

Aus der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten,
Diabetologie und Endokrinologie
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Saisonale Schwankungen der Vitamin D Serumspiegel bei
Patienten mit arterieller Hypertonie: Untersuchung zu
Unterschieden bei Probanden mit Normgewicht/Präadipositas
versus Diabetes mellitus/Adipositas sowie Korrelation der
Vitamin D Serumspiegel mit dem Blutdruck**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Anja Beata Kutz

aus Magdeburg

Magdeburg 2022

Bibliographische Beschreibung:

Kutz, Anja Beata:

Saisonale Schwankungen der Vitamin D Serumspiegel bei Patienten mit arterieller Hypertonie: Untersuchung zu Unterschieden bei Probanden mit Normgewicht/Präadipositas versus Diabetes mellitus/Adipositas sowie Korrelation der Vitamin D Serumspiegel mit dem Blutdruck. - 2022. - 81 Bl., 12 Abb., 8 Tab., 5 Anl.

Kurzreferat

Die vorliegende Arbeit widmet sich der Frage, ob es durch die jahreszeitlich unterschiedlichen Sonneneinstrahlungen zu Änderungen der Vitamin D Serumspiegel kommt und diese mit Änderungen der Blutdruckwerte bei Patientenkohorten mit bekannter arterieller Hypertonie einhergehen.

Die 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel zeigten signifikante jahreszeitliche Unterschiede. Im Sommer lagen nur 9% der in der Patientengruppe mit Diabetes mellitus/Adipositas gemessenen Werte im Bereich für eine ausreichende Versorgung mit ≥ 75 nmol/l (≥ 30 ng/ml). In der Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas waren es 29%. Die Ergebnisse weisen auf eine deutliche Unterversorgung mit Vitamin D bei Patienten mit arterieller Hypertonie, insbesondere bei Adipositas und Diabetes mellitus, hin. Die ambulante Langzeitblutdruckmessung über 24 Stunden wurde bei allen Patienten wiederholt im Sommer und Winter durchgeführt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede der Blutdruckwerte zu den verschiedenen Jahreszeiten festgestellt werden. Jahreszeitliche Änderungen des *dipping*-Verhaltens des Blutdrucks wurden untersucht.

Schlüsselwörter

Vitamin D, arterielle Hypertonie, automatische ambulante Langzeitblutdruck-Messung, Langzeitblutdruckmessung (*ambulatory blood pressure monitoring*, ABPM), Blutdruckregulation, saisonale Blutdruck-Schwankungen, nächtliches Blutdruck-*dipping*

INHALTSVERZEICHNIS

<i>Bibliographische Beschreibung:</i>	2
<i>Kurzreferat</i>	2
Schlüsselwörter	2
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1 EINFÜHRUNG	8
1.1 Arterielle Hypertonie.....	8
1.1.1 Chronobiologie des Blutdrucks	10
1.2 Vitamin D	11
1.2.1 Physiologie und Stoffwechsel von Vitamin D	11
1.2.2 Wirkungen von 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol.....	12
1.2.3 Vitamin D Status und Substitutionsempfehlungen.....	13
1.2.4 Ursachen für einen Vitamin-D-Mangel	15
1.3 Adipositas, Diabetes mellitus und Bluthochdruck	15
1.4 Vitamin D und arterielle Hypertonie	17
1.5 Ziel der Studie.....	17
2 MATERIAL UND METHODEN	20
2.1 Probanden, Gruppeneinteilung, Ein- und Ausschlusskriterien	20
2.2 Untersuchungszeitpunkte, Kohorteneinteilung	21
2.3 Erfassung der Anamnese.....	21
2.4 Erfassung klinischer Parameter	21
2.5 Laborproben.....	21
2.6 Langzeitblutdruckmessung.....	22
2.7 Elektrokardiogramm (EKG)	23
2.8 Klimadaten	23
2.9 Auswertungsschritte.....	23
2.10 <i>dipping</i> -Einteilung	24
2.11 Statistik	24
3 ERGEBNISSE	25
3.1 Gruppenbeschreibung.....	25
3.2 Vitamin D Serumspiegel.....	27
3.2.1 Ad Hypothese 1: Der Vitamin D Serumspiegel ist in einer Gruppe Patienten mit arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus/Adipositas niedriger als bei Patienten einer Gruppe mit arterieller Hypertonie ohne Diabetes mellitus, ohne Adipositas.	28

3.2.2	Ad Hypothese 2: Der Vitamin D Serumspiegel steigt in den Sommermonaten im Vergleich zu den Wintermonaten in den beiden Gruppen (Normgewicht/Präadipositas versus Diabetes mellitus/Adipositas) unterschiedlich stark an.....	31
3.3	Ambulante Langzeitblutdruckmessung.....	32
3.3.1	Ad Hypothese 3: Der ambulante 24h-Blutdruck ist in den Wintermonaten höher als in den Sommermonaten bei den untersuchten Gruppen von Patienten mit Normgewicht/Präadipositas und mit Diabetes mellitus/Adipositas.	32
3.3.2	Ad Hypothese 4: Die Höhe des systolischen 24h-Blutdrucks korreliert in beiden Gruppen invers mit den Vitamin D Serumspiegeln.	34
3.3.3	Ad Hypothese 5: Die nächtlichen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte korrelieren invers mit den Vitamin D Serumspiegeln der Probanden in beiden Kohorten im Sommer.	36
3.3.4	Ad Hypothese 6: Die nächtliche Blutdruckabsenkung der Systole in der 24h-Messung im Sommer korreliert in beiden Kohorten mit den Vitamin D Serumspiegeln.....	38
4	DISKUSSION	41
4.1	Vitamin D Serumspiegel.....	41
4.1.1	Ad Hypothese 1: Der Vitamin D Serumspiegel ist in einer Gruppe Patienten mit arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus/Adipositas niedriger als bei Patienten einer Gruppe mit arterieller Hypertonie ohne Diabetes mellitus, ohne Adipositas.	41
4.1.2	Ad Hypothese 2: Der Vitamin D Serumspiegel steigt in den Sommermonaten im Vergleich zu den Wintermonaten in den beiden Gruppen (Normgewicht/Präadipositas versus Diabetes mellitus/Adipositas) unterschiedlich stark an.....	44
4.2	Ambulante Langzeitblutdruckmessung.....	45
4.2.1	Ad Hypothese 3: Der ambulante 24h-Blutdruck ist in den Wintermonaten höher als in den Sommermonaten bei den untersuchten Gruppen von Patienten mit Normgewicht/Präadipositas und mit Diabetes mellitus/Adipositas.	45
4.2.2	Ad Hypothese 4: Die Höhe des systolischen 24h-Blutdrucks korreliert in beiden Gruppen invers mit den Vitamin D Serumspiegeln.	46
4.2.3	Ad Hypothese 5: Die nächtlichen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte korrelieren invers mit den Vitamin D Serum Spiegeln der Probanden in beiden Kohorten im Sommer	49
4.2.4	Ad Hypothese 6: Die nächtliche Blutdruckabsenkung der Systole in der 24h-Messung im Sommer korreliert in beiden Kohorten mit den Vitamin D Serumspiegeln.....	50
4.3	Limitationen der vorliegenden Arbeit	51

4.4	Ausblick	52
5	ZUSAMMENFASSUNG	54
6	LITERATURVERZEICHNIS	55
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	61
8	TABELLENVERZEICHNIS	62
9	DANKSAGUNG	63
10	EHRENERKLÄRUNG	64
11	LEBENS LAUF	65
12	ANHANG	67
12.1	Ethikvotum	67
12.2	Einwilligungserklärung	69
12.3	Prüfplan	71
12.4	CRF-Bogen	74
12.5	Dokumentationsbogen	81

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABPM	ambulante Langzeitblutdruckmessung (<i>ambulatory blood pressure monitoring</i>)
AGEs	<i>advanced glycation end products</i>
BMI	<i>body mass index</i>
BP	Blutdruck (<i>blood pressure</i>)
BZ	Blutzucker
CI	Konfidenzintervall
CLIA	Chemilumineszenz-Immuno-Assay
COPD	chronisch obstruktive Bronchitis
COX-1	Cyclooxygenase-1
CRF	<i>Case Report Form</i>
CVD	kardiovaskuläre Erkrankungen
CYP	Cytochrom P
DBP	diastolischer Blutdruck
DEGS1	Deutsche Erwachsene Gesundheitsstudie 1
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DHCR	Dehydrocholesterol-Reduktase
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EAR	<i>Estimated Average Requirement</i>
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
eGFR	errechnete glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ESH	<i>European Society of Hypertension</i>
FGF23	<i>fibroblast growth factor 23</i>
GC	gruppenspezifische Komponente
GWAS	genomweite Assoziationsstudien
HDL	<i>high density lipoprotein</i>
HR	<i>hazard ratio</i>
HWZ	Halbwertszeit
IL-6	Interleukin-6
IE	internationale Einheiten
IGF 1	<i>Insulin-like growth factor 1</i>
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
IQR	Interquartilsabstand
JAMP	<i>Japanese Ambulatory Blood Pressure Monitoring Prospective</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	<i>low density lipoprotein</i>
MESA	<i>Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis</i>
MR	Mendelsche Randomisierungsanalysen
NEFAs	nicht veresterte Fettsäuren

NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NNT	<i>number needed to treat</i>
NO	Stickoxid
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
ODIN	<i>Food-based solutions for optimal vitamin D nutrition and health through the life cycle</i>
OR	<i>odds ratio</i>
ONOO	Peroxinitrit
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTH	Parathormon
RIA	Radioimmunoassay
RR	Blutdruck
RXR	Retinoid-X-Rezeptor
SBP	systolischer Blutdruck
SHHEC	<i>Scottish Heart Health Extended Cohort</i>
SNP	Einzelnukleotid-Polymorphismen
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TRPV	<i>Transient Receptor Potential Vanilloid</i>
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
UV	Ultraviolett
VDR	Vitamin D Rezeptor
WHO	<i>world health organization</i> (Weltgesundheitsorganisation)
1,25(OH) ₂ D ₃	1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol
25(OH)D ₃	25-Hydroxy-Cholecalciferol

Anmerkung:

Im Interesse der besseren Lesbarkeit wird im folgenden Text vor allem die gewohnte männliche Sprachform verwendet, die weibliche Form soll bei der entsprechenden Bezeichnung gleichrangig hinzugedacht werden.

In der Promotion wird der Begriff „Vitamin D“ verwendet, wenn die durch die Messmethode Diasorin erfasste Konzentration des Metaboliten 25(OH)D₃ gemeint ist.

1 EINFÜHRUNG

Schwerpunkt dieser Arbeit ist die Beschäftigung mit dem Thema, ob natürliche Vitamin D Serumspiegel-Schwankungen einen Einfluss auf den Blutdruck haben, insbesondere bei einer Patientenkohorte mit diagnostizierter arterieller Hypertonie. Die Frage ist von besonderem Interesse, da Bluthochdruck weltweit eine der Hauptursachen für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und vorzeitigen Tod ist [1] [2]. Nach Angaben des RKI sind ca. 56% der Erwachsenen in Deutschland mangelhaft oder suboptimal mit Vitamin D versorgt [3]. Außerdem ist laut Studien ein Vitamin D Mangel ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse, insbesondere für Schlaganfall und plötzlichen Herztod [4].

1.1 Arterielle Hypertonie

Der Blutdruck schwankt bei jedem Herzschlag zwischen einem Maximalwert, dem systolischen Blutdruck (*systolic blood pressure*, SBP) und einem Minimalwert, dem diastolischen Blutdruck (*diastolic blood pressure*, DBP). Der Blutdruck wird konventionell indirekt mittels einer Oberarmblutdruckmanschette (Riva-Rocci) über der A. brachialis gemessen. Dabei muss der Manschettendruck den erwarteten SBP sicher übersteigen. Beim Ablassen des Drucks ist mittels Stethoskops bei einem bestimmten (systolischen) Druck ein zischendes Geräusch (Korotkoff-Ton) zu hören, dass bei einem tieferen (diastolischen) Druck leiser wird. Die Höhe des Blutdrucks ist abhängig von Herzminutenvolumen und peripherem Gefäßwiderstand. Klassifiziert werden die Werte in optimal: <120/80 mm Hg, normal: 120-129/80-84 mm Hg, hochnormal: 130-139/85-89 mm Hg [2]. Die arterielle Hypertonie ist laut der europäischen Leitlinie definiert als systolische Praxis-Blutdruck-Werte ≥ 140 mm Hg und/oder diastolische Blutdruck-Werte ≥ 90 mm Hg [2]. Es sind wiederholte Messungen an unterschiedlichen Tagen oder alternativ eine 24h-Messung vor Diagnosestellung angezeigt. Die Methode der Wahl zur adäquaten Diagnostik und Therapiekontrolle der arteriellen Hypertonie ist die ambulante Langzeitblutdruckmessung (*ambulatory blood pressure monitoring*, ABPM). Hierbei sind die definierten Grenzwerte laut aktueller Hypertonie Leitlinie niedriger angesetzt (s. Abbildung 1) [2].

Kategorie	systolischer RR [mm Hg]		diastolischer RR [mm Hg]
Praxis-RR	≥ 140	und/oder	≥ 90
Langzeitblutdruck			
Tagsüber Mittel	≥ 135	und/oder	≥ 85
Nächtlich Mittel	≥ 120	und/oder	≥ 70
24h Mittelwert	≥ 130	und/oder	≥ 80
Häuslicher RR Mittelwert	≥ 135	und/oder	≥ 85

Abbildung 1: Hypertonie-Definition der European Society of Cardiology (ESC) and European Society of Hypertension (ESH). Entnommen den "Guidelines for the management of arterial hypertension" [2]. Abkürzung: RR, Blutdruck.

Die essenzielle arterielle Hypertonie stellt einen der wichtigsten behandelbaren kardiovaskulären Risikofaktoren dar. Der Einfluss des Lebensstils auf den Blutdruck ist wissenschaftlich belegt. Eine Lebensstiländerung einschließlich Ernährungsumstellung, moderater Alkoholkonsum, Nichtrauchen und Stressabbau werden als erste Maßnahmen in der Bluthochdruckbehandlung empfohlen [5]. Für die Umsetzung der Blutdruck-Therapieziele müssen die Verträglichkeit der Medikamente (eventuelle Hypotonien, Allergien u.a.m.) und die Nierenfunktion als Verlaufsp Parameter beachtet werden. Die 2021 erschienene Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus empfiehlt ein an Komorbiditäten und individuelle Gegebenheiten angepasstes Therapieziel ([www.leitlinien.de/Diabetes mellitus](http://www.leitlinien.de/Diabetes_mellitus)). Die europäische Leitlinie aus 2018 empfiehlt eine Senkung <130/80 mm Hg. Erstmals wird aber eine Untergrenze mit 120/70 mm Hg definiert, unter die der Blutdruck nicht gesenkt werden sollte [2, 6].

Schätzungsweise 1,28 Milliarden Erwachsene im Alter von 30 bis 79 Jahren leiden weltweit an Bluthochdruck [7].

In Deutschland hat nach den Ergebnissen einer Befragung des Robert Koch Instituts (RKI) fast jeder dritte Erwachsene (30,9% der Frauen und 32,8% der Männer) einen bekannten, ärztlich diagnostizierten Bluthochdruck (GEDA 2014/2015-EHIS) [8]. Laut Daten des RKI aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) sind rund 20 Millionen Erwachsene von Bluthochdruck betroffen [9]. Dieser wurde hierbei definiert als hypertoner Messwert oder Einnahme antihypertensiver Medikamente bei bekannter Hypertonie. In dieser Studie wurden die Blutdruckwerte nicht mittels 24h-Messung erhoben, sondern basieren auf den Mittelwerten der 2. und 3. Messung in Ruhe. Deshalb berücksichtigen diese Zahlen noch nicht die Patienten mit maskierter Hypertonie (d.h. einer Bluthochdruckerkrankung, die in Anwesenheit einer ärztlichen Person nicht nachweisbar ist), deren geschätzte Häufigkeit in der Bevölkerung bei 8,4% liegt [10].

1.1.1 Chronobiologie des Blutdrucks

Die Chronobiologie des Blutdrucks wird wesentlich bestimmt durch die Nuclei suprachiasmatici des Hypothalamus [11]. Tierexperimentelle Untersuchungen identifizierten Gene, deren Expression zwischen dem Höhepunkt und dem Tiefpunkt des circadianen 24-Stunden-Blutdruck variiert (z.B. Vasopressin, Oxytocin, Thyreotropin-freisetzendes Hormon, Hypokretin) und die somit an der zirkadianen Steuerung des Blutdrucks beteiligt sind [12]. Plasma-Noradrenalin und Adrenalin beeinflussen die zirkadiane Blutdruckrhythmik. Die niedrigsten Hormonkonzentrationen werden physiologischerweise zwischen 3 und 6 Uhr erreicht, gefolgt von einem deutlichen Anstieg zwischen 6 und 9 Uhr und mit Spitzenkonzentrationen zwischen 9 und 15 Uhr [13]. Aldosteron- und Reninkonzentrationen im Blut erreichen dagegen zwischen 21 und 24 Uhr die niedrigsten Werte und weisen einen Anstieg auf die höchsten Werte etwa gegen 6 Uhr morgens auf [14].

Darüber hinaus wird der Blutdruck durch physische und psychische Belastung sowie die Körperlage als auch durch exogene Faktoren wie Licht und Temperatur beeinflusst [15, 16].

Das Nachtabsenkungsverhalten des Blutdrucks wird als *dipping* bezeichnet. Nachts fällt der Mittelwert des Blutdrucks normalerweise um 10-20% des Tagesmittelwertes ab. Dies wird als „normales *dipping*“ bezeichnet. Die Gruppe der Hypertoniepatienten mit einem derartigen *dipping*-Verhalten weist die geringste kardiovaskuläre Morbidität auf [17]. Eine aufgehobene oder verminderte Nachtabsenkung $\geq 0\%$ bis $<10\%$ („*reduced dipping*“, „*non dipping*“) oder sogar ein Blutdruckanstieg in der Nacht („*reverse*“ oder „*inverted dipping*“) wird häufiger bei sekundären Bluthochdruckformen beobachtet. Den größten Anteil an Betroffenen stellen hypertensive Patienten mit Diabetes mellitus dar [17]. Deshalb ist gerade bei Vorliegen eines Diabetes mellitus die ambulante 24h-Blutdruckmessung wichtig.

