-D der Mutter auf. In der Plazenta wird das mütterliche 25-OH-D zu 1,25-OH-D aktiviert, wobei man vermutet, dass es dort immunmodulatorische Wirkung besitzt [6].

Merke

Während der Schwangerschaft synthetisiert die Mutter konstant ab einer Blutkonzentration von 100 nmol/l 25-OH-D vermehrt 1,25-OH-D [7].

Es wird angenommen, dass die durch Verlust an Fötus und Plazenta erniedrigte mütterliche 25-OH-D-Konzentration durch die bis zur 12. Schwangerschaftswoche erhöhte 1,25-OH-D-Synthese der Mutter ausgeglichen werden soll [5].

DEFINITION ODDS RATIO

Das Odds Ratio (OR) ist eine statistische Kennzahl, die die Wahrscheinlichkeit angibt, dass eine Krankheit bei erniedrigtem Vitamin D eintritt, verglichen mit der Wahrscheinlichkeit, dass eine Erkrankung bei normaler Vitamin-D-Versorgung auftritt. Dabei gibt das sog. 95 % Konfidenzintervall den Bereich an, in dem sich der wahre OR-Wert mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit befindet.

Ob und in welcher Höhe Frauen während der Schwangerschaft und Stillzeit Vitamin D aus Supplementen einnehmen sollten, ist unklar. Schwangere, die 1000 IU Vitamin D/Tag einnahmen, hatten eine bis zu 15,0 nmol/l höhere 25-OH-D-Konzentration in Blut und Nabelschnurblut. Einen Vitamin-D-Spiegel von 100 nmol/l erzielten Mütter, die 4000 IU Vitamin D/Tag einnahmen eher als Mütter, die 400 oder 2000 IU pro Tag supplementierten [7].

Vorsicht

Die D-A-CH empfiehlt keine hochdosierten Supplemente während der Schwangerschaft, da die Auswirkungen auf Mutter und Kind nicht ausreichend erforscht sind.

Die vorliegende Studie basiert auf einer systematischen Suche und Metaanalyse und dient dazu, die Evidenzlage zum Zusammenhang zwischen Vitamin D (Spiegel oder Aufnahme) und der Gesundheit bei Mutter und Kind bis zum Schulalter zu untersuchen.

Methodik

Es erfolgte eine systematische Suche in PubMed anhand von zuvor definierten Suchkriterien und Suchbegriffen. Berücksichtigt wurden zwischen dem 01.01.2000 und 28.08.2019 veröffentlichte Artikel in englischer Sprache. Die relevanten Titel und Abstracts der Publikationen wurden zur Volltextphase qualifiziert. Die Metaanalysen wurden anhand einer standardisierten Datenextraktionstabelle erarbeitet, um die aktuelle Studienlage zu erfassen und zu bewerten. Die Bewertung der Metaanalysen diente dazu, herauszufiltern, welche Gesundheitsendpunkte ausreichend untersucht sind und einen klaren Zusammenhang zeigen und welche nicht.

Für alle Erkrankungen, deren Zusammenhang mit Vitamin D unklar ist, wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine neue Metaanalyse durchgeführt. Von jeder Einzelstudie wurde die Anzahl der Probanden mit/ohne Erkrankung in Zusammenhang mit hohem/niedrigem Vitamin D (Aufnahme oder Konzentration) als 4-Felder-Tabelle (Kontingenztafel) erfasst. Auf Grundlage der Kontingenztafel wurde ein zugehöriges Odds Ratio (OR) und 95 % Konfidenzintervall als statistisches Maß berechnet. War das

► **Tab. 1** Anzahl der Metaanalysen sowie Evidenzlage zum Zusammenhang von Vitamin D und ausgewählten gesundheitlichen Endpunkten bei Mutter und Kind aus zwischen dem 01.01.2000 und 28.08.2019 in PubMed publizierten Metaanalysen (nur die neuesten Studien sind hier zitiert).

Erkrankungen	Metaanalysen (n)	Gesamtbewertung der Datenlage
Mutter		
Präeklampsie	15	Es zeigte sich eine weitgehend übereinstimmende Risikoreduktion von Präeklampsie bei hohem mütterlichen Vitamin D. Bei Vitamin-D-Unterversorgung wurde eine erhöhte [8], bei Vitamin-D-Supplementation eine erniedrigte Erkrankungswahrscheinlichkeit [9] gefunden.
Kind		
Geburtsgröße/ SGA/IUGR*	14	Insgesamt wurde deutlich, dass das Risiko eines SGA-Kindes bei hohem mütterlichen Vitamin D geringer war als bei Müttern mit niedrigem Vitamin D. Vitamin-D-Unterversorgung war negativ [10] und Supplementation positiv [11] mit Geburtsgröße und Längenwachstum assoziiert.
Geburtsgewicht	11	Die Studien zeigten einen übereinstimmenden Zusammenhang zwischen höherem Geburtsgewicht bei hohem mütterlichen Vitamin-D-Status [12] oder Supplementeinnahme [13].
Gestationsalter/ Frühgeburt	9	Der Großteil der Metaanalysen konnte keinen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Status der Mutter und Gestationsalter zeigen [11].
Wachstumsmarker (Kopfumfang)	6	Es wurde sowohl ein negativer Zusammenhang von Vitamin-D-Unterversorgung [12] als auch eine positive Relation von Vitamin-D-Supplementation [13] der Mutter auf den Kopfumfang bei Geburt belegt. Weitere Metaanalysen bestätigten dies.
Ekzeme	3	Ob Vitamin D und das Auftreten von Ekzemen in Relation stehen, blieb unklar. Einerseits konnte ein positiver Zusammenhang zwischen hohem mütterlichen Vitamin-D-Status und Ekzemen gezeigt werden [14]. Eine andere Metaanalyse wies keinen Zusammenhang zwischen mütterlicher Vitamin-D-Supplementation und Ekzemen bei dem Kind nach [11].
Allergien	2	Die Studienlage zum Zusammenhang von Vitamin D und Allergien war undeutlich. Es wurde sowohl keine Relation [15] als auch ein verringertes Auftreten von Allergien bei hohem mütterlichen Vitamin D gezeigt [11].
Respiratorische Infekte	4	Es konnte sowohl ein vermindertes Auftreten von respiratorischen Infekten bei hohem mütterlichen Vitamin-D-Status [15] als auch kein Einfluss von Vitamin D auf eine Erkrankung gezeigt werden [11].

* SGA = small for gestational age, d. h. zu geringes Körpergewicht oder zu geringe Körperlänge des Neugeborenen; IUGR = pathologische intrauterine Wachstumsverzögerung

Erstellen einer 4-Felder-Tabelle aufgrund fehlender Angaben der Originalstudie nicht möglich, wurde das dort angegebene Odds Ratio verwendet.

Im Anschluss erfolgte eine Metaanalyse, die die ORs über alle vorhandenen Studien zum gleichen Thema kombiniert und je nach ihrem Einfluss auf die Gesamteffektgröße wichtet. Die statistischen Analysen wurden mit dem Comprehensive Meta-Analysis Software Programm durchgeführt.

Aktuelle Studienlage

Suchergebnisse

Die Suche auf PubMed ergab 3998 Artikel, von denen nach Duplikatentfernung 2370 Publikationen verblieben. Nach Screening von Titeln und Abstracts qualifizierten sich 625 Artikel zur Volltextphase. Unter den Volltexten befanden sich 37 Metaanalysen, anhand derer Outcomes, für die eine neue Metaanalyse sinnvoll war, herausgefiltert wurden. Nach dieser Auswahl qualifizierten sich insgesamt 53 der 625 Volltexte zum Einschluss in die neuen Metaanaly-

sen. Anhand der Metaanalysen, die in der Suche erschienen waren, folgt ein Überblick über die Studienlage zum Zusammenhang von Vitamin D mit bestimmten gesundheitlichen Endpunkten bei Mutter (z. B. Präeklampsie) und Kind (z. B. Asthma) (► **Tab. 1**).

Im Hinblick auf den Zusammenhang von Vitamin D und **Präeklampsie** ergab sich in weitgehender Übereinstimmung der Ergebnisse der Metaanalysen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bei niedrigem Vitamin D der Mutter. Weiterhin wurde ein positiver Zusammenhang von erhöhtem mütterlichen Vitamin D mit Geburtsgröße und -gewicht sowie Kopfumfang des Kindes nachgewiesen.

Der Großteil der Metaanalysen zu Vitamin D und **Gestationsalter** konnte keinen Zusammenhang zwischen den beiden Parametern erfassen. In Bezug auf den Zusammenhang von mütterlichem oder kindlichem Vitamin D mit respiratorischen Infekten, Allergien und Ekzemen war die Studienlage unklar, sodass eine neue Bewertung, die mehr neue Studien enthält, notwendig war.

Die Ergebnisse bereits durchgeführter Metaanalysen (n = 16 Publikationen) zum Zusammenhang von mütterlichem Vitamin D und **Gestationsdiabetes** stimmten nicht vollständig überein. Es konnte sowohl ein erhöhtes Risiko für Gestationsdiabetes bei niedrigem mütterlichen Vitamin-D-Status [16] als auch kein Zusammenhang mit Vitamin D nachgewiesen werden [17].

Die Relation von mütterlichem Vitamin D mit **Depression** (n = 1 Metaanalyse) während und nach der Schwangerschaft ist wenig erforscht. Ein möglicher Zusammenhang von niedrigem Vitamin-D-Status mit postpartaler Depression wird beschrieben, es wird jedoch auf die Notwendigkeit weiterer Studien hingewiesen [18].

Es gab 8 Metaanalysen, die den Zusammenhang von Vitamin D und **kindlichem Asthma** untersucht haben. Sowohl eine positive Relation von mütterlichem Vitamin-D-Status und erniedrigtem Asthmarisiko [19] als auch kein Zusammenhang [15] konnte nachgewiesen werden.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit haben wir neue Metaanalysen zum Zusammenhang zwischen Vitamin-D-(Unter-)versorgung und Gestationsdiabetes sowie Depression der Mutter und kindlichem Asthma durchgeführt.

Ergebnisse neuer Metaanalysen und Diskussion Vitamin D und Gestationsdiabetes

Eingeschlossen zum Zusammenhang bzw. Einfluss von Vitamin D auf Gestationsdiabetes wurden 28 Beobachtungsstudien, 3 Interventionsstudien und eine kombinierte Analyse von 2 randomisiert-kontrollierten Studien. Bei hoher Vitamin-D-Aufnahme durch Nahrung und/oder Supplemente konnte eine der eingeschlossenen Beobachtungsstudien ein vermindertes Risiko für Gestationsdiabetes nachweisen. 2 der 4 Supplementationsstudien sowie die kombinierte Analyse zweier Supplementationsstudien wiesen keinen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Supplementeinnahme und Gestationsdiabetes nach. 27 Studien erfassten den Vitamin-D-Spiegel der Mutter als Expositionsvariable. 10 Studien wiesen ein verringertes Risiko für Gestationsdiabetes bei hohem Vitamin-D-Spiegel nach, 15 Studien konnten keinen Zusammenhang zeigen und 2 Studien erfassten eine gleiche hohe Wahrscheinlichkeit für einen positiven wie für keinen Zusammenhang.