Eine weitere Ursache für eine Blutdruckfehlregulation stellt das Schlaf-Apnoe-Syndrom dar, bei dem es zu nächtlichen Phasen von Sauerstoffminderversorgung mit sympathikotoner Gegenregulation kommt. Eine gestörte nächtliche Blutdruckregulation wird auch bei renalen Hochdruckformen und fixierten hypertensiven Organschäden beobachtet. Der fehlende nächtliche Blutdruckabfall bzw. der Blutdruckanstieg erklärt die Häufigkeit und Schwere von Endorganschäden bei sekundären Bluthochdruckformen [18]. Nach Middecke et al. haben *non dipper* eine erhöhte Morbidität und Mortalität gegenüber *normal dippern* [19]. In mehreren Metaanalysen wurde ein signifikant erhöhtes kardiovaskuläres Risiko von *inverted dippern* im Vergleich zu *normal dippern* bestätigt [20-22].

Ein nächtlicher Blutdruckabfall $\geq 20\%$ des Tagesmittelwertes wird als „extremes *dipping*“ bezeichnet [11]. Salles et al. stellten in einer Metaanalyse bei dieser Patientengruppe im Vergleich zu *normal dippern* je nach Ereignisbetrachtung unterschiedliche Risiken fest und fanden heraus, dass auch bei extremem Dipping durch eine antihypertensive Therapie die kardiovaskuläre Ereignisrate signifikant gesenkt werden kann. Die Ereignisrate fällt auf Werte ab, die vergleichbar sind mit denen von *normal dippern* [21]. Ausnahmen stellen ältere und kardiovaskulär oder

zerebral vorerkrankte Patienten dar, bei denen eine zu starke Nachtabenkung des Blutdrucks das Ischämie-Risiko erhöht. Offensichtlich besteht eine J- bzw. U-förmige Beziehung zwischen nächtlichem Blutdruck und Organischämie, wobei der Umschlagpunkt wahrscheinlich bei 70 mm Hg diastolisch als Nachtmittelwert aus der ambulanten Blutdruck-Langzeitmessung liegt [19].

Fagard et al. [20] haben die Auswertung der tageszeitlichen Blutdruckschwankungen durch Bildung eines Quotienten erleichtert. Sie bildeten die Ratio aus Nachtblutdruck/Tagblutdruck. Hierbei haben sie folgende Grenzwerte für die *night/day blood pressure ratio* festgelegt:

- *extreme dippers* ratio $\leq 0,8$
- *dippers* 0.8 < ratio ≤ 0.9
- *non dippers* 0.9 < ratio ≤ 1.0
- *reverse dippers* ratio > 1.0

1.2 Vitamin D

1.2.1 Physiologie und Stoffwechsel von Vitamin D

Aufgrund der molekularen Struktur stellt Vitamin D ein Steroidhormon dar, das erstmalig im Jahr 1923 durch A. Windaus synthetisch hergestellt wurde, wofür er im Jahr 1928 den Nobelpreis erhielt [23]. Das an der Homöostase des Mineralstoffwechsels maßgeblich beteiligte Hormon Calcitriol weist zwei Hydroxylgruppen auf und wird als $1\alpha,25$ -Dihydroxy-Cholecalciferol oder $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ bezeichnet [24]. Die Halbwertszeit (HWZ) beträgt etwa 4-6 Stunden [25].

Cholecalciferol (Vitamin D₃) ist ein Steroid mit geöffnetem B-Ring (Secosteroid) [26]. Mit der Nahrung werden Cholecalciferol (Vitamin D₃) aus tierischen Quellen oder Ergocalciferol (Vitamin D₂) aus pflanzlichen Quellen enteral aufgenommen. Der Großteil mit mehr als 90% des Bedarfs an Cholecalciferol wird jedoch in den Keratinozyten der Haut unter Einwirkung von UV-B-Strahlung durch eine photochemische Reaktion gebildet, bei dem ein Steranring des 7-Dehydrocholesterins aufgebrochen wird, so dass Cholecalciferol entsteht [26].

Die Wellenlängen der UV-Strahlung für eine „nützliche“ Vitamin D Synthese in der Haut und eine DNA-„schädigende“ Wirkung überlagern sich [27]. Bereits bei kurzzeitiger UV-B-Exposition unterhalb der Erythemschwelle erfolgt die Vitamin D Synthese in der Haut [28, 29].

Cholecalciferol (Vitamin D₃) stellt eine Vorstufe oder Prohormon dar. Cholecalciferol ist lipophil und wird durch Bindung an das Vitamin D-bindende Protein gebunden im Blut transportiert [30]. Ein mehrstufiger Prozess führt zu Modifikationen mit unterschiedlichen Aktivitäten: Zuerst wird es in der Leber über CYP2R1 (Cytochrom P450 2R1) zu Calcidiol [25 -Hydroxy-Cholecalciferol, $25(\text{OH})\text{D}_3$] hydroxyliert. Mit einer Halbwertszeit von etwa 20 Tagen stellt Calcidiol die Speicherform von Vitamin D im Körper dar und dient als Marker für den Vitamin D Versorgungsstatus [26]. Calcidiol wird in der Niere durch die 1α -Hydroxylase über CYP27B1 in das biologisch aktivere Calcitriol [$1,25$ -Dihydroxy-Cholecalciferol, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] umgewandelt (hydroxyliert)

und ins Blut abgegeben, wo es an das Vitamin D-bindende Protein gebunden transportiert wird [30]. Die 25(OH)D-1 α -Hydroxylase, eine mikrosomale Cytochrom-P450-ähnliche multifunktionelle Oxydase im proximalen Tubulus, Keratinozyten und Plazenta, ist in starkem Maße reguliert. Die stärksten Enzyminduktoren sind Parathormon und eine Hypophosphatämie. Das Enzym wird durch Calcium, *fibroblast growth factor 23 (FGF23)* und sein eigenes Produkt, 1,25(OH) $_2$ D $_3$, gehemmt [24].

Calcitriol [1,25(OH) $_2$ D $_3$] wird überwiegend durch die Vitamin D-24-Hydroxylase in einem weiteren Hydroxylierungsschritt inaktiviert. 1,25(OH) $_2$ D $_3$, der wichtigste Induktor dieses Enzyms, fördert somit seine eigene Inaktivierung und begrenzt dadurch seine biologische Wirkung. Polare Metaboliten von 1,25(OH) $_2$ D $_3$ werden mit der Galle ausgeschieden und unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf [24].

1.2.2 Wirkungen von 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol

Als lipophiles Hormon kann 1,25(OH) $_2$ D die Zellmembran durchqueren und an den Vitamin D Rezeptor (VDR) binden, der im Zytoplasma und/oder Kern der Zielzellen vorhanden ist [30].

Fast alle Zellen besitzen einen Kernrezeptor für Calcitriol. Calcitriol übt seine vielfältigen Effekte über eine Veränderung der Gentranskription aus, wobei es als Ligand des Vitamin D Rezeptors in der Zelle vorliegt. Der aktivierte 1,25(OH) $_2$ D $_3$ -Vitamin-D-Rezeptor/Retinoid-X-Rezeptor (VDR/RXR) -Heterodimere-Komplex bindet direkt an spezifische DNA-Sequenzen. Zahlreiche VDR koregulatorische Proteine wurden identifiziert, und hierzu genomweite Studien durchgeführt [31]. Durch die Aktivierung des VDR hat Vitamin D direkte Auswirkungen auf das Epigenom und die Expression von mehr als 1000 Genen in den meisten menschlichen Geweben und Zelltypen [32].

Vitamin D kann auch extrarenal in Geweben aktiviert werden, die 1 α -Hydroxylase exprimieren [30]. Zirkulierendes 25(OH)D dient somit auch als Substrat für lokale 1,25(OH) $_2$ D-Synthese [30]. Lokal produziertes 1,25(OH) $_2$ D kann autokrine und parakrine Wirkungen in Zellen haben, die den VDR exprimieren [30].

Die pleiotropen Effekte von Vitamin D wurden in den letzten Jahren intensiv erforscht, wobei an dieser Stelle auf Übersichtsarbeiten verwiesen werden soll, die genomische wie hormonelle Effekte zusammenfassen [33].

Nachfolgend werden einige ausgewählte bedeutende Funktionen von 1,25- Dihydroxy-Cholecalciferol kurz vorgestellt:

- Calcitriol [1,25(OH) $_2$ D $_3$] reguliert die Kalziumhomöostase sowie den Phosphathaushalt zusammen mit Parathormon und dem „*fibroblast growth factor 23*“ (FGF23) [34].
- 1,25(OH) $_2$ D $_3$ induziert die Expression von Calbindin 9K, einem Kalziumbindenden Protein, im Dünndarm, das am aktiven Kalziumtransport beteiligt ist. Die beiden wichtigsten im Dünndarmepithel exprimierten Kalziumtransporter, TRPV5 und TRPV6 (*Transient Receptor Potential Vanilloid*), sind ebenfalls 25(OH)D-responsiv. Durch Expression dieser und auch anderer Gene im

Dünndarm wird die kalziumresorptionssteigernde Wirkung von 1,25(OH)₂D₃ im Dünndarm vermittelt [24].

- Vitamin D induziert die Zelldifferenzierung und fördert die Apoptose neoplastischer Zellen [33]. Dadurch ist die antineoplastische Wirkung erklärbar[33].
- Vitamin D wird eine Reduktion der Plasma-Renin-Aktivität und des Angiotensin-II-Spiegels zugeschrieben [33].
- Vitamin D kann oxidativen Stress in Endothelzellen verhindern und die Expression von mit Apoptose und pro-autophagischen Pathomechanismen verbundenen Genen reduzieren. Die protektive Wirkung auf das kardiovaskuläre System wird so vermittelt [35].

1.2.3 Vitamin D Status und Substitutionsempfehlungen

Durch Fortentwicklung in der Messmethodik zur Bestimmung der Vitamin D Metabolite and Zwischenstufen, insbesondere in Form von spezifischen Antikörper-basierten ELISAs, konnte erstmals systematisch die Versorgung mit Vitamin D in verschiedenen Populationen und Erdteilen quantifiziert werden [36]. Die Daten wurden anschließend mit klinischen Endpunkten bzw. Phänotypen und Inzidenzen für Krankheiten korreliert [37, 38]. Da die Einflussfaktoren für eine solche Untersuchung vielfältig sind und die Versorgung mit Vitamin D in der Bevölkerung sehr stark aufgrund von kulturellen Unterschieden, Berufstätigkeiten, Ernährungsgewohnheiten u.a.m. variiert, waren die Ergebnisse nicht eindeutig und leicht zu interpretieren. Es ist daher nicht verwunderlich, dass die Diskussion über optimale bzw. normale Grenzwerte für Vitamin D Serumspiegels anhält und sich primär an einzelnen „physiologischen Parametern“ orientiert. Einer der bestimmten Parameter stellt die Knochendichte dar, andere umfassen Muskelkraft, oder die Regulation der Parathormonsynthese [33, 39]. Nach wie vor besteht eine kontrovers geführte Diskussion um die Grenzwerte der Serumspiegel für Vitamin D Metabolite [33, 40, 41].

2018 fand eine internationale Konferenz dazu statt, deren Ergebnis als Konsensuserklärung im Jahr 2020 publiziert wurde [42]. Hierbei wird postuliert, dass eine 25(OH)D₃ Serumkonzentration >20 ng/ml für die Allgemeinbevölkerung ausreichend sei [33]. Unter den nachfolgenden Umständen wären eine 25(OH)D₃ Serumkonzentration >30 ng/ml anzustreben und ideal: Menschen im Alter über 65 Jahre, weiterhin Patienten, die aufgrund einer nachgewiesenen Knochenerkrankung mit antiresorptiven oder anabolen knochenbildenden Wirkstoffen behandelt werden oder eine Therapie mit Medikamenten erhalten, die das Risiko von Fragilitätsfrakturen erhöht (wie z.B. Glukokortikoide, antihormonelle Krebstherapie) [33].

Nationale und internationale Gesellschaften für Endokrinologie oder Ernährungswissenschaften geben nach wie vor unterschiedliche Zielbereiche für die Versorgung mit Vitamin D an [33, 43].

Zur Förderung des Knochenstoffwechsels und Erzielung einer optimalen Knochendichte empfehlen das US-amerikanische *Institute of Medicine* (IOM), das RKI und die deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) einen Vitamin D Serumspiegel von mehr als 20 ng/ml (50 nmol/l) (www.rki.de). Die DGE gibt als Referenzwert für die

Vitamin D Zufuhr unter der Annahme einer fehlenden körpereigenen Bildung 20 µg (\approx 800IE) Vitamin D pro Tag an (bei Säuglingen 10µg pro Tag). Von diesen 20 µg werden bei Kindern 1 bis 2 µg und bei Jugendlichen und Erwachsenen 2 bis 4 µg pro Tag über die Ernährung mit den üblichen Lebensmitteln zugeführt [44]. Der Dachverband Osteologie empfiehlt in seiner Leitlinie zur Osteoporose-Prophylaxe, insbesondere für ältere Menschen, bei unzureichender Sonnenlichtexposition (< 30 min/Tag von Armen und Gesicht) 800–1000 IE/Tag Vitamin D3 oral zu supplementieren (www.awmf.org/leitlinien).

Bei adipösen Patienten mit Vitamin D Mangel, bei Patienten mit Malabsorption und bei Patienten, die Medikamente erhalten, die den Vitamin D Stoffwechsel beeinträchtigen, sollte die Vitamin D Dosierung, die zur Korrektur des Defizits erforderlich ist, im Vergleich zu normalgewichtigen Personen oder ohne diese Pathologien um das 2- bis 3-fache erhöht werden [33]. Schwangere haben ebenfalls einen erhöhten Bedarf. Bei schwangeren Frauen waren 4000 IE/Tag erforderlich, um einen Vitamin D Serumspiegel von 40 bis 60 ng/ml zu erreichen. Es ist beschrieben, dass bei dieser Versorgung ein geringeres Risiko für Präeklampsie, Frühgeburtlichkeit und die Notwendigkeit eines Kaiserschnitts besteht [45].

Für einen Vitamin D Mangel werden ebenfalls unterschiedliche Referenzbereiche durch die Gesellschaften angegeben. Nach der *National Academy of Medicine* NAM (USA) liegt dieser bei 25(OH)D3-Serumkonzentrationen <10 ng/ml vor [33]. Die Europäische Gesellschaft für Endokrinologie (ESE) gibt als Referenz für einen Mangel eine Konzentration <20 ng/ml an [33].

Zudem gibt es sogenannte Experten-Empfehlungen, die den Begriff der Vitamin D Insuffizienz eingeführt haben. Diese soll bei 25(OH)D3-Spiegeln zwischen 21 und 29 ng/ml vorliegen [46]. Dies wird mit Assoziationsstudien begründet, die eine ansteigende Mortalität bei 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegeln unter 30ng/ml beschreiben [47].

Die *Endocrine Society* (USA) empfiehlt 25(OH)D3-Serumspiegel von über 30 ng/ml (75 nmol/l) [30, 36]. Ein prominenter Forscher zu Vitamin D ist Prof. Holick (tätig an der *Boston University School of Medicine*) [25]. Einen Mangel sieht er bei Spiegeln <20ng/ml (<50nmol/l) gegeben [48].

Ähnlich kontrovers wie die Frage der Grenzwerte wird die Diskussion um die Supplementierung bzw. ausreichende Sonnenexposition geführt. Für die Erreichung eines optimalen Vitamin D Serumspiegels benötigt man natürlich bei Freizeitbekleidung längere Expositionen als unter Studienbedingungen ohne Bekleidung [29]. In Deutschland wiesen Studien darauf hin, dass von Oktober bis Anfang April die Intensität des Sonnenlichts (UV-Index < 3) nicht ausreicht, um den Körper ausreichend mit Vitamin D zu versorgen, so dass ein Vitamin-D-Mangel hier häufig auftritt [49]. Beobachtungsdaten berichten, dass ~ 40% der Europäer einen 25(OH)D3-Serumspiegel <50 nmol/l aufweisen, 13% weisen Werte unterhalb von 30 nmol/l auf [50].

1.2.4 Ursachen für einen Vitamin-D-Mangel

Mögliche Ursachen für eine Vitamin D Minderversorgung sind vielfältig [24]. Selbst unter einer optimierten Vitamin D-reichen Nahrung können ausreichende Serumspiegel nicht ohne eine adäquate UV-Einstrahlung und Exposition der Haut erreicht werden. Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass ca. 90% der Vitamin D Vorstufe Cholecalciferol in der Haut synthetisiert wird [51].

Einerseits wird die Cholecalciferol-Synthese in der Dermis durch Faktoren wie Melaningehalt (Hautfarbe), Kleidung, exponierte Körperoberfläche, Verwendung von Sonnencremes und Hauttyp beeinflusst, andererseits spielt die UV-Wellenlänge und der Einstrahlwinkel eine große Rolle [33]. Im Alter nimmt der 7-Dehydrocholesterol-Gehalt der Haut ab [52, 53], wodurch die Fähigkeit zur endogenen Vitamin-D-Synthese bei geriatrischen Patienten herabgesetzt ist. Weiterhin ist die renale Hydroxylierung mit zunehmendem Alter vermindert [33]. Für die Absorption des lipophilen Vitamin Ds werden Gallensäuren benötigt, was einen Vitamin D Mangel bei Malabsorptionserkrankungen erklärt. Beispiele sind entzündliche Darmerkrankungen, das Kurzdarmsyndrom, ein Magenbypass, Pankreasinsuffizienz, Zöliakie, Mukoviszidose und cholestatische Lebererkrankungen Kurzdarmsyndrom, Magenbypass, Pankreasinsuffizienz, Zöliakie, Mukoviszidose und cholestatischen Lebererkrankungen [24, 33]. Medikamente können Leberenzyme induzieren und den Abbau von Vitamin D beschleunigen, z.B. Phenobarbital, Carbamazepin, Rifampizin, Spironolacton, Dexamethason, Nifedipin und Clotrimazol [33].

Bei Abfall der Serumkonzentration des Vitamin D-bindenden Proteins verkürzt sich die Halbwertszeit von 25(OH)D₃. Die niedrigeren Konzentrationen liegen z.B. bei einem Nephrotischen Syndrom vor [24].

Der Vitamin D Aufnahmebedarf verändert sich bei Erkrankungen, die den Vitamin D Stoffwechsel beeinflussen. Chronische Nierenerkrankungen (CKD) bewirken eine gestörte Aktivierung von Vitamin D. Ebenso kann bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen keine Hydroxylierung stattfinden. Ein Vitamin-D-Mangel tritt häufig bei Tuberkulose und Histoplasmose auf [33]. In mit Granulomen und Lymphomen assoziierten Makrophagen wird die 25(OH)D-1 α -Hydroxylase auch produziert. Die Enzymaktivität ist in diesen pathologischen Situationen (z.B. bei Sarkoidose) durch Interferon- γ und TNF- α induziert, wird aber nicht durch Kalzium oder 1,25(OH)₂D₃ reguliert. Dadurch kann es zur 1,25(OH)₂D₃-Erhöhung und Hyperkalzämie kommen. [24]. Auf seltene genetische Erkrankungen mit Einfluss auf den Vitamin D Stoffwechsel soll hier nicht eingegangen werden, in Übersichtsarbeiten werden die Mechanismen erläutert [54].