Aus den 32 eingeschlossenen Interventions- und Beobachtungsstudien zu mütterlichem Vitamin-D-Status/Aufnahme oder Supplementation, ergab sich eine Gesamteffektgröße von 1,66 (1,35–2,05). Da beide Konfidenzintervalle einen Wert von über 1 aufweisen, ist das Ergebnis statistisch signifikant und weist auf eine 66 % höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Gestationsdiabetes bei niedrigerem mütterlichen Vitamin D (Status/Aufnahme inkl. aus Supplementen) hin (► **Abb. 1**).

Ein erhöhtes Risiko der Erkrankung an Gestationsdiabetes bei niedrigem mütterlichen Vitamin D (wie die Auswertung unserer neuen Metaanalyse zeigte) wird durch den Großteil [9][16][20][21][22][23][24] bereits publizierter Metaanalysen zum Thema unterstützt. 3 weitere Metaanalysen zeigten außerdem ein durch Vitamin-D-Supplementation größtenteils verbessertes Stoffwechselprofil (z. B. verminderte Blutglukose) bei bereits an Gestationsdiabetes erkrankten Frauen [25][26][27].

Merke

Ein niedriger Vitamin-D-Status ist mit einem erhöhten Risiko für Gestationsdiabetes assoziiert.

Dennoch konnten nicht alle im systematischen Review gefundenen Metaanalysen einen Einfluss von Vitamin D auf das Erkrankungsrisiko an Gestationsdiabetes erfassen. Dies könnte an einer hohen Heterogenität der Studien liegen. Die Probanden waren durch ihre Herkunft (Land, Sonnenlichtexposition, Hautpigmentierung, Jahreszeit und Ernährung) unterschiedlichen Risikofaktoren ausgesetzt, die möglicherweise Gestationsdiabetes und Vitamin D gleichzeitig beeinflussen können (z. B. genetische Veranlagung oder Lebensgewohnheiten wie Ernährung). Hinzu kommen unterschiedliche Testungen und Kriterien zur Diagnose von Gestationsdiabetes innerhalb der einzelnen Studien. Weiterhin kann durch einen fehlenden standardisierten Vitamin-D-Parameter, laborchemische Bestimmungsmethode und Referenzwert für Unterversorgung keine einheitliche Studiendurchführung gewährleistet werden.

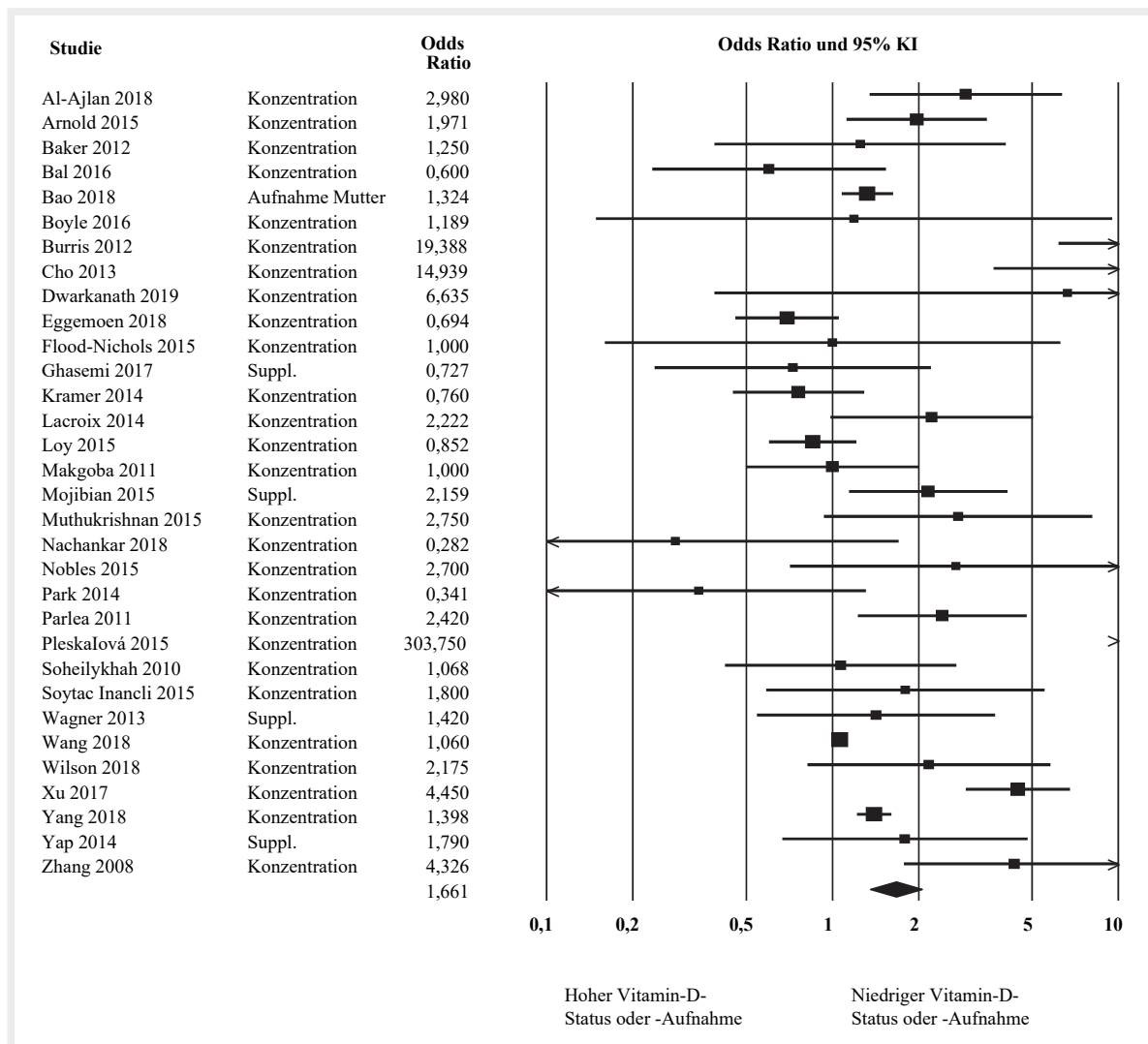
Da auch durch die Interventionsstudien kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Mangel und Gestationsdiabetes gezeigt werden konnte, sind weitere in Durchführung und Zusammensetzung der Probanden standardisierte randomisiert-kontrollierte Supplementationsstudien notwendig.