In der Literatur wird auch über ein gehäuftes Auftreten von Vitamin D Mangel bei Diabetes mellitus [55] und Adipositas [56] berichtet.

1.3 Adipositas, Diabetes mellitus und Bluthochdruck

Adipositas ist ein wesentlicher Faktor bei der Entwicklung kardiovaskulärer Risikofaktoren einschließlich arterieller Hypertonie [57].

Der *body mass index* (BMI) errechnet sich als Quotient aus Gewicht und Körpergröße zum Quadrat (kg/m^2). Leitlinien definieren Adipositas als $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ [58], die weitere Unterteilung sieht wie folgt aus:

Adipositas Grad I BMI von 30 - 34,9 kg/m^2

Adipositas Grad II BMI von 35 - 39,9 kg/m^2

Adipositas Grad III BMI von $\geq 40,0 \text{ kg/m}^2$.

Ein Normalgewicht ist definiert als ein BMI von 18,5–24,9 kg/m^2 [59], bei einem BMI von 25–29,9 kg/m^2 spricht man von Übergewicht (nach WHO: Prä-Adipositas) [59].

Zudem gibt es eine Definition der abdominellen Adipositas, die sich an dem Taillenumfang orientiert. Bei einem Taillenumfang $\geq 88 \text{ cm}$ bei Frauen bzw. $\geq 102 \text{ cm}$ bei Männern liegt eine abdominale Adipositas vor [58].

Kim et al. [60] werteten Übersichtsarbeiten und Metaanalysen von Beobachtungs- und Mendelschen Randomisierungsstudien (MR) systematisch aus und konstatierten, dass Adipositas ein kausaler Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) ist. Ein Anstieg des *body mass index* war mit einem höheren Risiko für Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Schlaganfall aller Ursachen, hämorrhagischen Schlaganfall, ischämischen Schlaganfall, Aortenklappenstenose, Lungenarterienembolie und venöse Thromboembolie verbunden. Die Ergebnisse der MR zeigten einen kausalen Effekt von Adipositas auf alle Indizes, außer Schlaganfall. Der CVD-Risikoanstieg für jeden Anstieg des BMI um 5 kg/m^2 variierte von 49% [relatives Risiko 1,49; 95% Konfidenzintervall (CI) 1,40-1,60; Evidenzsicherheit, hoch] für Bluthochdruck bis 10 % (relatives Risiko 1,10; 95%- CI 1,01-1,21; Evidenzsicherheit, niedrig) für hämorrhagischen Schlaganfall [60].

Zudem ist bekannt, dass ein Gewichtsverlust von ca. 10 kg den systolischen Blutdruck um 5 bis 20 mm Hg reduzieren kann [61].

Die Erkrankungen „Diabetes mellitus“ und „arterielle Hypertonie“ treten oftmals gemeinsam auf und sind pathophysiologisch miteinander verknüpft [62]. Zu den Risikofaktoren beider Erkrankungen gehören Adipositas, Fettstoffwechselstörung, endotheliale Dysfunktion, vaskuläre Entzündungsreaktionen und Arteriosklerose. Die Prävalenz einer arteriellen Hypertonie ist bei Vorliegen eines Diabetes mellitus verdoppelt [62]. Patienten mit Bluthochdruck haben häufiger eine Insulinresistenz und ein höheres Diabetesrisiko als Patienten ohne arterielle Hypertonie [62]. Die Insulinresistenz spielt eine wichtige Rolle bei der Initiierung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen des Diabetes mellitus. Wenn Diabetes und arterielle Hypertonie koexistieren, werden die endotheliale Dysfunktion und vaskuläre Schäden verstärkt [62]. Die Hochregulierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, oxidativer Stress, Entzündungen und die Aktivierung des Immunsystems tragen zu der Wechselwirkung zwischen Diabetes mellitus und Bluthochdruck bei. Adipozyten hypertrophieren bei Kalorienüberangebot und es kommt zur verstärkten Bildung von Entzündungsmediatoren [62]. Diese Veränderungen fallen mit dem Beginn der Insulinresistenz zusammen. Zusätzlich bildet sich ein atherogenes Lipidprofil heraus. Es kommt zu einer gesteigerten Synthese von Leptin und nicht veresterten Fettsäuren (NEFAs), einer verminderten Produktion von Adiponectin und der Aktivierung von

mitochondrialen oxidativen Mechanismen [62]. Diese endotheliale Dysfunktion, die nicht nur bei Bluthochdruck, sondern auch bei Prädiabetes nachgewiesen wurde, [62] bildet die Grundlage für eine Gefäßversteifung [62].

1.4 Vitamin D und arterielle Hypertonie

Vieles spricht dafür, dass Vitamin D im Körper den Blutdruck mitreguliert. Epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass Vitamin D Mangel beim Menschen mit Bluthochdruck assoziiert ist [30]. So steigt der Blutdruck in der Erdbevölkerung mit ansteigendem Breitengrad an [63]. Im sonnenreicheren Spanien ist die Prävalenz der arteriellen Hypertonie (27,7% der Männer und 18,6% der Frauen) niedriger im Vergleich zu Deutschland (31,1% der Männer und 20,7% der Frauen) [64].

UV-B Bestrahlung 3x/Woche für 3 Monate führte in einer klinischen Studie zu einem Anstieg des Vitamin D Serumspiegels um 180%. In dieser Gruppe fiel der Blutdruck um 6 mm Hg systolisch und diastolisch ab [65].

In einer prospektiven doppelblind randomisierten Studie mit hypertensiven, Vitamin D defizienten (Serumspiegel < 25 ng/ml) älteren Patientinnen (>70 Jahre) kam es unter einer Calcium (1,200 mg/Tag) oder Calcium + Vitamin D (800 IE/Tag) Substitution für 8 Wochen zu einem signifikanten Blutdruckabfall in beiden Gruppen, jedoch um 7,4 mm Hg mehr in der Calcium + Vitamin D Gruppe [66].

Der deutlichste Effekt konnte in einer randomisierten Studie mit hypertensiven, Vitamin D defizienten (<25 ng/ml) Patienten, bei denen ein Diabetes mellitus Typ 2 vorlag, nach der Gabe einer Einzeldosis Vitamin D (100,000 IE; versus Placebo) nach 8 Wochen beobachtet werden. Der Blutdruckabfall war signifikant und betrug im Mittel 14 mm Hg in der Vitamin D Gruppe [67].

Die Beobachtung saisonaler Veränderungen der Vitamin D Versorgung stellt die Grundlage für die vorliegende Arbeit dar. Es sollten zwei Gruppen von Patienten, mit und ohne Diabetes mellitus/Adipositas verlaufsuntersucht werden, wobei als Einschlusskriterien für die Studie ein vorbestehender Bluthochdruck definiert wurde. Den Versorgungsstatus mit Vitamin D, die saisonalen Änderungen der Vitamin D Serumspiegel sowie die korrespondierenden 24h Blutdruckprotokolle wurden wiederholt bestimmt und miteinander korreliert.

In der Literatur ist eine negative Korrelation von Vitamin D Serumspiegeln mit einem erhöhten *body mass index* [56, 68] beschrieben. Ebenso werden niedrige Vitamin D Serumspiegel bei Diabetes mellitus beschrieben [55].

1.5 Ziel der Studie

In der vorliegenden Beobachtungsstudie soll der Frage nachgegangen werden, ob bei Patienten mit Bluthochdruck eine Vitamin D-Minderversorgung vorliegt und in welchem Umfang die Serumspiegel saisonal variieren. Hierzu wurden prospektiv Patienten aus zwei hausärztlichen Praxen rekrutiert, bei der die Diagnose „arterielle Hypertonie“

vorlag. Des Weiteren wurde unterschieden, ob diese eine Adipositas mit Diabetes mellitus aufwiesen oder nicht.

Die folgenden spezifischen Fragen wurden adressiert:

1. Wie stark schwanken die 25(OH)2D3 Serumspiegel saisonal?
2. Gibt es eine Korrelation der veränderten Vitamin D Serumspiegel mit den Blutdruckwerten, die in einer wiederholten 24h Blutdruckmessung erhoben wurden.

Die nachfolgenden Hypothesen wurden aufgestellt:

1. Hypothese: Der Vitamin D Serumspiegel ist in einer Gruppe Patienten mit arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus/Adipositas niedriger als bei Patienten einer Gruppe mit arterieller Hypertonie ohne Diabetes mellitus, ohne Adipositas.

Daraus ergeben sich folgende Nullhypothesen:

- a) Die Verteilung der Vitamin D Serumspiegel ist im Winter über die Kategorien Normgewicht/Präadipositas versus Diabetes mellitus/Adipositas nicht unterschiedlich.
 - b) Die Verteilung der Vitamin D Serumspiegel ist im Sommer über die Kategorien Normgewicht/Präadipositas versus Diabetes mellitus/Adipositas nicht unterschiedlich.
2. Hypothese: Der Vitamin D Serumspiegel steigt in den Sommermonaten im Vergleich zu den Wintermonaten in den beiden Gruppen (Normgewicht/Präadipositas versus Diabetes mellitus/Adipositas) unterschiedlich stark an.

Daraus ergibt sich folgende Nullhypothese:

Die Verteilung der Differenzen der Vitamin D Serumspiegel Winter versus Sommer über die Kategorien Normgewicht/Präadipositas versus Diabetes mellitus/Adipositas ist nicht unterschiedlich.

3. Hypothese: Der ambulante 24h-Blutdruck ist in den Wintermonaten höher als in den Sommermonaten bei den untersuchten Gruppen von Patienten mit Normgewicht/Präadipositas und Diabetes mellitus/Adipositas.
4. Hypothese: Die Höhe des systolischen 24h-Blutdrucks korreliert in beiden Gruppen invers mit den Vitamin D Serumspiegeln.
5. Hypothese: Die nächtlichen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte der 24h Messungen korrelieren invers mit den Vitamin D Serumspiegeln der Probanden in beiden Gruppen im Sommer.
6. Hypothese: Die nächtliche Blutdruckabsenkung der Systole in der 24h-Messung im Sommer korreliert mit den Vitamin D Serumspiegeln.

Die angestrebte Kohortengröße umfasste jeweils 50 Probanden ohne und mit Diabetes mellitus. Bei allen Patienten mit Diabetes mellitus sollte eine Adipositas Grad I bis III zusätzlich zur arteriellen Hypertonie vorliegen. Um einen möglichst deutlichen Unterschied des BMI in den beiden Gruppen zu erreichen, wurde in den Einschlusskriterien der BMI für die erste Gruppe bei $<30 \text{ kg/m}^2$ festgelegt und für die

zweite Gruppe bei $>32 \text{ kg/m}^2$. In 6-monatigen Abständen waren klinische Untersuchungen und ambulante 24h-Blutdruckmessungen geplant (jeweils im Winter in den Monaten Januar bis März sowie im Sommer im Juli bis September), zudem erfolgten Messungen für 25(OH)D3 in Serumproben aus den Winter- und Sommermonaten. Die 24h-Blutdruckmessungen waren in den Sommer- und Wintermonaten geplant und sollten auf saisonale Schwankungen der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte und das *dipping*-Verhalten hin untersucht werden. In korrelativen Analysen sollte explorativ ausgewertet werden, ob Unterschiede in den Vitamin D Serumspiegeln mit der Höhe der Blutdruckwerte korrelierten.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Probanden, Gruppeneinteilung, Ein- und Ausschlusskriterien

Diese Beobachtungsstudie an Patienten mit medikamentös behandelte arterielle Hypertonie wurde im Landkreis Börde durchgeführt. Aus dem Patientenklintel der hausärztlichen Gemeinschaftspraxis Dr. U. Thurau/ U. Grotjohann, Fachärztin für Allgemeinmedizin, Praxis in freier Niederlassung, Gerikestr. 4, 39340 Haldensleben und der Praxis B. Kutz, Fachärztin für Allgemeinmedizin, Praxis in freier Niederlassung, Breiteweg 50, 39179 Barleben, wurden die Studienpatienten rekrutiert. In einem persönlichen Gespräch wurden die Patienten über die Studie informiert. Bei Bereitschaft zur Teilnahme wurden die Patienten ausführlich über die Einzelheiten aufgeklärt. Die Patienten erhielten eine Kopie der Patienteninformation und der unterschriebenen Einwilligungserklärung. Die Ethikkommissionen der Universitätsklinik Magdeburg und der Ärztekammer Sachsen-Anhalt hatten der Studie zugestimmt (Zeichen 49/12).

In beiden Praxen wurden Patienten im Alter von 45-65 Jahren rekrutiert. Zuvor wurde die Diagnose arterielle Hypertonie durch wiederholt erhöht gemessene Praxis-Blutdruckwerte $\geq 140/90$ mm Hg gestellt und durch eine ambulante 24h-Blutdruckmessung bestätigt. Bei der Erstuntersuchung wurde der Blutdruck an beiden Armen gemessen, um z.B. eine Aortenisthmusstenose nicht zu übersehen. Alle Probanden wiesen definitionsgemäß laut aktuellen Praxisrichtlinien [16] eine arterielle Hypertonie mit Blutdruckwerten $\geq 130/80$ mm Hg in der Langzeit-Blutdruckmessung auf.

Es wurden 2 Gruppen aufgrund der Körpergewichte und errechneten *body mass indices* (BMI) gebildet.

In die 1. Gruppe wurden Patienten mit Normgewicht oder maximal Präadipositas ohne Diagnose eines Diabetes mellitus rekrutiert. Einschlusskriterien waren in dieser Gruppe die Diagnose arterielle Hypertonie und ein BMI < 30 kg/m².

In die 2. Gruppe wurden Probanden mit der Diagnose Diabetes mellitus und einer Adipositas mit einem BMI ≥ 32 kg/m² eingeschlossen.

Die Diagnose Diabetes mellitus wurde zuvor durch erhöhte Nüchtern-Blutzuckerwerte (> 120 mg/dl) und/oder erhöhte postprandiale Blutzuckerwerte (> 200 mg/dl) und/oder einen HbA1c-Wert über 6,5% in den Praxen gestellt. Der orale Glukosetoleranztest mit 75g Glukose wurde bei gering erhöhten Werten durchgeführt. In der Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas ohne Diabetes mellitus erfolgten die Messungen der Blutzuckerwerte in gleicher Weise, jedoch konnte hierdurch die Diagnose eines Diabetes mellitus ausgeschlossen werden.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit Insulintherapie, Vitamin D Supplementierung, regelmäßigem Solarium-Besuch im Winter, Drogen- oder Alkoholabusus, Einnahme von Schlaftabletten, konsumierender Erkrankung, Teilnahme an anderen Studien, nicht entscheidungsfähige Patienten und Schwangere und Stillende. Um sekundäre und therapierefraktäre Hypertonieformen möglichst auszuschließen, wurden Patienten mit einer antihypertensiven Therapie von mehr als 4 Wirkstoffen und Patienten, deren Serum-Kalium-Wert unterhalb des Normbereiches war, nicht in die Studie aufgenommen.

2.2 Untersuchungszeitpunkte, Kohorteneinteilung

Die Messungen wurden zur sonnenreichen Zeit in den Sommermonaten Juli - September bzw. zur sonnenarmen Zeit in den Wintermonaten Januar - März geplant. Logistisch war eine ad hoc Rekrutierung der gesamten Studienpatienten nicht möglich. Daher erfolgte die Rekrutierung in zwei „Kohorten“. Die erste Kohorte der Patienten wurde zu den Zeitpunkten Winter 2013/Sommer 2013/Winter 2014 einbestellt. Die zweite Kohorte wurde zu den Zeitpunkten Sommer 2013/Winter 2014/Sommer 2014 einbestellt.

2.3 Erfassung der Anamnese

Mit jedem Teilnehmer der Studie wurde ein Interview geführt. Die Anamnese wurde sowohl aus der Krankenkartei als auch aus der Befragung zu bestehenden Krankheiten dokumentiert. Eine ausführliche Medikamentenanamnese mit besonderem Augenmerk hinsichtlich antihypertensiver Medikation erfolgte und der Medikationsplan sowie Medikationsanpassungen wurden in der Studienakte dokumentiert.

Das Geschlecht wurde erfragt und erfasst. Weiterhin wurden das Alter in Jahren, die Erkrankungsdauer für arterielle Hypertonie (in Jahren) und im Falle einer Diagnose eines Diabetes mellitus die Dauer der Diabeteserkrankung (in Jahren) als metrische Variable erfasst.

2.4 Erfassung klinischer Parameter

Bei der ersten Untersuchung erfolgte die Bestimmung der Körpergröße (in cm). Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurden folgende weitere metrische Daten bestimmt und eingetragen: Gewicht (in kg), Bauchumfang in Nabelhöhe (in cm).

2.5 Laborproben

Die Laboruntersuchungen erfolgten morgens an nüchternen Patienten. Es erfolgte die Entnahme von Blutzucker kapillär, HbA1c kapillär, Blutentnahme venös für eine Serumprobe und EDTA.

Die Analysen der Proben aus der Praxis Grotjohann erfolgten in folgenden Laboren: MAZ - Medizinische Analyse-Zentrum, Labor Magdeburg GbR, Jordanstraße 4a, 39112 Magdeburg, maz-mdb@ladr.de.

Die Analysen der Proben von Praxis Kutz wurden in folgendem Labor untersucht: Medizinisches Labor Prof. Schenk/Dr. Ansorge & Kollegen GbR, Schwiesaustraße 11, 39124 Magdeburg, info@schenk-ansorge.de.

Durch Hämolyse verfälschte Laborwerte wurden nicht berücksichtigt und wiederholt. Aus dem Kreatininwert wurde mit Hilfe der MDRD-Formel $[GFR (ml/min/1,73m^2) = 186 * (\text{Serumkreatinin})^{-1,154} * (\text{Alter})^{-0,203} * 0,742$ (bei Frauen)] die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) berechnet. Die GFR-Bestimmung erfolgte bei jedem Patienten, um eine höhergradige Nierenfunktionsstörung auszuschließen. Diese lag bei keinem Probanden vor.

Eine Zusammenstellung der bestimmten Laborwerte gibt die Tabelle 1 wieder.

Wert	HbA1c	Glucose	Kreatinin	Calcium	Kalium	TSH
Einheit	%	mg/dl	mg/dl	mmol/l	mmol/l	µU/ml
Methodik	TIA	EFT	Jaffe	Farbtest	ISE	ECLIA
Referenzbereiche	4,7 - 6,2	60 - 106	0,51 – 0,95	2,20 – 2,65	3,50 – 5,40	0,35 – 4,50

Tabelle 1: Zusammenstellung der bestimmten Laborwerte mit Angabe der Einheiten, Methodik und Referenzbereiche. Abkürzungen: Hämoglobin A_{1c}, HbA_{1c}; Thyreoidea stimulierendes Hormon, TSH; Immunoturbidimetrie, TIA; Enzymatischer Farbtest, EFT; Potentiometrie, ISE; Elektro-Chemilumineszenzimmunoassay, ECLIA.