Vitamin D und Depression während und nach der Schwangerschaft

8 Studien qualifizierten sich für eine neue Metaanalyse zum Zusammenhang von Vitamin D und Depression während und nach der Schwangerschaft. Alle Studien waren Beobachtungsstudien und untersuchten den Vitamin-D-Spiegel der Mutter als Expositionsvariable. 5 der 8 Studien wiesen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko an Depression während der Schwangerschaft bei mütterlichem Vitamin-D-Mangel nach. Auch die Gesamteffektgröße von 2,26 (1,36–3,78) zeigt, dass ein niedriger Vitamin-D-Status der Mutter das Depressionsrisiko während und nach der Schwangerschaft erhöht (► **Abb. 2**).

Merke

Ein niedriger Vitamin-D-Spiegel erhöht bei Schwangeren das Erkrankungsrisiko für eine depressive Episode.



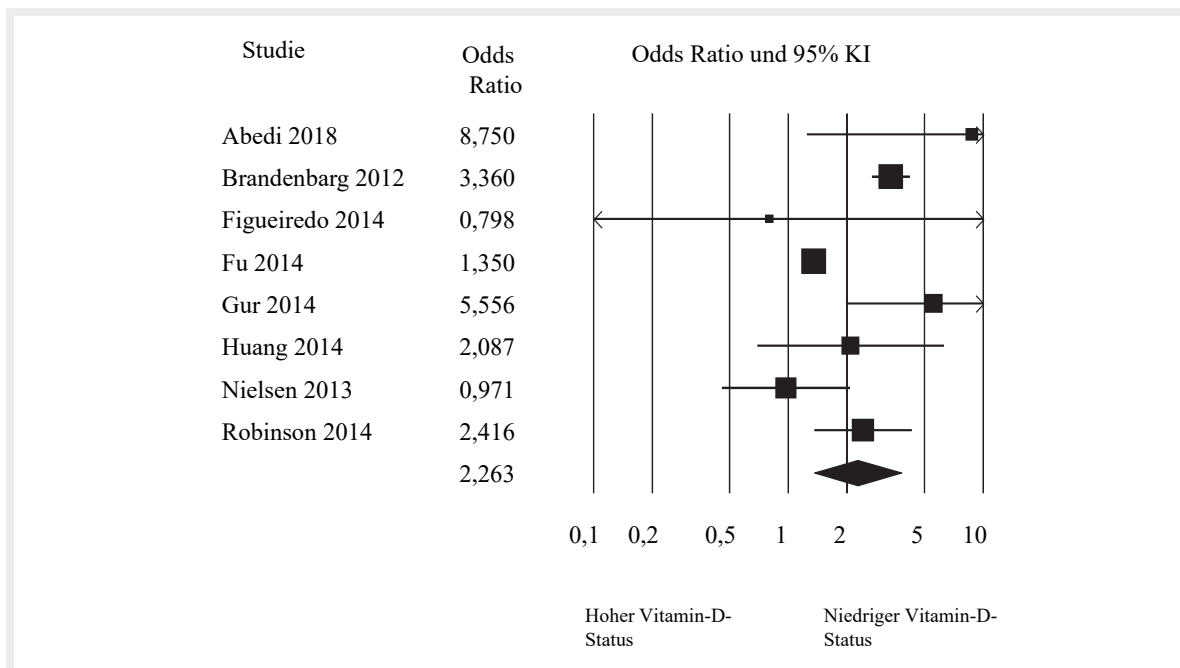
► **Abb. 1** Forrest-Plot zum Zusammenhang zwischen niedriger mütterlicher Vitamin-D-Aufnahme/Blutkonzentration/Supplementation und Gestationsdiabetes. Wenn das Odds Ratio (Symbol: Raute) und die Konfidenzintervalle rechts von der Linie 1 (OR = 1) liegen, ist der Zusammenhang statistisch signifikant. Dies ist der Fall für die Bewertung der 32 einzelnen Studien mit einem OR von insgesamt 1,66 (1,35–2,05). Somit besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigerem Vitamin-D-Status oder -Aufnahme der Mutter und dem Risiko für Gestationsdiabetes (höheres Risiko bei niedrigerem Status oder Aufnahme).