Zur Bestimmung der Vitamin D Serumspiegel wurden die Serumproben jeweils zentrifugiert, der Überstand abpipettiert und bei -80°C bis zur weiteren Analyse gelagert. Die Bestimmung der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel der gesammelten Serumproben erfolgte im Institut für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Magdeburg an einem Tag zum Studienende mit zwei verschiedenen Testmethoden:

1. Assay: Radioimmunoassay (RIA) Firma Immundiagnosics (Einheit ng/ml); Handassay; Messung mit Gamma-Master
2. Assay: CLIA Firma Diasorin (Einheit ng/ml); LIAISON® XL verwendet eine „Flash“ - Chemilumineszenztechnologie (CLIA) mit paramagnetischer Mikropartikel-Festphase, Funktionelle Sensitivität: 4ng/ml (CLIA)

Eine hohe Korrelation der Ergebnisse beider Methoden wurde nachgewiesen. Die Werte des CLIA Diasorin wurden für die Auswertung genutzt.

2.6 Langzeitblutdruckmessung

Zur Bestimmung der ambulanten Langzeitblutdruckwerte (ABPM) wurden die folgenden akkubetriebenen 24-Stunden-Blutdruckmessgeräte eingesetzt:

- Typ-Bezeichnung: boso-TM-2430 PC2
Messbereich: 40 - 280 mm Hg, 30 - 200 Schläge/min, Genauigkeit: Druckanzeige ±3 mm Hg, Puls ±5%
- Typ-Bezeichnung: Mobil-O-Graph® NG der Firma IEM
Messdruckbereich: systolisch 60 - 290 mm Hg, diastolisch 30 - 195 mm Hg
Genauigkeit: +/- 3 mm Hg im Anzeigebereich, Pulsbereich: 30 bis 240 Schläge/min

Die Oberarmmanschette wurde individuell entsprechend des Oberarmumfangs in den Größen S (20-24cm), M (24-32cm), L (32-38cm), XL (38-55cm) ausgewählt. Die am Patienten angelegte Manschette wurde mit dem mobilen Gerät verbunden und eine Probemessung durchgeführt. Das Gerät startete die automatischen Messungen tagsüber in 15 -Minuten-Intervallen und nachts in 30 -Minuten-Intervallen.

Jeder Proband wurde gebeten, ein Tagesprotokoll während der laufenden Messung auszufüllen. Hier wurde die Nachtruhe, Aktivitäten u. ä. erfasst. Die individuellen Schlafenszeiten wurden in der Software festgehalten.

Die oszillometrische Methode benutzt die Aufzeichnung von pulssynchronen Schwingungen, die durch Drucksensoren in der Oberarmmanschette registriert werden. Beim Auswurf des linken Ventrikels während der Systole entstehen diese

Schwingungen durch die Volumenänderung und die damit verbundene Bewegung der Gefäßwand [69]. Das Gerät pumpt dazu die Manschette auf suprasystolische Werte auf und verringert dann kontinuierlich den Druck bis auf 0. Aus dem Schwingungsamplitudenverlauf wird algorithmisch vom Gerät der arterielle periphere SBP und DBP errechnet. Das erste Auftreten der Oszillationen entspricht dem systolischen Blutdruck, die Abnahme der Amplituden dem diastolischen Blutdruck. Die Blutdruckwerte wurden mit gerätespezifischer Software HMS CS 4.1 bzw. Prof Man 3 für BOSO am PC ausgewertet. Die genannten Auswertungsprogramme errechneten den jeweiligen systolischen und diastolischen mittleren Blutdruck, den Tagesblutdruck und den Nachtblutdruck. Die Bewertung erfolgte laut aktueller Hypertonie Leitlinie [2] (s. auch Abbildung 1, S. 9).

2.7 Elektrokardiogramm (EKG)

Um Herzrhythmusstörungen auszuschließen wurde bei jedem Patienten mindestens ein 12-Kanal-EKG geschrieben. Verwendet wurde das Nihon Kohden Cardiofax GEM ECG-9022K oder ein Bosch 506 D Cardio EKG-Gerät. Bei der Befundung wurde ausgewertet, ob ein Sinusrhythmus oder Vorhofflimmern vorlag.

2.8 Klimadaten

Die Tabelle 2 gibt die Sonnenstunden in der Region Magdeburg im Untersuchungszeitraum in den Sommer- und Wintermonaten wieder.

Sonnenstunden Magdeburg			
2013	Sonnenschein Dauer [h]	2014	Sonnenschein Dauer [h]
Januar	27,4	Januar	42,9
Februar	33,1	Februar	95,9
März	125,7	März	152,0
Januar bis März Summe	186,2	Januar bis März Summe	290,8
Juli	307,7	Juli	230,7
August	219,3	August	188,4
September	108,6	September	132,9
Juli bis September Summe	635,6	Juli bis September Summe	552,0

Tabelle 2: Sonnenstunden in Magdeburg in 2013 und 2014; Quelle: <http://www.wetterkontor.de>

2.9 Auswertungsschritte

Die gesammelten Messergebnisse sowie die klinischen Parameter wurden in Excel-Tabellen übertragen. Hier wurden auch die erhobenen anamnestischen Angaben zu Krankheitsdauer, Medikation und die Ergebnisse der Langzeitblutdruckmessung,

EKG-Befund sowie die Ergebnisse der Laborparameter eingetragen. Der *body mass index* (kg/m²) wurde errechnet und eingetragen.

2.10 *dipping*-Einteilung

Um das nächtliche *dipping*-Verhalten [17] des Blutdrucks vergleichen zu können, wurde der Quotient aus dem mittleren Nacht- und Tagesblutdruck berechnet [20]. Diese *ratio* wurde sowohl mit den systolischen wie mit den diastolischen Blutdruckwerten gebildet. Mit den errechneten Werten wurden vier Gruppen gebildet, die sich an folgenden Kriterien orientieren:

- *extreme dippers* ratio $\leq 0,8$
- *dippers* 0.8 < ratio ≤ 0.9
- *non dippers* 0.9 < ratio ≤ 1.0
- *reverse dippers* ratio > 1.0

2.11 Statistik

Die statistische Auswertung der gesammelten Daten wurde mit der Software SPSS durchgeführt. Bei fehlenden Daten wurde dies in der Auswertung angegeben. Das Institut für Biometrie und Medizinische Informatik des Universitätsklinikums Magdeburg A. ö. R. unterstützte die Auswertung, wobei die eingesetzten statistischen Verfahren jeweils in den Ergebnissen angegeben werden. Zur besseren Übersicht wurden zunächst Häufigkeiten und Boxplot-Diagramme und eventuelle Korrelationen erstellt. Dabei wurden u.a. der Median, 25%-Perzentile und 75%-Perzentile, sowie der Interquartilsabstand (IQR) berechnet. Gemeinsam mit Herrn Schomburg (Institut für Biometrie und Medizinische Informatik) wurden die Daten diskutiert, Verfahren festgelegt und die Hypothesen geprüft. Das statistische Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Die Geschlechtsverteilung wurde mit dem exakten Test nach Fisher geprüft. Bei verschiedenen Vergleichen der Gruppen mit und ohne Diabetes mellitus wurde der zweiseitige Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben eingesetzt, da er ohne Normalverteilung auskommt. Der Vergleich zwischen Sommer und Winter erfolgte mit dem zweiseitigen Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben. Weiterhin wurde zweiseitig mit der Spearman-Korrelation und der Pearson-Korrelation getestet. Mit Hilfe des Programms Excel wurden Diagramme und Auswertungen wie Häufigkeiten erstellt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Gruppenbeschreibung

In die Studie wurden zunächst 101 Patienten unter antihypertensiver Therapie eingeschlossen. Bei 6 Probanden wurde aufgrund deutlicher Änderungen des Blutdrucks im Verlauf des Beobachtungszeitraums die antihypertensive Medikation durch die behandelnden Ärzte geändert, so dass diese Probanden bei der Studiauswertung ausgeschlossen wurden (siehe Abbildung 2, Seite 26).

Um eine Verfälschung der Blutdruckmesswerte durch Herzrhythmusstörungen auszuschließen wurde ein Proband aufgrund des EKG-Befundes eines Vorhofflimmerns für die Auswertung ausgeschlossen. Weiterhin konnte ein Patient in der Studiauswertung nicht berücksichtigt werden, da er in der Wintermessung abends das Blutdruckmessgerät ablegte und somit die 24h-Blutdruckmessung nicht vollständig war.

Die 1. Kohorte wurde im Winter gemessen. Es gab notwendige Medikationsanpassungen zwischen erster und zweiter Messung. Daher wurde diese erste 24h-Blutdruckmessung bei einem Patienten mit Diabetes mellitus/Adipositas und 2 Patienten der Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas verworfen. Es flossen die 3. Messungen im Winter 2014 ein. Die 2. Kohorte erhielt im Sommer ihre erste Messung. Bei 2 Probanden der Gruppe mit Diabetes mellitus kam es zu notwendigen Medikationsanpassungen nach der ersten Messung. Hier wurde die Messung Sommer 2013 verworfen und es ging stattdessen die 3. Messung vom Sommer 2014 in die Auswertung ein. 42 Patienten lehnten die 3. Nachmessung des 24h-Blutdrucks ab. Daher reduzierten sich die beiden Kohorten in der Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas bei der 3. Messung auf jeweils 9 Patienten und in der Gruppe mit Diabetes mellitus/Adipositas auf 18 bzw. 15 Patienten.

Aufgrund der vorgegebenen Studien-Einschlusskriterien und Zuordnung der Probanden zu den beiden Kohorten bestand die Voraussetzung, dass sich nicht eine deutliche Gewichtsveränderung über den Beobachtungszeitraum einstellte. 1 Proband der Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas und 3 Probanden der Gruppe mit Diabetes mellitus/Adipositas wiesen zwischen der Sommer- und Wintermessung eine Gewichtsveränderung von mehr als 5 kg auf und wurden aus diesem Grund aus der Studie ausgeschlossen.

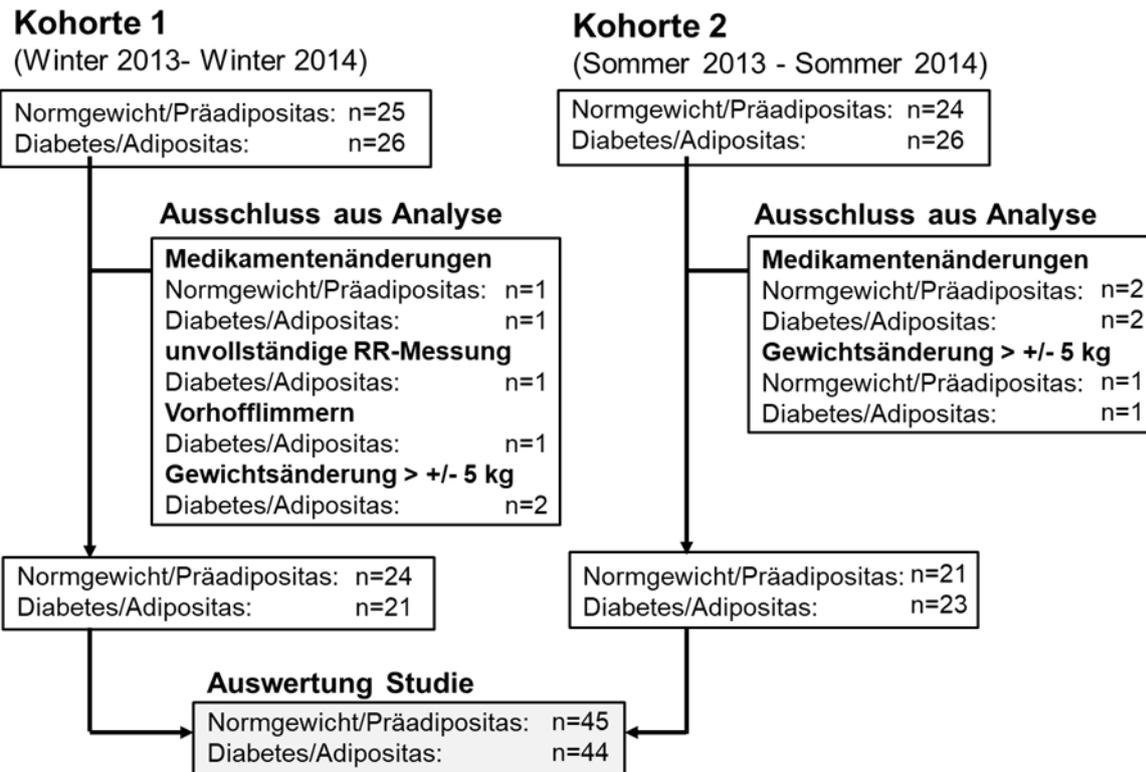


Abbildung 2: Übersicht zur Rekrutierung der Patienten und Ausschuss von Patienten aufgrund von Medikamentenänderungen sowie Datenanalyse. Patienten mit Normgewicht/Präadipositas sowie Diabetes mellitus/Adipositas wurden rekrutiert.

Die Analyse basierte auf Daten der verbleibenden 89 Patienten mit arterieller Hypertonie (31 Männer und 58 Frauen).

In der Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas wurden 45 Patienten ausgewertet.

In der zweiten Gruppe wurden 44 Patienten mit Diabetes mellitus/Adipositas ausgewertet.

Für jeden Probanden wurde eine Messung im Sommer und eine Messung im Winter ausgewertet. Somit waren die Werte zwischen den Jahreszeiten direkt vergleichbar.

Die Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas bestand aus 17 Männern und 28 Frauen. Der BMI lag unter 30 kg/m².

Die Gruppe mit Diabetes mellitus/Adipositas bestand aus 14 Männern und 30 Frauen. Der BMI lag über 32 kg/m².

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Geschlechtsverteilung der Gruppen (exakter zweiseitiger Test nach Fisher, p=0,658).

Der BMI der Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas ohne Diabetes mellitus betrug im Median 24,9 kg/m² (25%-Perzentile 23,3 kg/m², 75%-Perzentile 25,7 kg/m²).

Der BMI der Gruppe mit Diabetes mellitus/Adipositas betrug im Median 35,1 kg/m² (25%-Perzentile 33,1 kg/m², 75%-Perzentile 39,1 kg/m²). Der Maximalwert lag bei 57,2 kg/m².

Die beiden Gruppen unterschieden sich hinsichtlich BMI hochsignifikant entsprechend den Gruppenzuordnungen (zweiseitiger Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben, $p < 0,0001$).

Das mediane Alter betrug 57 Jahre. Die Altersverteilung unterschied sich nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Tests bei unabhängigen Stichproben, $p = 0,831$).

Die Diagnose arterielle Hypertonie war in der Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas ohne Diabetes mellitus im Median seit 5 Jahren gestellt (minimal 1 bis maximal 33 Jahre), in der Gruppe mit Diabetes mellitus/Adipositas war sie im Median seit 8 Jahren gestellt (minimal 1 bis maximal 37 Jahre). Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Hypertoniedauer (Mann-Whitney-U-Tests bei unabhängigen Stichproben, $p = 0,056$).

Bei Patienten mit Diabetes mellitus/Adipositas bestand die Diagnose des Diabetes mellitus im Median seit 6 Jahren (25%-Perzentile 3 Jahre, 75%-Perzentile 8 Jahre).

Der Bauchumfang der Patienten mit Diabetes mellitus/Adipositas lag im Mittel bei 115,4cm ($\pm 13,7$ cm) und unterschied sich hochsignifikant von dem Bauchumfang der Patienten mit Normgewicht/Präadipositas, die einen mittleren Bauchumfang von 89,1cm ($\pm 7,9$ cm) aufwiesen (zweiseitiger Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben: $p < 0,001$).

Die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) betrug in keinem Fall weniger als 40 ml/min/1,73m². Somit handelte es sich bei den Patienten maximal um Stadium G3b einer chronischen Nierenerkrankung nach KDIGO [70].

Die antihypertensive Medikation bestand pro Patient maximal aus vier verschiedenen Substanzklassen. 60% der Patienten nahmen Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, 44% Betablocker, 42% Diuretika, 30% Angiotensin-2-Rezeptorblocker und 24% Kalziumantagonisten ein. Alphablocker wurden von einem Probanden (1 %) eingenommen.

Die Auswertung der diabetischen Stoffwechsellage bei Patienten der Gruppe mit Diabetes mellitus Typ 2 ist Inhalt einer separaten Arbeit (von Frau Grotjohann).

3.2 Vitamin D Serumspiegel

Die Untersuchung der jahreszeitlichen Schwankungen des Vitamin D Serumspiegels war eine der Hauptanliegen dieser Arbeit.

Die 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel wurden mit zwei verschiedenen Assays quantifiziert. Ein direkter Vergleich der errechneten Konzentrationen erlaubte die Übereinstimmung der Werte abzuschätzen. Das Labor bestätigte eine hohe Korrelation der Messwerte von Radioimmunoassay (RIA) und CLIA (Diasorin).

Im nachfolgenden werden zur Vereinfachung und Vergleichbarkeit ausschließlich die mit dem Diasorin-Messsystem gewonnenen Werte zur Datenanalyse herangezogen. Es

lagen vollständige Werte von den Probanden und Messzeitpunkten vor. Als nächstes wurden die zuvor definierten Hypothesen der Arbeit mit den gemessenen Werten bearbeitet.

3.2.1 Ad Hypothese 1: Der Vitamin D Serumspiegel ist in einer Gruppe Patienten mit arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus/Adipositas niedriger als bei Patienten einer Gruppe mit arterieller Hypertonie ohne Diabetes mellitus, ohne Adipositas.

Nullhypothese:

a) Die Verteilung der Vitamin D Serumspiegel ist im Winter über die Kategorien mit/ohne Diabetes mellitus, Adipositas nicht unterschiedlich.

Signifikantes Ergebnis im zweiseitigen Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben, $p < 0,001$. Die Nullhypothese wird abgelehnt. Die Vitamin D Serumspiegel sind im Winter in den Gruppen mit/ohne Diabetes mellitus, Adipositas signifikant unterschiedlich.

b) Die Verteilung der Vitamin D Serumspiegel ist im Sommer über die Kategorien mit/ohne Diabetes mellitus identisch. Die Prüfung der Nullhypothese ergibt ein signifikantes Ergebnis im zweiseitigen Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben, $p < 0,001$. Die Nullhypothese wird abgelehnt. Die Vitamin D Serumspiegel sind im Sommer in den Gruppen mit/ohne Diabetes mellitus/Adipositas signifikant unterschiedlich.