Bisher existiert nur eine weitere Metaanalyse, die den Zusammenhang von Vitamin-D-Spiegel und Depression der Mutter untersuchte. Diese Metaanalyse von 7 Einzelstudien bestätigte ein verringertes Risiko für Depression nach der Schwangerschaft bei hohem Vitamin-D-Spiegel [OR: 3,67 (1,72–7,85)] [18]. Dieser Zusammenhang ist nicht unbedingt auf Kausalität zurückzuführen, da insgesamt erst wenige Studien zum Thema durchgeführt wurden. Deshalb konnten die in der Metaanalyse eingeschlossenen Studien beispielsweise nicht nach Depression während und nach der Schwangerschaft unterschieden werden. Da jährlich 5,1 % aller 18–29-Jährigen und 7,3 % aller 30–39 Jahre alten Frauen in Deutschland an Depression erkranken [27], ist fraglich, ob neu aufgetretene Depressionssymptome ein Jahr nach Gestation noch immer auf Vitamin-D-Unterversorgung während der Schwangerschaft zurückgeführt werden können. Hinzu kommt, dass eine Metaanalyse aus

Beobachtungsstudien keine Aussagen über einen kausalen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Unterversorgung und Depression zeigen kann. Hierzu benötigt man randomisiert-kontrollierte doppelt verblindete Studien mit einheitlichen Diagnosekriterien.

Vitamin D und Asthma beim Kind

Wir schlossen in unsere Metaanalyse 11 Beobachtungsstudien, eine randomisiert-kontrollierte Interventionsstudie sowie eine kombinierte Analyse zweier randomisiert-kontrollierter Interventionsstudien zum Einfluss von mütterlichem oder kindlichem Vitamin-D-Spiegel oder Supplementation der Mutter auf die Entwicklung von Asthma beim Kind ein. 4 Studien untersuchten den Vitamin-D-Status im Nabelschnurblut, eine Studie im Blut des Kindes und 3 Studien im Blut der Mutter. Eine Studie konnte ein vermindertes Risiko von hohem mütterlichen Vitamin D



► **Abb. 2** Forrest-Plot zum Zusammenhang zwischen niedriger mütterlicher Vitamin-D-Blutkonzentration und Depression während und nach der Schwangerschaft.

für Asthma beim Kind nachweisen. Innerhalb der Supplementationsstudie sowie der kombinierten Analyse zweier Interventionsstudien wies nur eine Studie ein geringeres Asthmarisiko des Kindes bei Supplementeinnahme nach. Diese Studie verwendete jedoch ein höher dosiertes Präparat, sodass ein möglicher Zusammenhang von Vitamin-D-Supplementation und Asthma nicht ausgeschlossen werden kann. 2 Studien, die eine hohe mütterliche Vitamin-D-Aufnahme auf die Entwicklung von Asthma untersuchten, zeigten keinen Zusammenhang dieser Parameter. Auch bei hoher Vitamin-D-Aufnahme des Kindes erfasste eine Studie kein verringertes Asthmarisiko.

Die Gesamteffektgröße aus 13 Studien lag bei 0,90 (0,74–1,09) und konnte somit zum jetzigen Zeitpunkt keinen klaren Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Status/Supplementation der Mutter oder des Kindes auf das Erkrankungsrisiko an Asthma bestätigen (► **Abb. 3**), jedoch kann sich das ändern, wenn mehr Studien publiziert werden.

Das Ergebnis der vorliegenden Metaanalyse, welche keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Vitamin D der Mutter und Asthma beim Kind erfassen konnte, steht im Einklang mit den Ergebnissen aus früheren Metaanalysen [14][15][28][29]. Eine Metaanalyse von 20 Beobachtungsstudien zeigte im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ein verringertes Asthmarisiko bei hoher Vitamin-D-Aufnahme der Mutter [19].

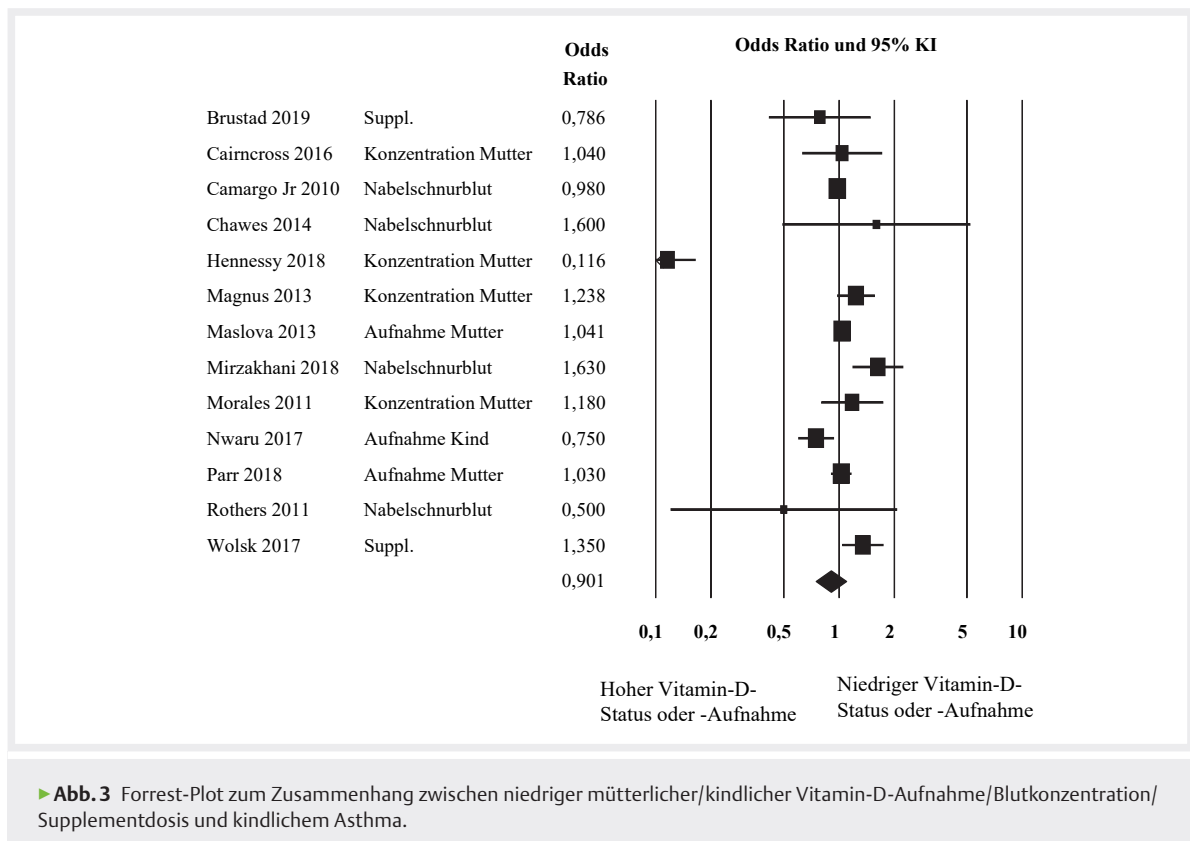
Da die diagnostischen Kriterien, die zur Beurteilung des Vorhandenseins von Asthma verwendet wurden, sehr he-

terogen waren, sind breite Konfidenzintervalle und damit eine verringerte Wahrscheinlichkeit, signifikante Zusammenhänge zu finden, zu erwarten. Durch die hohe Heterogenität wird auch die Aussagekraft der Gesamteffektgröße abgeschwächt. Zusätzlich ist zu beachten, dass in Studien zu Asthma oftmals der Elternbericht als Diagnosekriterium genutzt wurde, was zu Missklassifikationen führen kann. Außerdem untersuchen einige Studien die Kinder bereits im Alter von unter 3 Jahren auf Asthma. Die sichere Asthmad Diagnose lässt sich jedoch meist erst ab dem Alter von 4–5 Jahren stellen. Dazu kommt, dass durch die unterschiedlich langen Nachuntersuchungszeiträume der Studien die Allergenexposition der Kinder nicht vergleichbar ist. Somit kann nicht abschließend geklärt werden, ob Kinder in Studien mit kürzerer Follow-up-Zeit im Verlauf an Asthma erkrankt sind. Weiterhin sind durch verschiedene Hygienestandards der einzelnen Herkunftsländer mögliche, auf eine Asthmaerkrankung Einfluss nehmende Umweltfaktoren nicht vergleichbar.

Merke
Aufgrund der heterogenen Studienlage kann ein Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Unterversorgung und Asthma nicht abschließend ausgeschlossen werden.

Fazit

Vitamin D ist essenziell für die Gesundheit von Schwangeren und die Entwicklung ihrer Kinder. Die bisherigen Metaanalysen zeigten, dass Vitamin D das Erkrankungsrisiko der Mutter für Präeklampsie verringert sowie für optima-



les Geburtsgewicht und -größe, Knochengesundheit und Wachstum des Kindes möglicherweise fördert.

Die im Rahmen der Studie durchgeführten Metaanalysen erfassten eine verminderte Auftretenswahrscheinlichkeit für Gestationsdiabetes und Depression während und nach der Schwangerschaft bei hohem mütterlichen Vitamin D.

Biologische Plausibilität

Der Mechanismus, durch welchen Vitamin D Einfluss auf das Erkrankungsrisiko an Gestationsdiabetes, mütterlicher Depression und kindlichem Asthma nehmen könnte, ist Gegenstand aktueller Forschung.

In Bezug auf **Gestationsdiabetes** konnte in Studien gezeigt werden, dass Vitamin D sowohl eine gesteigerte Insulinproduktion und -sekretion der β -Zellen des Pankreas als auch eine verbesserte Insulinaufnahme in die Zielgewebe bewirken kann. Durch zusätzliche antiinflammatorische Wirkung wird angenommen, dass der Zelltod der β -Zellen des Pankreas verhindert werden kann, sodass die Insulinproduktion aufrechterhalten wird [30].

Hinsichtlich mütterlicher **Depression** zeigte sich, dass bei Vitamin-D-Mangel die für die Serotonin-Synthese zuständigen Enzyme nicht ausreichend induziert werden. Daher könnte bei Vitamin-D-Mangel das für die psychische Gesundheit essenzielle Serotonin nicht ausreichend synthe-

tisiert werden [31]. Außerdem fördert ein hoher Vitamin-D-Status das Wachstum, die Überlebensfähigkeit sowie die Migration neuer Zellen im Gehirn [32].