Eine Übersicht über die gemessenen 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel in den Gruppen gibt die folgende Tabelle 3 wieder.

Gruppe	25-Hydroxycholecalciferol [ng/ml] Winter	25-Hydroxycholecalciferol [ng/ml] Sommer
mit Diabetes mellitus/ Adipositas	8,4 (IQR 5,4) N=44	16,3 (IQR 10,1) N=44
mit Normgewicht/ Präadipositas	13,1 (IQR 7,5) N=45	26,0 (IQR 10,8) N=45

Tabelle 3: 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel (Diasorin) der Gruppen im Winter und im Sommer. Angegeben sind der Median der Serumkonzentrationen und die Interquartilsabstände (IQR)

In der Gruppe mit Diabetes mellitus/Adipositas wurden die 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel im Median im Winter mit 8,4 ng/ml (IQR 5,4ng/ml) und im Sommer mit 16,3 ng/ml (IQR 10,1 ng/ml) gemessen.

In der Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas betrug der Vitamin D Serumspiegel im Median im Winter 13,1 ng/ml (IQR 7,5) und im Sommer 26,0 ng/ml (IQR 10,8ng/ml).

Betrachtet man die Gesamtgruppe, so lag der Median der mit dem CLIA Diasorin gemessenen 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel im Winter bei 11,1 ng/ml und im Sommer bei 21,7 ng/ml.

Nachfolgend erfolgte noch eine genauere Betrachtung der Vitamin D Serumspiegel hinsichtlich der Zuordnung zu den empfohlenen Grenzwerten (siehe Einleitung) [25, 36].

In der Gruppe mit Diabetes mellitus/Adipositas wurde im Sommer bei 4 Patienten (9%) der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel ≥ 30 ng/ml und damit im Bereich für eine ausreichende Vitamin D Versorgung gemessen. Im Bereich für einen Vitamin D Mangel mit ≤ 20 ng/ml (Diasorin) wurden 28 (64%) der Patienten im Sommer und 41 (93%) im Winter in dieser Gruppe gemessen (s. Abbildung 3).

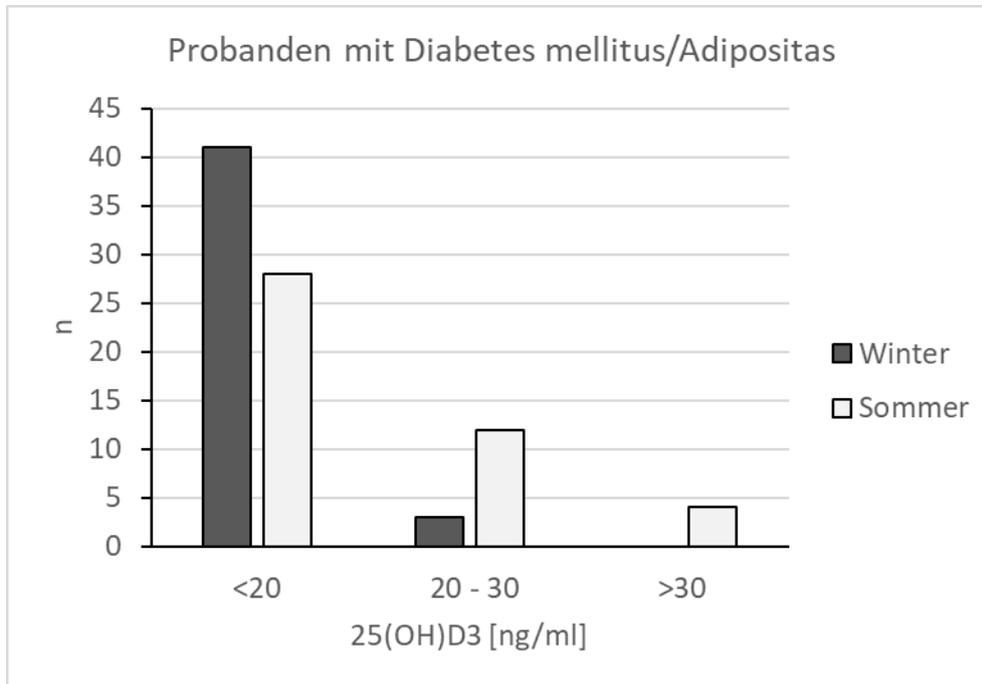


Abbildung 3: Verteilung der Vitamin D Serumspiegel (Detektion mittels Diasorin ELISA) in die Kategorien nicht ausreichende Versorgung (<20 ng/ml [33]), relative Unterversorgung (20 bis 30 ng/ml) sowie ausreichende Versorgung (>30 ng/ml). Die Werte wurden bei Patienten mit Diabetes mellitus/Adipositas (n= 44) aus Serumproben bestimmt, die in den Sommer- bzw. Wintermonaten gesammelt wurden.

In der Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas ohne Diabetes mellitus wurde im Sommer bei 13 Patienten (29%) der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel ≥ 30 ng/ml und damit im Bereich für eine ausreichende Vitamin D Versorgung gemessen. In dieser Gruppe lag der Anteil an Patienten mit Werten im Mangelbereich bei ≤ 20 ng/ml im Sommer bei 16 (36%) und stieg im Winter auf 39 (87%) an (s. Abbildung 4).

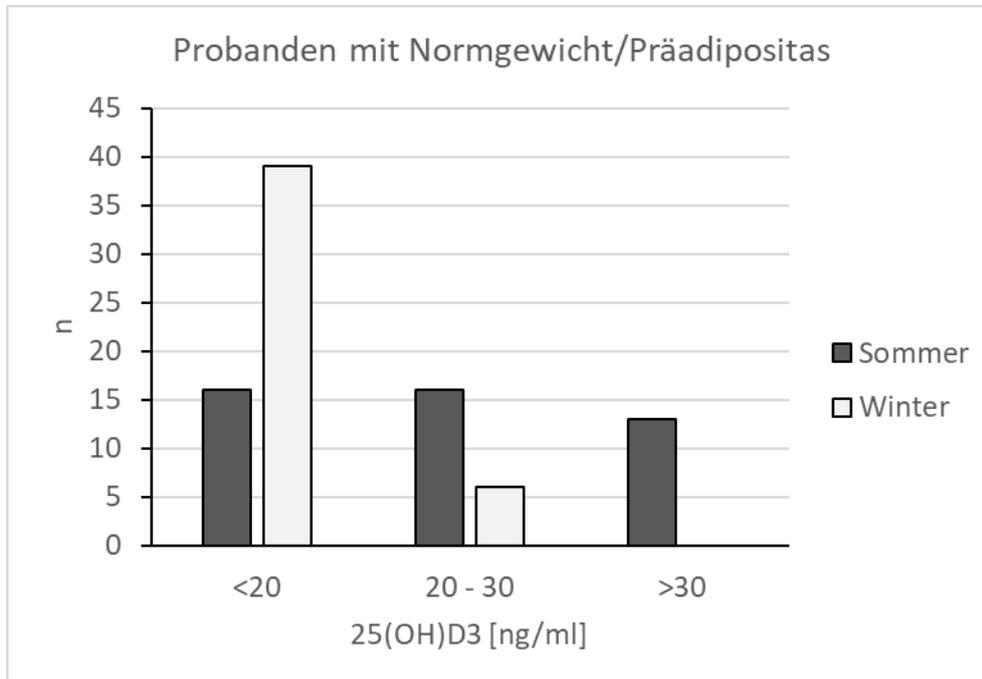


Abbildung 4: Verteilung der Vitamin D Serumspiegel (Detektion mittels Diasorin ELISA) in die Kategorien nicht ausreichende Versorgung (Endocrine Society, USA ; < 20 ng/ml [33]), relative Unterversorgung (20 bis 30 ng/ml) sowie ausreichende Versorgung (> 30 ng/ml). Die Werte wurden bei Patienten mit Normgewicht/Präadipositas ohne Diabetes mellitus ($n = 45$) aus Serumproben bestimmt, die in den Sommer- bzw. Wintermonaten gesammelt wurden.

3.2.2 Ad Hypothese 2: Der Vitamin D Serumspiegel steigt in den Sommermonaten im Vergleich zu den Wintermonaten in den beiden Gruppen (Normgewicht/Präadipositas versus Diabetes mellitus/Adipositas) unterschiedlich stark an.

Es wurde folgende Nullhypothese geprüft:

Die Verteilung der Differenzen der Vitamin D Serumspiegel Winter-Sommer über die Kategorien mit/ohne Diabetes mellitus/Adipositas ist nicht unterschiedlich. Die Überprüfung ergab ein signifikantes Ergebnis im zweiseitigen Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben: $p < 0,001$). Die Nullhypothese wird abgelehnt.

Es gibt einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit und ohne Diabetes mellitus/Adipositas in den Änderungen der Vitamin D Serumspiegel zwischen Winter und Sommer.

Es wurden deutliche Unterschiede der Vitamin D Messwerte in den Gruppen zu den Messzeitpunkten festgestellt. Die Auswertung der saisonalen Unterschiede ist in der Abbildung 5 graphisch dargestellt, so dass die Auswertung verbildlicht ist.

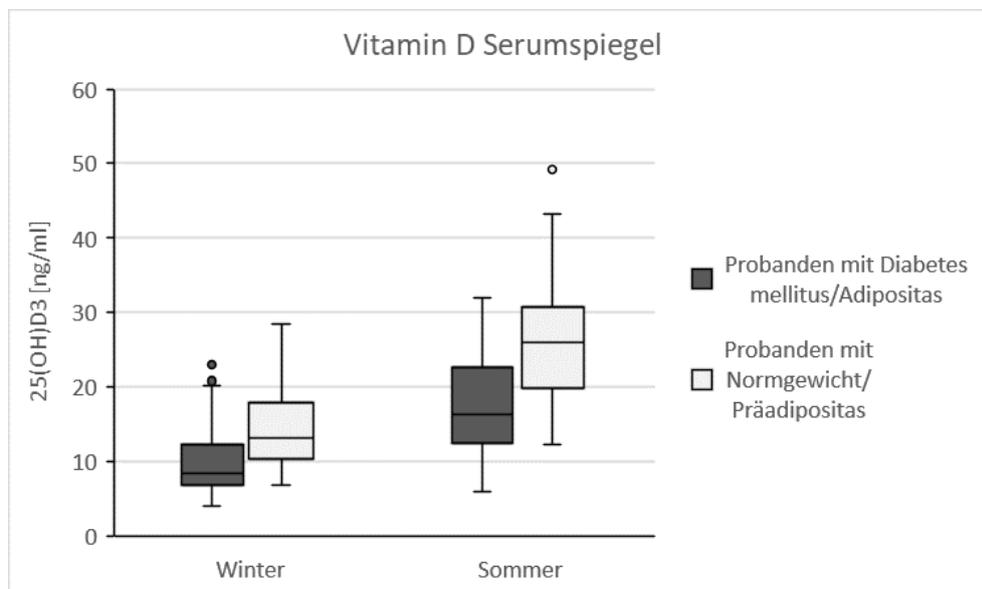


Abbildung 5: Vergleich der Änderungen der Vitamin D Serumspiegel in den Jahreszeiten Sommer versus Winter in den beiden Gruppen mit Normgewicht/Präadipositas versus Diabetes mellitus/Adipositas. Sämtliche Werte entstammen der Bestimmung mittels Diasorin ELISA. Boxplot: unterer Teilstrich= Minimum, oberer Teilstrich= Maximum, Kasten= erstes bis drittes Quartil, -=Median, Ausreißer-Punkte.

Im Winter lagen die Vitamin D Werte der Patienten ausschließlich unterhalb 30 ng/ml.

3.3 Ambulante Langzeitblutdruckmessung

In der Studie wurden die Blutdruckwerte unter der laufenden Medikation erhoben.

3.3.1 Ad Hypothese 3: Der ambulante 24h-Blutdruck ist in den Wintermonaten höher als in den Sommermonaten bei den untersuchten Gruppen von Patienten mit Normgewicht/Präadipositas und mit Diabetes mellitus/Adipositas.

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war die vergleichende Untersuchung der Blutdruckwerte im Sommer und im Winter. Als Messmethode zur Bestimmung des Blutdrucks erfolgten wiederholte automatisierte 24h Messungen in den Winter- und Sommermonaten. Diese Messungen lassen eine Unterscheidung in Gesamtblutdruck systolisch und diastolisch sowie in Blutdruck systolisch und diastolisch am Tag sowie in der Nacht zu. Die Blutdruckwerte im Winter wurden für jeden Patienten mit denen im Sommer verglichen. In einem ersten Schritt wurden zur Untersuchung der Hypothese 3 die Gesamtblutdruckwerte im Winter und im Sommer für die beiden Gruppen getrennt betrachtet und statistisch ausgewertet. Mit dem Wilcoxon-Paardifferenz-Test wurde die oben genannte These geprüft.

Innerhalb der Studiengruppen gab es jeweils keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gesamtblutdruckwerten im Sommer und im Winter (s. Abbildung 6). In der Betrachtung der Gruppe mit Diabetes mellitus/Adipositas zeigten sich weder signifikante Unterschiede für den systolischen Blutdruck ($n=44$; $p=0,285$) noch für den diastolischen Blutdruck ($p=0,721$). Die entsprechende Statistik für die Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas ohne Diabetes mellitus ergab für den systolischen Blutdruck ($n=45$; $p=0,082$) und den diastolischen Blutdruck ($p=0,298$) ebenso keine Signifikanzen.

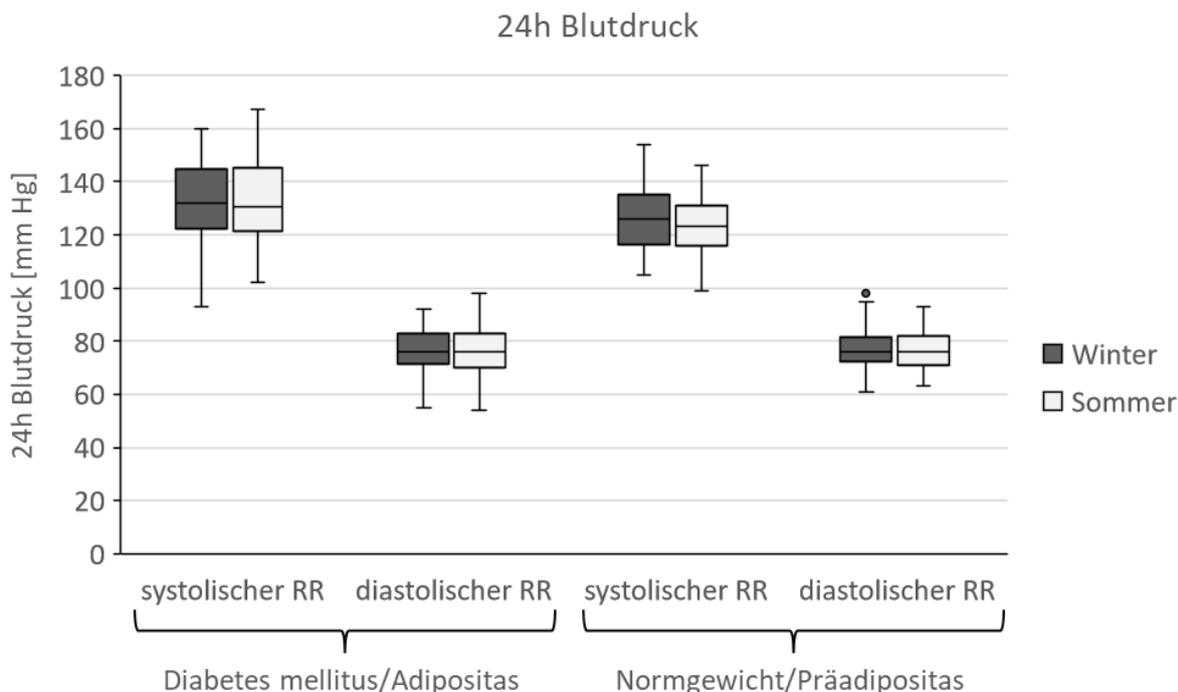


Abbildung 6: systolischer und diastolischer Langzeitblutdruck. Vergleich Winter- und Sommermessung in den Gruppen mit Diabetes mellitus/Adipositas und mit Normgewicht/Präadipositas ohne Diabetes mellitus. Abkürzungen: Blutdruck, RR.

Boxplot: unterer Teilstrich= Minimum, oberer Teilstrich= Maximum, Kasten= erstes bis drittes Quartil, -=Median, Ausreißer-Punkte.

Innerhalb der Studiengruppen gab es jeweils keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Tages-Blutdruck im Sommer und im Winter. Mit dem Wilcoxon-Paardifferenz-Test ergaben sich für die Gruppe mit Diabetes mellitus/Adipositas für den systolischen Blutdruck (n=44) ein p von 0,494 und für den diastolischen Blutdruck ein p von 0,861. Für die Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas ohne Diabetes mellitus (n=45) ergaben sich ein p von 0,125 für den systolischen Blutdruck und ein p von 0,440 für den diastolischen Blutdruck.

Ebenso ergab sich innerhalb der Studiengruppen jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen dem Nacht-Blutdruck im Sommer und im Winter. Mit dem Wilcoxon-Paardifferenz-Test ergaben sich für die Gruppe mit Diabetes mellitus/Adipositas (n=44) für den systolischen Blutdruck ein p von 0,220 und für den diastolischen Blutdruck ein p von 0,557. Für die Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas ohne Diabetes mellitus (n=45) ergaben sich ein p von 0,205 für den systolischen Blutdruck und ein p von 0,753 für den diastolischen Blutdruck.

Ein signifikanter Unterschied der Blutdruckeinstellung ist in den Jahreszeiten nicht erkennbar.

3.3.2 Ad Hypothese 4: Die Höhe des systolischen 24h-Blutdrucks korreliert in beiden Gruppen invers mit den Vitamin D Serumspiegeln.

Hauptziel der Arbeit war, den Zusammenhang zwischen Vitamin D Serumspiegeln und den Blutdruckwerten zu untersuchen. Es wurde zweiseitig getestet.

Innerhalb der Gruppen mit und ohne Diabetes mellitus/Adipositas gab es keine signifikante Korrelation zwischen Vitamin D Serumspiegel (Diasorin) und dem systolischen Tages-Blutdruck im Winter (s. Tabelle 4).

Gruppe	Pearson-Korrelation (p-Wert)	Spearman-Korrelation (p-Wert)
mit Diabetes mellitus/ Adipositas	0,10 (0,51)	0,13 (0,41)
mit Normgewicht/ Präadipositas	-0,09 (0,56)	-0,33 (0,83)

Tabelle 4: Überblick über die verschiedenen Korrelationen mit p-Werten, Vitamin D (Diasorin)/systolischer Tagesblutdruck im Winter.