Durch Vitamin-D-Rezeptoren in Immunzellen und Zellen der Atemwege wurde ein Einfluss von Vitamin D auf die Entwicklung von **Asthma** angenommen [33]. Vitamin D moduliert Antigen-präsentierende Zellen des Immunsystems und vermindert inflammatorische Marker im Blut, sodass eine effektivere Immunantwort erreicht werden kann [30]. Da ein nicht optimal funktionierendes Immunsystem ein Risikofaktor für die Erkrankung an Asthma ist, wird angenommen, dass Vitamin D sowohl präventiv auf die Entwicklung von Asthma als auch förderlich bei bereits bestehender Erkrankung wirken könnte.

Empfehlungen

Um die Gesundheit in der Schwangerschaft und die optimale Entwicklung des Kindes zu gewährleisten, scheint es sinnvoll, durch eine Aufnahme über Ernährung oder Supplementation einen Vitamin-D-Spiegel von 50 nmol/l anzustreben (z. B. durch die Einnahme von mindestens 15 μ g pro Tag).

Merke

Wenn bereits vor der Schwangerschaft ein Vitamin-D-Mangel vorliegt, sollte die Einnahme oder Supplementdosis entsprechend gesteigert werden.

In Studien wurde gezeigt, dass bei Schwangeren ein Vitamin-D-Spiegel bis 100 nmol/l einen positiven Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf hat [4], dies kann momentan nicht allgemein empfohlen werden, sollte jedoch in weiteren Interventionsstudien überprüft werden.

Insbesondere in Bezug auf Fehlfunktionen des kindlichen Immunsystems sind weitere randomisiert-kontrollierte Studien erforderlich, um mögliche Zusammenhänge mit einer Vitamin-D-Unterversorgung aufzudecken. Außerdem werden weitere Interventionsstudien benötigt, um optimale Vitamin-D-Referenzwerte zu ermitteln und die dafür notwendige Supplementdosis zu bestimmen.

KERNAUSSAGEN

- Die aktuelle Studienlage zeigt, dass ein Vitamin-D-Spiegel von mindestens 50 nmol/l zur ausreichenden Versorgung erreicht werden sollte.
- Weiterhin scheint höhere mütterliche Vitamin-D-Versorgung mit einem verringerten Erkrankungsrisiko für Präeklampsie und einem positiven Einfluss auf Geburtsgewicht und -größe sowie Kopfumfang des Kindes assoziiert zu sein.
- Zusätzlich konnten die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten neuen Metaanalysen belegen, dass eine höhere Vitamin-D-Aufnahme (über die Nahrung oder Supplementation) oder höhere Vitamin-D-Spiegel im Blut der Mutter das Risiko für Gestationsdiabetes und mütterliche Depression während und nach der Schwangerschaft verringern.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autorinnen



Anja Werken

Anja Werken ist Jahrgang 1995. Sie studiert seit 2016 Medizin am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg. Derzeit befasst sie sich im Rahmen ihrer Promotion mit dem Einfluss von Vitamin D auf die Schwangerschaft und den Verlauf des Kindesalters und dessen Bedeutung für die mütterliche und kindliche Gesundheit.



Prof. Dr. Rima Obeid

Prof. Dr. Rima Obeid studierte Pharmazie und promovierte im Bereich Labormedizin. Nach einem 2,5-jährigen Forschungsaufenthalt an der Universität Aarhus in Dänemark arbeitet und forscht sie seit 2017 am Universitätsklinikum des Saarlandes. Sie beschäftigt sich mit

dem Einfluss von Nährstoffen auf den Stoffwechsel und diesbezüglichen Erkrankungen. Schwerpunkte sind Vitamine, Homocystein, epigenetische Veränderungen durch Ernährung, Wertigkeit von Biomarkern sowie deren Interpretation und prognostische Aussagen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Rima Obeid

Universitätsklinikum des Saarlandes
Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
Zentrallabor, Gebäude 57
66421 Homburg/Saar, Deutschland
E-Mail: rima.obeid@uks.eu

Literatur

- [1] Dietary reference values for vitamin D. EFSA Journal 2016; 14: e04547. doi:10.2903/j.efsa.2016.4547
- [2] Principi N, Bianchini S, Baggi E et al. Implications of maternal vitamin D deficiency for the fetus, the neonate and the young infant. Eur J Nutr 2013; 52: 859–867. doi:10.1007/s00394-012-0476-4
- [3] Deutsche Gesellschaft für Ernährung. Ausgewählte Fragen und Antworten zu Vitamin D. Im Internet: <https://www.dge.de/wissenschaft/weitere-publikationen/faqs/vitamin-d/?L=0>; Stand: 22.10.2012
- [4] Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357: 266–281. doi:10.1056/NEJMr070553
- [5] Vitamin D Referenzwerte D-A-CH. Im Internet: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/vitamin-d/?L=0>; Stand: 13.03.2021
- [6] Liu NQ, Hewison M. Vitamin D, the placenta and pregnancy. Arch Biochem Biophys 2012; 523: 37–47. doi:10.1016/j.abb.2011.11.018
- [7] Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. J Bone Miner Res 2011; 26: 2341–2357. doi:10.1002/jbmr.463
- [8] Akbari S, Khodadadi B, Ahmadi SAY et al. Association of vitamin D level and vitamin D deficiency with risk of preeclampsia: A systematic review and updated meta-analysis. Taiwanese J Obstet Gynecol 2018; 57: 241–247. doi:10.1016/j.tjog.2018.02.013
- [9] Palacios C, Kostiuik LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2019. doi:10.1002/14651858.CD008873.pub4
- [10] Hu Z, Tang L, Xu H-L. Maternal vitamin D deficiency and the risk of small for gestational age: A Meta-analysis. Iran J Public Health 2018; 47: 11
- [11] Bi WG, Nuyt AM, Weiler H et al. Association between vitamin D supplementation during pregnancy and offspring