Ebenso gab es innerhalb der Gruppen keine signifikante Korrelation zwischen Vitamin D (Diasorin) und dem systolischen Tages-Blutdruck im Sommer (s. Tabelle 5).

Gruppe	Pearson-Korrelation (p-Wert)	Spearman-Korrelation (p-Wert)
mit Diabetes mellitus/ Adipositas	0,07 (0,65)	0,05 (0,73)
mit Normgewicht/ Präadipositas	0,13 (0,39)	0,17 (0,24)

Tabelle 5: Überblick über die verschiedenen Korrelationen mit p-Werten, Vitamin D (Diasorin)/systolischer Tagesblutdruck im Sommer.

Die fehlende Korrelation zwischen Vitamin D Serumspiegeln und dem systolischen Tages-Blutdruck im Sommer in der Gruppe mit Diabetes mellitus/Adipositas ist in Abbildung 7 dargestellt

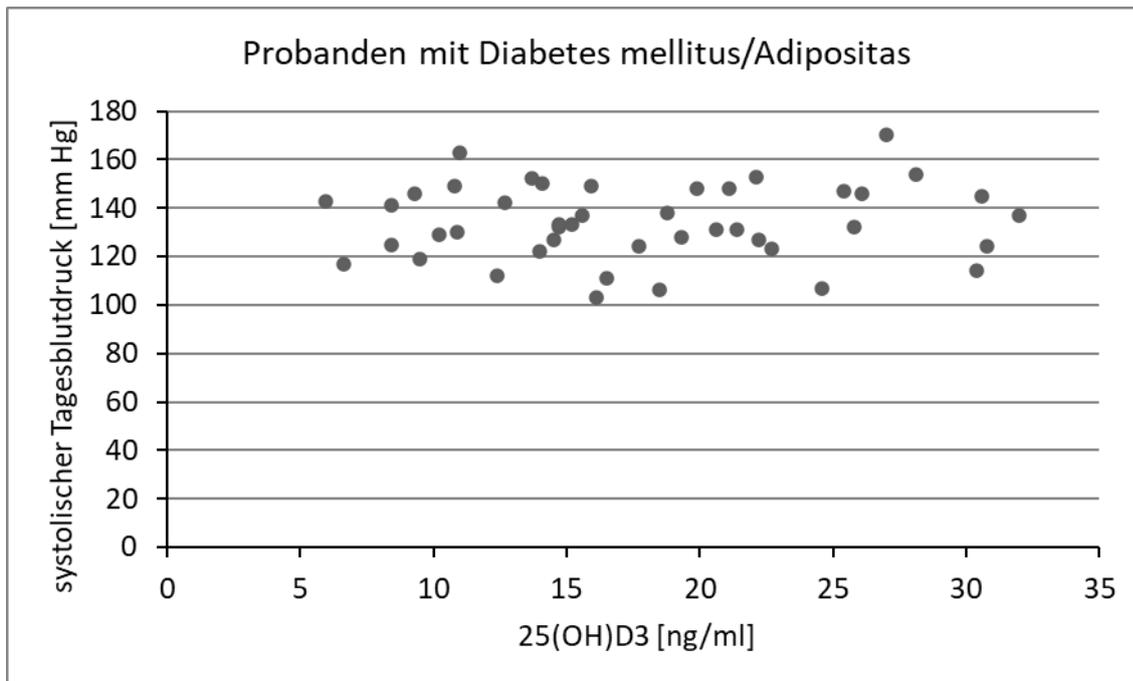


Abbildung 7: Korrelation Vitamin D (Diasorin) und systolischer Tagesblutdruck in der Gruppe mit Diabetes mellitus/Adipositas im Sommer.

Der systolische Tagesblutdruck in der 24h Blutdruckmessung zeigte auch in der Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas keine Korrelation zu den Vitamin D Serumspiegeln, in Abbildung 8 für den Sommer dargestellt.

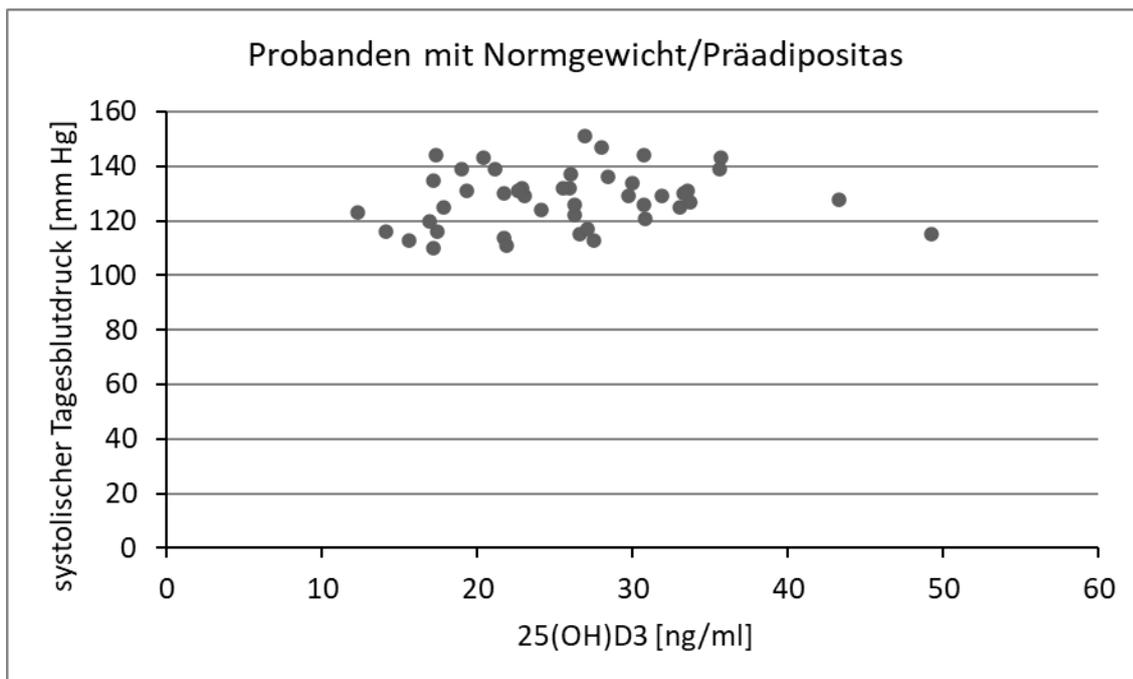


Abbildung 8: Korrelation Vitamin D Serumspiegel (Diasorin) und systolischer Tagesblutdruck In der Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas im Sommer.

3.3.3 Ad Hypothese 5: Die nächtlichen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte korrelieren invers mit den Vitamin D Serumspiegeln der Probanden in beiden Kohorten im Sommer.

Die Überprüfungen mit den zweiseitigen Tests nach Spearman und nach Pearson ergaben keine signifikante Korrelation zwischen 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegeln und nächtlichen systolischen Blutdruckwerten (s. Tabelle 6) und diastolischen Blutdruckwerten im Sommer.

Gruppe	Pearson-Korrelation (p-Wert)	Spearman-Korrelation (p-Wert)
mit Diabetes mellitus/ Adipositas	0,11 (0,49)	0,06 (0,70)
mit Normgewicht/ Präadipositas	-0,22 (0,15)	-0,23 (0,13)

Tabelle 6: Überblick über die verschiedenen Korrelationen mit p-Werten, Vitamin D (Diasorin)/systolische Nachtblutdruckwerte im Sommer.

Für den diastolischen Nachtblutdruck im Sommer wurden folgende Werte berechnet (s. Tabelle 7):

Gruppe	Pearson-Korrelation (p-Wert)	Spearman-Korrelation (p-Wert)
mit Diabetes mellitus/ Adipositas	0,06 (0,67)	-0,02 (0,89)
mit Normgewicht/ Präadipositas	-0,25 (0,09)	-0,22 (0,13)

Tabelle 7: Überblick über die verschiedenen Korrelationen mit p-Werten, Vitamin D (Diasorin)/diastolische Nachtblutdruckwerte im Sommer.

Die als normal eingestuft Referenzwerte der ABPM für den nächtlichen Blutdruck betragen systolisch <120 mm Hg und diastolisch <75 mm Hg [2].

In der Abbildung 9 ist verbildlicht, dass es in der Gruppe mit Diabetes mellitus/Adipositas keine signifikante Korrelation zwischen Vitamin D Serumspiegeln und diastolischen Nacht-Blutdruckwerten im Sommer gab.

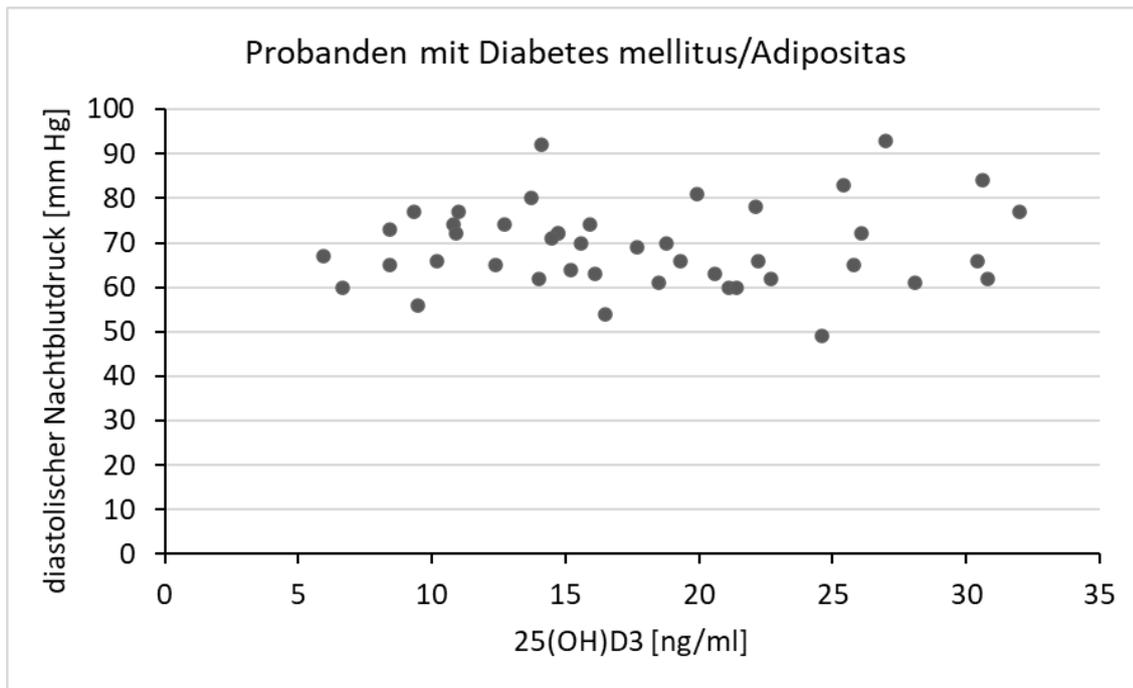


Abbildung 9: Korrelation Vitamin D Serumspiegel (Diasorin) und diastolischer Nachtblutdruck Gruppe mit Diabetes mellitus/Adipositas im Sommer.

Für die Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas ergab sich ebenfalls keine Korrelation zwischen Vitamin D Serumspiegeln und diastolischen Nacht-Blutdruckwerten im Sommer (s. Abbildung 10).

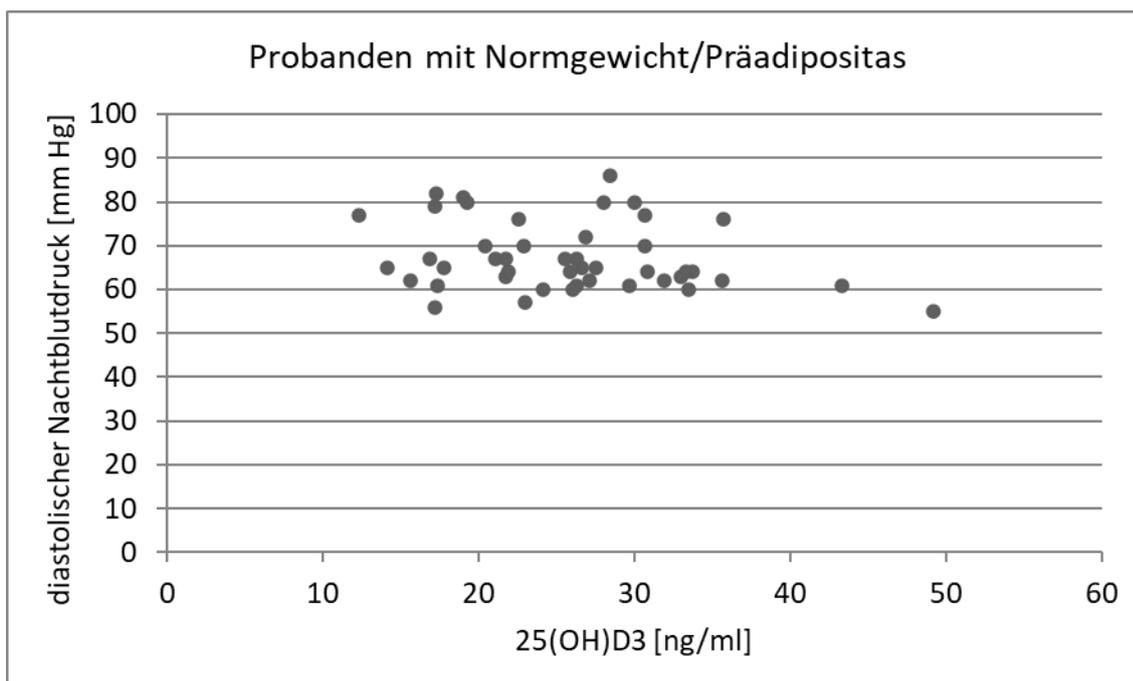


Abbildung 10: Korrelation Vitamin D Serumspiegel (Diasorin) und diastolischer Nachtblutdruck in der Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas ohne Diabetes mellitus im Sommer.

3.3.4 Ad Hypothese 6: Die nächtliche Blutdruckabsenkung der Systole in der 24h-Messung im Sommer korreliert in beiden Kohorten mit den Vitamin D Serumspiegeln.

In der Einleitung ist ausgeführt worden, dass eine getrennte Betrachtung des *dipping*-Verhaltens des systolischen Blutdrucks sinnvoll ist, da bei einem starken nächtlichen Abfall des Blutdrucks die kardiovaskuläre Prognose besser ist als bei einem geringgradigen Abfall des Blutdrucks [71]. Daher wird nachfolgend statistisch ausgewertet, ob das nächtliche systolische *dipping* des Blutdrucks mit den Absolutwerten der Vitamin D Serumkonzentration korreliert. Der Quotient aus dem mittleren systolischen Nacht- und Tagesblutdruck wurde errechnet. Hierbei erfolgte die Einteilung nach Fagard et al. [20]. Mit zweiseitigen Korrelationstests wurde der Zusammenhang zwischen dem *dipping*-Quotienten der Systole im Sommer und den Vitamin D Serumspiegeln geprüft.

Dabei ergaben sich folgende Werte (s. Tabelle 8):

Gruppe	Pearson-Korrelation (p-Wert)	Spearman-Korrelation (p-Wert)
mit Diabetes mellitus/ Adipositas	0,05 (0,75)	0,07 (0,63)
mit Normgewicht/ Präadipositas	-0,42 (0,004)	-0,37 (0,011)

Tabelle 8: Überblick zu errechneten Korrelationen der Vitamin D Serumspiegel (Diasorin) mit dem systolischen Blutdruck Nacht/Tag als *dipping*-Quotient mit p-Werten im Sommer.

Für die Gruppe mit Diabetes mellitus/Adipositas ergab sich keine signifikante Korrelation des systolischen *dipping*-Verhaltens mit den Vitamin D Serumspiegeln (s. Abbildung 11).

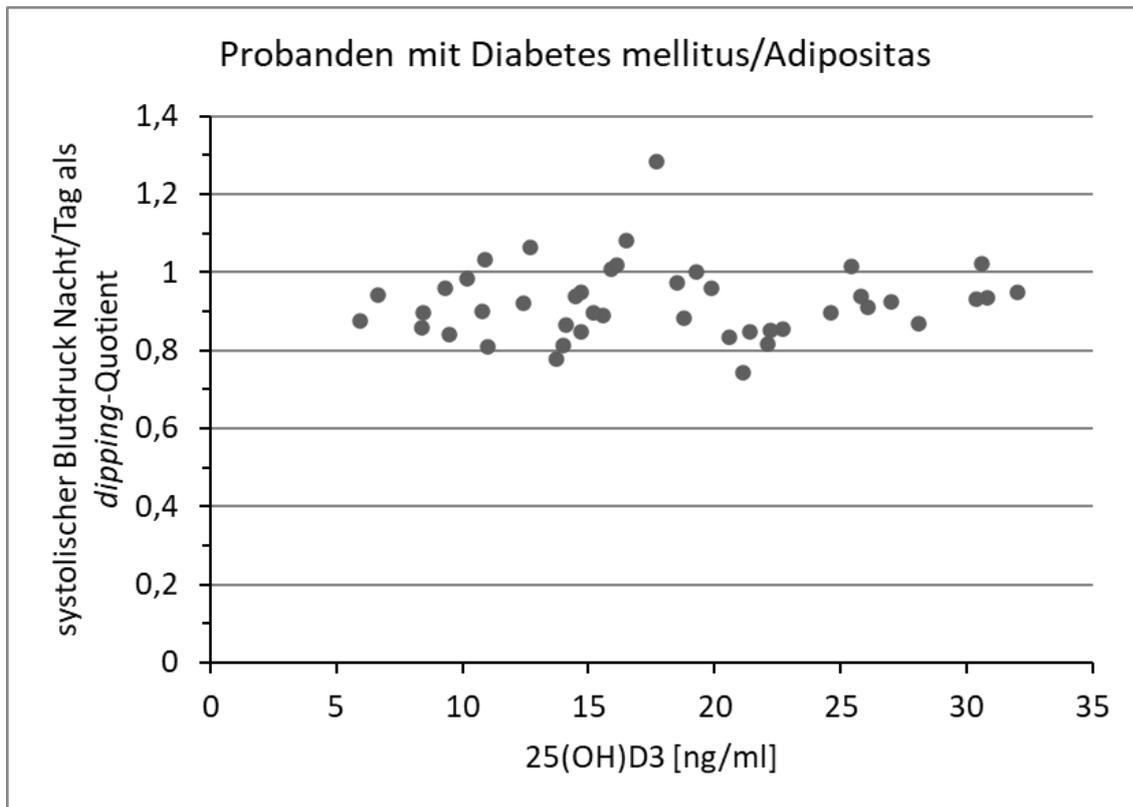


Abbildung 11: Korrelation Vitamin D Serumspiegel und systolischen Blutdruck Nacht/Tag als *dipping*-Quotient im Sommer. Gruppe der Patienten mit Diabetes mellitus/Adipositas.

Je kleiner der *dipping*-Quotient, umso ausgeprägter ist die Nachtsenke des Blutdrucks. Der Wert des Quotienten zwischen Nacht- und Tagesblutdruck beträgt für *dipper* $0.8 < \text{ratio} \leq 0.9$ [20].

Für die Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas ohne Diabetes mellitus ergab sich für den *dipping*-Quotienten der Systole (systolischer Nacht-Blutdruck/systolischer Tag-Blutdruck) im Sommer eine signifikant negative zweiseitige Korrelation zu den 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegeln [Pearson-Korrelation $-0,42$ ($p=0,004$)], (s. Abbildung 12). Probanden dieser Gruppe mit höherem Vitamin D Serumspiegel hatten eine ausgeprägtere Nachtsenke des systolischen Blutdrucks.

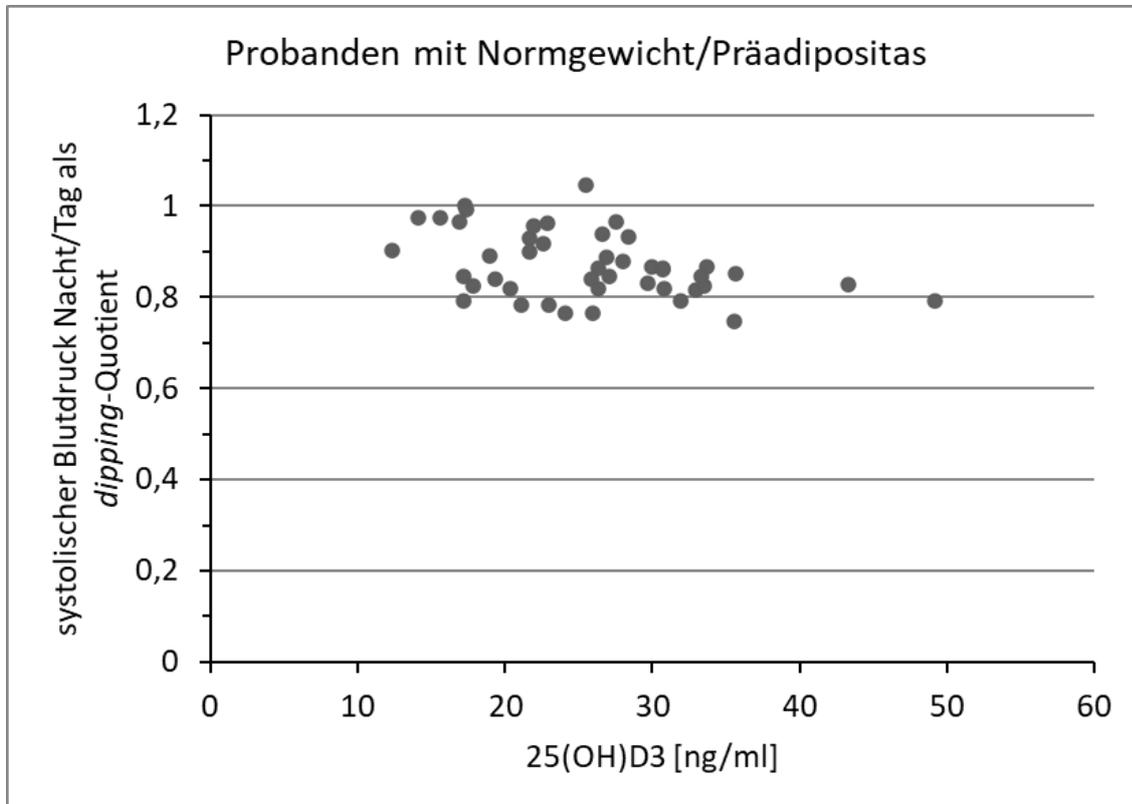


Abbildung 12: Korrelation Vitamin D Serumspiegel und systolischen Blutdruck Nacht/Tag als *dipping*-Quotient im Sommer. Gruppe der Patienten mit Normgewicht/Präadipositas.

Korrelation ist aber kein Beweis für Kausalität. Der statistische Test kann auch falsch positiv sein.

4 DISKUSSION

Es gibt eine große Zahl an Einflussfaktoren für die Höhe des individuellen Blutdrucks, die von psychischem Stress hin zu hormonellen Regulationsstörungen bis hin zu Schlafstörungen reichen. In der vorliegenden Arbeit wurde eine Beobachtungsstudie durchgeführt, die sich dezidiert mit Patienten beschäftigt, bei denen eine arterielle Hypertonie vorliegt und die allesamt medikamentös eingestellt sind. Im ambulanten Behandlungssetting wurden diese Patienten zudem in zwei Gruppen eingeteilt, zum einen solche Patienten ohne Diabetes mellitus und solche mit Diabetes mellitus sowie Adipositas. In den beiden Gruppen sollten wiederholte ambulante 24h Blutdruckmessungen erfolgen, die jeweils in den Sommer- und Wintermonaten wiederholt wurden. Eine Änderung der Blutdruckmedikation führte zum Ausschluss aus der Beobachtungsstudie (bei 6 Probanden), ebenso eine deutliche Änderung des Körpergewichtes (bei 4 Probanden). Unter diesen Voraussetzungen sollten die Einflussfaktoren minimiert werden, da ein intraindividueller Vergleich der Blutdruckwerte zu den verschiedenen Jahreszeiten errechnet wurde.

4.1 Vitamin D Serumspiegel

Um die Versorgung der Studienteilnehmer mit Vitamin D bestimmen zu können wurden zwei unterschiedliche Messmethoden der 25-Hydroxycholecalciferol-Quantifizierung eingesetzt. Eine exzellente Korrelation der beiden Testsysteme lag vor. Die Absolutwerte differierten um ca. 4%. Eine ausführliche Diskussion zu dieser Testanalytik ist in der begleitenden Promotionsarbeit von Frau Grotjohann (Titel: „Einfluss von saisonalen Vitamin D Schwankungen auf die Blutzuckereinstellung, die Proteinurie und metabolische Faktoren bei Bluthochdruck“) zu entnehmen.

Grundsätzlich stellt die Standardisierung der Vitamin D Messmethode eine Voraussetzung sine qua non dar, um Studien vergleichbar zu gestalten und dann auch die Analytik sinnvoll bei der Versorgung der Patienten umsetzen zu können. Die vorliegenden Ergebnisse mit den beiden Testsystemen belegen eine sehr gute Übereinstimmung der Messergebnisse. Schon in der 2. Internationalen Konferenz über Kontroversen in Vitamin D wurde zur 25(OH)D-Analytik eine Standardisierung vorgeschlagen [42].

4.1.1 Ad Hypothese 1: Der Vitamin D Serumspiegel ist in einer Gruppe Patienten mit arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus/Adipositas niedriger als bei Patienten einer Gruppe mit arterieller Hypertonie ohne Diabetes mellitus, ohne Adipositas.

In der Gruppe mit Diabetes mellitus/Adipositas wurden die 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel im Median im Winter mit 8,4 ng/ml (IQR 5,4 ng/ml) und im Sommer mit 16,3 ng/ml (IQR 10,1 ng/ml) gemessen.

In der Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas ohne Diabetes mellitus betrug der Median im Winter 13,1 ng/ml (IQR 7,5) und im Sommer 26,0 ng/ml (IQR 10,8ng/ml).

Es liegt somit ein hochsignifikanter Unterschied für die gemessenen Vitamin D Serumspiegel sowohl im Sommer als auch im Winter zwischen den Gruppen vor (im zweiseitigen Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben: $p < 0,001$).

Die Ergebnisse der vorliegenden Beobachtungsstudie weisen auf eine Unterversorgung mit Vitamin D in der Mehrzahl der Patienten mit Bluthochdruck hin. In der Gruppe mit Diabetes mellitus/Adipositas lagen 41 (93%) der Vitamin D Serumspiegel im Winter im Bereich für einen Vitamin D Mangel (≤ 20 ng/ml). Auch 39 (87%) der Patienten mit Normgewicht/Präadipositas wiesen im Winter Werte in diesem Mangelbereich auf. Im Sommer wurden im Bereich für einen Vitamin D Mangel mit ≤ 20 ng/ml (Diasorin) 28 (64%) der Patienten in der Gruppe mit Diabetes mellitus/Adipositas und 16 (36%) der Patienten in der Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas gemessen. Die Ergebnisse mit einer Gesamtzahl von 89 Probanden sind sicherlich nicht repräsentativ für die gesamte Bevölkerung, jedoch weisen eine Reihe von nationalen und internationalen Studien darauf hin, dass sich die Versorgung der Bevölkerung in unseren Breitengraden in diesem Bereich bewegen:

Nach Daten des RKI liegen in Deutschland ca. 56% der Vitamin D Serumspiegel bei Erwachsenen mit ≤ 20 ng/ml im Bereich für einen Vitamin D Mangel (www.rki.de).

Rabenberg et al. werteten die erste Welle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) aus [3]. Einige Teilnehmer nahmen eine Supplementierung mit Vitamin D ein. In der Gruppe der 45- bis 64-jährigen, die unserer Studienpopulation entspricht, betrug der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel im Mittel 44,6 nmol/l (17,8 ng/ml) und lag damit höher als in unserer Studie. Der gemittelte Wert von Frauen und Männern im Sommer betrug 60,3 nmol/l (24,1 ng/ml). Im Winter maß er 33,3 nmol/l (13,3 ng/ml). Diese Versorgung stimmt mit den Ergebnissen unserer Studie überein. Die Vitamin D Serumkonzentration der Patienten mit Normgewicht/Präadipositas ohne Diabetes mellitus lag höher, die der mit Diabetes mellitus/Adipositas niedriger. Er maß in einer Gruppe mit einem BMI > 30 kg/m² einen 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel von im Mittel 38,9 nmol/l (15,6 ng/ml). Die Werte unserer Gruppe mit Diabetes mellitus lagen niedriger. Das könnte an der Supplementierung gelegen haben. Im Rahmen des von der Europäischen Kommission geförderten Projekts *Food-based solutions for optimal vitamin D nutrition and health through the life cycle* (ODIN) wurden die Messungen von 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegeln von drei deutschen Gesundheitserhebungen, die zwischen 1998 und 2011 durchgeführt wurden, retrospektiv standardisiert. Dennoch hatten auch nach der Standardisierung ~ 15% der Erwachsenen und 12,5% der Kinder Serum-25 (OH) D-Spiegel < 30 nmol/l (< 12 ng/ml) [72]. Damit ist der Anteil von Menschen mit einem ausgeprägten Vitamin D Mangel selbst in jungem Alter erheblich.

Auf der anderen Seite wurde in der Untersuchung von Kramer et al. [73] an über 99.000 Menschen aus Norddeutschland nur in 15 - 20% der Teilnehmer Vitamin D Serumspiegel im optimalen Bereich ≥ 75 nmol/l (≥ 30 ng/ml) detektiert. Kramer et al. benutzten ebenso die Messmethode von Diasorin, so dass diese Werte unmittelbar vergleichbar sind. In dieser retrospektiven Auswertung lag der monatliche Mittelwert der 25-Hydroxy-Vitamin D Serumspiegel in allen Altersgruppen unterhalb des optimalen Bereichs von 75 nmol/l (≥ 30 ng/ml). Dieses Ergebnis gilt für Jahre 2008 bis

2011. Hierbei handelte es sich bei 9,3% um Proben aus dem stationären und bei 90,7% um Proben aus dem ambulanten Bereich. Es wurden keine klinischen Daten erhoben.

In der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie Magdeburg wurde bei stationär aufgenommenen Patienten eine 25(OH)D₃-Messung seit 2009 durchgeführt [55]. Hier konnten 17,4% der Messwerte im optimalen Bereich (≥ 30 ng/ml) erfasst werden. Teilweise wurde von den Patienten Vitamin D supplementiert. Von unseren Patienten lagen weniger in dem optimalen Bereich. In unserer Studie wurden 64% der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel im Sommer in der Gruppe mit Diabetes mellitus/Adipositas < 20 ng/ml und somit im Bereich für einen Vitamin D Mangel detektiert. Zum Vergleich maßen Vlotides et al. [55] bei den stationär behandelten Patienten 58,7% in diesem Wertebereich.

Somit stimmen die gemessenen Werte unserer Teilnehmer mit den Werten in der Literatur sehr gut überein und eine Änderung der Versorgung hat sich nicht ergeben. Eine besonders ausgeprägte Mangelsituation liegt insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus/Adipositas vor. Die Vitamin D Serumspiegel der Probanden unserer Studie mit Diabetes mellitus/Adipositas waren signifikant niedriger als die der Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas mit Bluthochdruck. In der vorliegenden Studie wurden die 25-Hydroxycholecalciferol-Serumwerte im Bereich für einen Vitamin D Mangel mit ≤ 20 ng/ml (Diasorin) bei 28 (64%) der Patientengruppe mit Diabetes mellitus/Adipositas im Sommer gemessen, in der Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas nur 16 (36%). Zum Vergleich bestand bei über 10% der Untersuchten von Kramer et al. [73] selbst in den Sommermonaten ein deutlicher Vitamin D Mangel mit $< 27,5$ nmol/l (≈ 11 ng/ml).

Ein Zusammenhang von hohem BMI und niedrigem Vitamin D Serumspiegel wurde in der Literatur bereits mehrfach beschrieben [56, 74, 75]. Das stimmt mit unseren Ergebnissen überein.

Im Sommer waren bei unseren Patienten mit Diabetes mellitus/Adipositas nur 9% der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel im ausreichenden Versorgungs-Bereich ≥ 75 nmol/l (≥ 30 ng/ml). Das bedeutet, dass sich die Mehrzahl der Probanden mit Diabetes mellitus im Sommer nicht ausreichend mit Vitamin D versorgen konnten.

Die Ursachen für Vitamin-D-Mangel bei Adipositas sind multifaktoriell [56]. Dazu zählen eine unzureichende Sonneneinstrahlung der Haut, eine Abnahme der Synthese von Vitamin D durch die Haut, eine Verringerung der Bioverfügbarkeit von Vitamin D in Bezug auf die Sequestrierung (Speicherung) dieses fettlöslichen Vitamins im Fettgewebe, das bei Adipositas im Übermaß vorhanden ist. Der Vitamin D Mangel könnte mit einer unzureichenden Vitamin D Aufnahme durch Nahrung und Nahrungsergänzungsmittel trotz insgesamt hoher Kalorienzufuhr zusammenhängen [56]. Darüber hinaus kann eine Abnahme der Leberproduktion von 25-Hydroxy-Vitamin D aufgrund von Lebersteatose ebenfalls eingreifen. Eine amerikanische Studie wies eine inverse Korrelation von BMI und Vitamin D Serumspiegel nach. Mit Zunahme des BMI um 1 kg/m² nahm der Vitamin D Serumspiegel um 1,3 nmol/l ab [76].

Als mögliche Erklärung gibt es Hinweise auf Assoziationen von Vitamin D Rezeptor und Megalin (LRP2; LDL-Rezeptor-verwandtes Protein-2) Genpolymorphismen mit zentraler Adipositas [77]. Weiterhin ist bei übergewichtigen Probanden ein Hyperparathyreoidismus häufig, und obwohl diese Anomalie sekundär durch den Vitamin-D-Mangel bestehen kann, wurde eine unabhängige Assoziation von Vitamin D zwischen Parathormon und Adipositas berichtet [56]. Weiterhin wird berichtet, dass Vitamin D zahlreiche Stoffwechsel-Prozesse im Fettgewebe reguliert, nicht nur die Adipokin- und entzündungshemmende Zytokinproduktion über die Regulation der Genexpression, sondern auch Gene, die an der antioxidativen Abwehr, der Differenzierung von Adipozyten und der Apoptose beteiligt sind. So stört Vitamin D Mangel diese Stoffwechselprozesse, die Lipidspeicherung, die Adipogenese, die Thermogenese, die Regulierung von Entzündungen und das Gleichgewicht von oxidativem Stress [78].

4.1.2 Ad Hypothese 2: Der Vitamin D Serumspiegel steigt in den Sommermonaten im Vergleich zu den Wintermonaten in den beiden Gruppen (Normgewicht/Präadipositas versus Diabetes mellitus/Adipositas) unterschiedlich stark an.

Unsere Ergebnisse weisen einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit und ohne Diabetes mellitus/Adipositas in den Änderungen der Vitamin D Serumspiegel zwischen Winter und Sommer nach.

Unsere Studie ist von den Teilnehmerzahlen mit 89 Patienten nur klein, hat jedoch den Vorteil intraindividuelle Verläufe zu beinhalten und die natürliche Variation der Vitamin D Serumspiegel zu erfassen, die aufgrund der jahreszeitlichen Unterschiede eintreten. In der vorliegenden Studie wurde kein Vitamin D supplementiert. Jahreszeitabhängig wurden deutlich unterschiedliche 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel gemessen. Einen ausgeglichenen Serumspiegel von Vitamin D ≥ 30 ng/ml (≥ 75 nmol/l) erreichten im Sommer in der Gruppe mit Diabetes mellitus/Adipositas nur 4 Patienten (9%), im Vergleich zu 13 Patienten (29%) der Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas.

Zum Vergleich wurde in Norddeutschland in ca. 80% eine nicht optimale Vitamin D Versorgung mit einem 25-Hydroxy-Vitamin D Serumspiegel unterhalb von 75 nmol/l (≥ 30 ng/ml) festgestellt. Selbst in den Sommermonaten bestand bei über 10% der Untersuchten ein schwerer Vitamin D Mangel mit $< 27,5$ nmol/l (< 11 ng/ml) [73]. Im Winter stellten Kramer et al. bei über 30% der Patienten einen deutlichen Vitamin D Mangel fest ($< 27,5$ nmol/l, $\cong 11$ ng/ml).

4.2 Ambulante Langzeitblutdruckmessung

4.2.1 Ad Hypothese 3: Der ambulante 24h-Blutdruck ist in den Wintermonaten höher als in den Sommermonaten bei den untersuchten Gruppen von Patienten mit Normgewicht/Präadipositas und mit Diabetes mellitus/Adipositas.

Die vorliegende Studie bietet den Vorteil, dass die ambulante Langzeitblutdruckmessung über 24 Stunden bei allen Patienten wiederholt in den Jahreszeiten Sommer und Winter durchgeführt wurde. In die Beobachtungs-Studie wurden nur Probanden mit bekannter medikamentös therapierter arterieller Hypertonie eingeschlossen.

Die Blutdruckwerte im Winter wurden für jeden Patienten mit denen im Sommer verglichen. Die statistischen Tests ergaben innerhalb der Gruppen ohne und mit Diabetes mellitus/Adipositas jeweils keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Gesamt-Blutdruck im Sommer und im Winter. Das gilt für den systolischen und den diastolischen Blutdruck.