- growth, morbidity, and mortality: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics* 2018; 172: 635. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.0302
- [12] Tous M, Villalobos M, Iglesias L et al. Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Nutr* 2019; 74: 36–53. doi:10.1038/s41430-018-0373-x
- [13] Maugeri A, Barchitta M, Blanco I et al. Effects of vitamin D supplementation during pregnancy on birth size: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2019; 11: 442. doi:10.3390/nu11020442
- [14] Wei Z, Zhang J, Yu X. Maternal vitamin D status and childhood asthma, wheeze, and eczema: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 612–619. doi:10.1111/pai.12593
- [15] Pacheco-González RM, García-Marcos L, Morales E. Prenatal vitamin D status and respiratory and allergic outcomes in childhood: A meta-analysis of observational studies. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29: 243–253. doi:10.1111/pai.12876
- [16] Amraei M, Mohamadpour S, Sayehmiri K et al. Effects of vitamin D deficiency on incidence risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol* 2018; 9: 7. doi:10.3389/fendo.2018.00007
- [17] Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2015; 103: 1278–1288.e4. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.02.019
- [18] Wang J, Liu N, Sun W et al. Association between vitamin D deficiency and antepartum and postpartum depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 298: 1045–1059. doi:10.1007/s00404-018-4902-6
- [19] Shi D, Wang D, Meng Y et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and risk of asthma and wheeze in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Maternal-Fetal Neonat Med* 2019; 34: 653–659. doi:10.1080/14767058.2019.1611771
- [20] Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE et al. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 346: f1169. doi:10.1136/bmj.f1169
- [21] Hu L, Zhang Y, Wang X et al. Maternal vitamin D status and risk of gestational diabetes: a meta-analysis. *Cell Physiol Biochem* 2018; 45: 291–300. doi:10.1159/000486810
- [22] Lu M, Xu Y, Lv L et al. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293: 959–966. doi:10.1007/s00404-016-4010-4
- [23] Zhang M-X, Pan G-T, Guo J-F et al. Vitamin D deficiency increases the risk of gestational diabetes mellitus: A meta-analysis of observational studies. *Nutrients* 2015; 7: 8366–8375. doi:10.3390/nu7105398
- [24] Poel YHM, Hummel P, Lips P et al. Vitamin D and gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 465–469. doi:10.1016/j.ejim.2012.01.007
- [25] Ojo O, Weldon SM, Thompson T et al. The effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in women with gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *IJERPH* 2019; 16: 1716. doi:10.3390/ijerph16101716
- [26] Jahanjoo F, Farshbaf-Khalili A, Shakouri SK et al. Maternal and neonatal metabolic outcomes of vitamin D supplementation in gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab* 2018; 73: 145–159. doi:10.1159/000491643
- [27] Rodrigues MRK, Molina Lima SA, Ferreira da Silva Mazeto GM et al. Efficacy of vitamin D supplementation in gestational diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One* 2019; 14: e0213006. doi:10.1371/journal.pone.0213006
- [28] Shen S-Y, Xiao W-Q, Lu J-H et al. Early life vitamin D status and asthma and wheeze: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2018; 18: 120. doi:10.1186/s12890-018-0679-4
- [29] Bi WG, Nuyt AM, Weiler H et al. Association between vitamin D supplementation during pregnancy and offspring growth, morbidity, and mortality: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2018; 172: 635. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.0302
- [30] Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int* 2013; 92: 77–98. doi:10.1007/s00223-012-9619-0
- [31] Berridge MJ. Vitamin D and depression: Cellular and regulatory mechanisms. *Pharmacol Rev* 2017; 69: 80–92. doi:10.1124/pr.116.013227
- [32] Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F8–F28. doi: 10.1152/ajprenal.00336.2004
- [33] Schedel M, Jia Y, Michel S et al. 1,25D3 prevents CD8 + Tc2 skewing and asthma development through VDR binding changes to the Cyp11a1 promoter. *Nat Commun* 2016; 7: 10213. doi:10.1038/ncomms10213

Weitere Literatur zu den im systematischen Review bzw. in den Metaanalysen eingeschlossenen Studien bei den Verfasserinnen.

Bibliografie

Ernährung & Medizin 2021; 36: 68–76
 DOI 10.1055/a-1483-2924
 ISSN 1439-1635
 © 2021. Thieme. All rights reserved.
 Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
 70469 Stuttgart, Germany

13 Danksagung

Insbesondere möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. rer. med. Rima Obeid für die Möglichkeit der Bearbeitung des Themas sowie die ausgezeichnete Betreuung, stetige Verfügbarkeit für Fragen und konstruktive Kritik bedanken.

Zusätzlich bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Geisel als Leiter der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin dafür, in seiner Abteilung arbeiten zu dürfen.

Ein weiterer großer Dank gilt Arved Pannenbäcker für den stetigen Austausch, die Motivation für die Dissertation sowie die Unterstützung und Freundschaft darüber hinaus.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Schwester Katrin für ihren starken Rückhalt, ihre Hilfe und ihr Vertrauen bedanken. Danke, dass ihr immer für mich da seid!

14 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.