Auch für die systolischen und diastolischen Tages- und Nacht-Blutdruck-Werte gab es jeweils keinen signifikanten Unterschied zwischen Sommer und Winter innerhalb der Studiengruppen.

Probanden mit starken individuellen Gewichtsschwankungen über 5 kg wurden nicht ausgewertet, um möglichst eine Beeinflussung der Blutdruckwerte auszuschließen.

Den Probanden der Studie wurden am häufigsten Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer verordnet. Zwischen den ausgewerteten 24h-Blutdruckmessungen erfolgte keine Medikationsanpassung.

Es gibt Berichte in der Literatur, dass die Blutdruckwerte im Winter im Durchschnitt ca. 5mm Hg höher als im Sommer liegen [17, 63].

In einer Querschnittsstudie aus Spanien [79] wurden 237 über 64-jährige Probanden im Winter untersucht. Niereninsuffiziente waren ausgeschlossen. Es wurden nur 3 Blutdruckmessungen vorgenommen. Es wurde eine signifikante negative Korrelation zwischen 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegeln und Blutdruck festgestellt. Als Grenzwert für ein Defizit wurde 25,2 ng/ml (62,5 nmol/l) angenommen.

Die epidemiologischen Daten der Hypertonieprävalenz deuten auf einen möglichen Einfluss des Vitamin D hin [64].

In Schottland wurde in der großen Kohortenanalyse *Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC)* [80] der saisonale Einfluss von Vitamin D auf den Blutdruck untersucht. Die Autoren fanden bei niedrigem Vitamin D Versorgungsstatus keinen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Mortalität. Die Daten wurden statistisch angepasst für systolische Blutdruckwerte, Rauchen etc. Der Mittelwert für 25(OH)D3 lag bei 36,4 nmol/l ($\pm 14,4$ ng/ml), also genauso wie in unserer Gruppe mit Diabetes mellitus. Der höchste Wert wurde im Sommer mit 58,6 nmol/l ($\pm 23,6$ ng/ml) detektiert. Das heißt, hier lag eine insuffiziente Vitamin D Versorgung bzw. ein Vitamin D Mangel bei fast allen Untersuchten vor. Möglicherweise konnte kein statistischer Unterschied festgestellt werden, da keine Vergleichsgruppe mit Serumwerten ausreichender Vitamin D Versorgung existierte.

Abbasi et al. kommen zu dem Schluss, dass bei Patienten mit Bluthochdruck eine erhebliche Heterogenität des kardiovaskulären Risikos bestehe [81]. Sie fanden bei

insulinresistenten Patienten das höchste kardiovaskuläre Risiko und die niedrigsten Vitamin D Serumspiegel.

4.2.2 Ad Hypothese 4: Die Höhe des systolischen 24h-Blutdrucks korreliert in beiden Gruppen invers mit den Vitamin D Serumspiegeln.

Eine zentrale Hypothese bestand darin, dass es aufgrund von Änderung der Vitamin D Versorgung zu Änderungen des Blutdruckes kommt. Die hierzu durchgeführten 24 Stunden Blutdruckmessungen stellen den in der ambulanten Versorgung den Goldstandard dar, da hier zudem das nächtliche *dipping*-Verhalten mit untersucht werden kann. In den Patientengruppen mit und ohne Diabetes mellitus/Adipositas wurde geprüft.

Unsere statistischen Tests ergaben keine signifikante Korrelation zwischen 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel (Diasorin) und dem systolischen Tages-Blutdruck im Winter. Es gab auch keine signifikante Korrelation innerhalb der Gruppen zwischen Vitamin D und dem systolischen Tages-Blutdruck im Sommer.

Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus neigen eher zu einem Vitamin D Mangel. Zu diesem Ergebnis kommen Moreira et al. [82] ebenso wie unsere Studie. Sie untersuchten 116 Patienten. Der mediane 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel betrug 21 (16–27) ng/ml; bei 43% lag ein Mangel vor (<20 ng/ml) [82]. Vitamin-D-Mangel war sowohl mit einem höheren systolischen 24h-Blutdruck (ABPM) (136 ± 10 vs. 130 ± 13 mm Hg; $p = 0,01$) als auch einem höheren Tages- ABPM assoziiert (138 ± 11 vs. 133 ± 13 mm Hg; $p = 0,02$).

Beobachtungsstudien berichteten über einen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Mangel und dem Risiko von Bluthochdruck, Atherosklerose und Herzinsuffizienz [30]. In einer Metaanalyse von Beobachtungsstudien wurde die arterielle Hypertonie mit niedrigem 25(OH)D3-Serumspiegel assoziiert [83].

Der Einfluss von Vitamin D auf den Blutdruck wird in der Literatur nicht einheitlich beschrieben [84]. Viele andere Einflüsse spielen eine weitere Rolle. Bei der Betrachtung von Vitamin D Status und Blutdruckregulation ist zu bedenken, dass der Blutdruck ein hochvariabler Parameter ist, Kohorten mit Normotension anders als solche mit behandelter arterieller Hypertonie (unter Medikation) anzusehen sind.

Carbone et al. fanden in einer großen Metaanalyse zur Beziehung zwischen Vitamin D Mangel und arterieller Hypertonie [85] große Unterschiede zwischen Beobachtungs- und Interventionsstudien.

Der Einfluss von Vitamin D auf die Blutdruckregulation wurde zuvor in klinischen Studien mit unterschiedlichen Ansätzen untersucht. Zunächst werden Studien mit Supplementierung aufgeführt. Möglicherweise ist der Zeitpunkt der Vitamin D Supplementierung für den Effekt auf die kardiovaskuläre Gesundheit wichtig.

Wu et al. [86] bewerteten in einer Metaanalyse von 2017 die kombinierte Wirksamkeit von Calcium und Vitamin D auf Änderungen des systolischen und diastolischen

Blutdrucks. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass die Studien an männlichen und weiblichen erwachsenen Teilnehmern mit und ohne diagnostizierte Hypertonie sehr heterogen durchgeführt wurden.

Einige randomisierte Studien konnten keinen Effekt einer Vitamin D Supplementation auf die Hypertonie-Einstellung nachweisen [87-89].

Foulkes et al. untersuchten den Einfluss von Calcium- und Vitamin D angereicherter Milch auf den Blutdruck [90]. Es wurden nur 400IE Vitamin D/Tag gegeben. Die Blutdruckmessungen erfolgten zu Beginn, nach 12 und 18 Monaten. Die Studie wurde aber nur mit Blutdruckmessungen in Ruhe (4 Messungen in 2-minütigem Intervall, wobei der Mittelwert der letzten 3 Messungen dokumentiert wurde) durchgeführt. Es wurde kein „normalisierender“ Effekt auf den Bluthochdruck festgestellt [90].

Borgi et al. [87] untersuchten Probanden mit initial defizientem Vitamin D Haushalt und beobachteten die Auswirkungen der Supplementation auf den Blutdruck über 8 Wochen. Die Patienten waren deutlich jünger als in unserem Patientengut und hatten keine Hypertonie.

In einer Studie aus den USA fand sich auch bei Supplementation über 6 Monate zwischen unterschiedlichen Dosierungen kein Unterschied im mittleren systolischen 24h-Blutdruck [91].

Zum Teil sind die Aussagen der Studien widersprüchlich. Laut einer Meta-Analyse von 2015 verbesserte die Vitamin D Supplementation die endotheliale Dysfunktion nicht [75]. Wobei die Subgruppenanalyse einen möglichen Einfluss der Supplementation insbesondere bei Hypertoniepatienten erbrachte [92]. Zu bemerken ist, dass nur 3 Studien einen adäquaten Vitamin D Serumspiegel erreichten und von diesen zwei Studien eine Verbesserung ergaben.

Slyter et al. untersuchten in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie die Blutdruckveränderung unter Vitamin D₃ Supplementation mit einer Anfangsdosis von 200.000 IE, gefolgt von monatlich 100.000 IE [93]. Zu Studienbeginn und im Verlauf wurde eine suprasystolische Oszillometrie durchgeführt. In der Gesamtgruppe gab es keine signifikanten Blutdruckänderungen. Anders in einer Subgruppe von 150 Patienten mit Vitamin D Mangel (<50 nmol/l). Die mittleren Veränderungen in der Vitamin D-Gruppe (n=71) gegenüber der Placebo-Gruppe (n=79) betragen für den brachialen systolischen Blutdruck -5,3 mm Hg (95% CI -11,8 bis 1,3) (p=0,11), für den brachialen diastolischen Blutdruck -2,8 mm Hg (95% CI -6,2 bis 0,7) (p=0,12) und für den aortalen systolischen Blutdruck -7,5 mm Hg (95% CI -14,4 bis -0,6) (p=0,03). Diese Ergebnisse weisen wieder auf die Bedeutung eines „ausreichenden“ Vitamin D Serumspiegels hin.

Jarvandi et al. konnten nachweisen, dass bei Vitamin D Mangelpatienten mit arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus die systolischen Blutdruckwerte in der sonnenarmen Periode durch Supplementierung von Vitamin D 5,1mm Hg niedriger waren als ohne Supplementierung [94].

In einer prospektiven Studie in China wurden 2.456 Männer und Frauen ohne Hypertonie im Alter von 21 bis 67 Jahren untersucht [39]. Während einer medianen

Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren entwickelten 42,6% der Kohorte (n = 1.047) eine arterielle Hypertonie. Definiert wurde diese mit Blutdruckwerten $\geq 140/90$ mm Hg oder der Einnahme einer antihypertensiven Medikation. Im Vergleich zu 25-Hydroxyvitamin D >30 ng/ml war 25-Hydroxyvitamin D <20 ng/ml mit einem höheren Hypertonie-Risiko verbunden [odds ratio (OR): 1,225 (95% CI: 1,010 bis 1,485) p = 0,04], obschon die Assoziation abgeschwächt und statistisch nicht signifikant war nach Bereinigung um potenzielle Störfaktoren [OR: 1,092 (95% CI: 0,866 bis 1,377) p = 0,456]. Diese Metaanalyse umfasste sieben prospektive Studien für 53.375 Teilnehmer mit angepasster HR, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen Vitamin D Mangel und Hypertonie-Inzidenz begründeten [HRs = 1.235 (95% CI: 1.083 to 1.409, p = 0.002)] [39].

In einer Untersuchung von Ameri war die linksventrikuläre Geometrie am vorteilhaftesten bei gutem Vitamin D Serumspiegel (30-37 ng/ml) [95]. Er fand eine signifikante Beziehung zwischen 25(OH)D3 und Hypertonie mit dem Risiko der linksventrikulären Hypertrophie.

Bluthochdruckpatienten verbringen aufgrund von Komorbiditäten möglicherweise weniger Zeit im Freien mit Sonneneinstrahlung, was für die endogene Vitamin-D-Produktion wichtig ist und haben dadurch niedrigere Vitamin D Serumspiegel [96].

Adipositas könnte den Zusammenhang zwischen niedrigem Vitamin D Status und Bluthochdruck erklären, da Personen mit hohem BMI im Vergleich zu Normalgewichtigen sowohl einen niedrigeren 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel [68, 97] als auch ein erhöhtes Risiko für eine arterielle Hypertonie aufweisen [98].

In der *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) wurden Vitamin D und Parathormon (PTH) gemessen. Im Verlauf von 9 Jahren entwickelten 41% der 45- bis 84-jährigen Teilnehmern eine arterielle Hypertonie. Hier fand sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin D Versorgung und arterieller Hypertonie [99]. Jedoch fand sich ein marginaler, aber statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und PTH Serumspiegeln.

In einer weiteren Beobachtungsstudie aus Norwegen fanden Jorde et al. [100] bei nicht mit Antihypertensiva Behandelten eine signifikant negative Korrelation zwischen 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegeln und systolischem Blutdruck. In der Gruppe mit einem Vitamin D Serumspiegel $>62,6$ nmol/l ($\pm 25,2$ ng/ml) betrug der Mittelwert des systolischen Blutdrucks 141,4 mm Hg nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, BMI und Aktivität. In der Gruppe mit einem Vitamin D Wert von $<41,4$ nmol/l ($\pm 16,4$ ng/ml) betrug der Mittelwert 144,7 mm Hg. Bei dem diastolischen Blutdruck war der Unterschied nicht signifikant. Es wurde ein automatisches Blutdruckmessgerät verwendet.

In der *Mendelian randomization study*, einer großen epidemiologischen Studie mit 146.581 Probanden, wurde mittels eines Allel-Scores der Zusammenhang zwischen Vitamin D Status, arterieller Hypertonie und Hypertonierisiko untersucht [101]. Es wurde ein Zusammenhang zwischen genetisch bedingtem Vitamin D Mangel und arterieller Hypertonie festgestellt [96]. Es fehlen aber klinische Aussagen zur

Häufigkeit von Apoplexien [96]. Die Daten legen nahe, dass niedrige Vitamin D Konzentrationen ursächlich mit einem erhöhten Risiko für Bluthochdruck in Verbindung gebracht werden können [96]. Diese Studie ist zeitgemäß, da eine Diskrepanz zwischen Ergebnissen aus Beobachtungsstudien und Ergebnissen randomisierter Interventionsstudien hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen niedrigen Vitamin D Konzentrationen und erhöhtem Risiko für Bluthochdruck besteht. Die Forscher verwendeten Varianten von Genen, die die 25(OH)D₃ Synthese oder die Substratverfügbarkeit (CYP2R1 und DHCR7) beeinflussen. Sie berichten, dass jede 10%ige Zunahme der Plasmakonzentration von 25(OH)D₃ mit einer Abnahme des diastolischen Blutdrucks (−0,29 mm Hg, 95% CI: −0,52 bis −0,07; p=0,01) und des systolischen Blutdrucks (−0,37 mm Hg, 95% CI: −0,73 bis 0,003; p=0,052) verbunden war und einer um 8,1% verringerten Hypertoniequote (*odds ratio* 0,92, 95% CI: 0,87-0,97; p=0,002) [96].

Durch den Einfluss der Genetik auf die Blutdruckregulation könnten Studien, die in unterschiedlichen Regionen der Welt erfolgen, nicht vergleichbar sein.

4.2.3 Ad Hypothese 5: Die nächtlichen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte korrelieren invers mit den Vitamin D Serum Spiegeln der Probanden in beiden Kohorten im Sommer

Die statistischen Überprüfungen ergaben keine signifikante Korrelation zwischen 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel und nächtlichen systolischen und diastolischen Blutdruckwerten im Sommer.

Die nächtlichen Blutdruckwerte sind am stärksten mit der Prognose assoziiert [71], darauf wird auch in der JAMP (*Japanese Ambulatory Blood Pressure Monitoring Prospective*)-Studie [71] hingewiesen, an der zwischen 2009 und 2017 insgesamt 6.359 Patienten im medianen Alter von 68 Jahren teilnahmen [102]. Wie in unserer Studie wurden ambulante 24h Blutdruckmessungen durchgeführt. Ein Anstieg des nächtlichen systolischen Blutdrucks um 20 mm Hg war mit einem Anstieg von atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen um 18% verbunden [*hazard ratio* (HR) 1,18; 95%-KI 1,02–1,37]. Das Risiko für eine Herzinsuffizienz stieg um 25% (HR 1,25; 95%-KI 1,00–1,55) [71].

Die nächtlichen Blutdruckwerte in den 24h-Messungen wurden ausgewertet. Neben den schon ausgeführten Einschränkungen waren Patienten mit Diabetes mellitus außerdem in dem Bereich mit ausreichender Vitamin D Versorgung unterrepräsentiert, wodurch Korrelationen mit höheren Werten gar nicht möglich waren.

Eine jüngst veröffentlichte Studie [103] untersuchte mit 24h-Blutdruckmessung 100 Patienten ohne Diabetes mellitus mit neu diagnostizierter arterieller Hypertonie. Sie unterschieden 2 Gruppen und fanden bei Vitamin D Defizienten (<20 ng/ml) einen signifikant höheren nächtlichen Blutdruck als bei Probanden mit einem Vitamin D Serumspiegel ≥20 ng/ml (p=0,03). In unserer Patientenprobe konnten wir eine solche Korrelation nicht nachweisen. Die Diagnose arterielle Hypertonie war bei unseren Probanden im Median seit 5 bzw. 6 Jahren gestellt.

4.2.4 Ad Hypothese 6: Die nächtliche Blutdruckabsenkung der Systole in der 24h-Messung im Sommer korreliert in beiden Kohorten mit den Vitamin D Serumspiegeln.

Für die Gruppe mit Diabetes mellitus ergab sich keine signifikante Korrelation. Für die Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas ergab sich für den *dipping*-Quotienten der Systole im Sommer eine signifikant negative zweiseitige Korrelation zu den 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegeln.

Um den Einfluss von Vitamin D auf das kardiovaskuläre Risiko zu untersuchen, wurde in der Studie das *dipping*-Verhalten untersucht. Nach Salles et al. [21] wird Prognose der Patienten am besten durch den nächtlichen Blutdruck-Abfall wiedergegeben, und das unabhängig von den 24h-Messergebnissen. Daher wurde der Einfluss des Vitamin D Status darauf genauer untersucht.

Wie Fagard et al. [20] wertete ich den Quotienten aus mittlerem Nacht- und Tagesblutdruck aus. Hierbei liegt der Normalwert des Quotienten zwischen Nacht- und Tagesblutdruck für *dipper* bei $0.8 < ratio \leq 0.9$ [20].

Für im Sommer gemessene Werte konnte in der Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas ein signifikant negativer Zusammenhang 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel mit dem *dipping*-Quotienten des systolischen Blutdrucks detektiert werden. Je kleiner der *dipping*-Quotient, umso ausgeprägter ist die Nachtsenke des Blutdrucks. Korrelation ist aber kein Beweis für Kausalität. Außerdem kann der statistische Test auch falsch positiv sein. Bei Errechnung sehr vieler statistischer Tests kann der Wahrscheinlichkeit nach auch einmal ein positives Testergebnis auftreten.

Interessanterweise gab es aber somit bei ausgeglichenem Vitamin D Versorgungsstatus ≥ 30 ng/ml (≥ 75 nmol/l) in dieser Gruppe kein *non dipping*-Verhalten oder *reverse dipping*-Verhalten. Dies spricht für ein niedrigeres kardiovaskuläres Risiko dieser Probanden gegenüber den anderen Probanden.

Ein reverses *dipping*-Muster ist in der Literatur signifikant mit einem höheren kardiovaskulären Risiko assoziiert [71].

Einige Untersuchungen belegen die Korrelation zwischen Vitamin D und *dipping*. Yilmaz et al. untersuchten Probanden mit Bluthochdruck und stellten bei *non dippern* signifikant niedrigere Vitamin D Serumspiegel fest als bei *dippern* [104]. Er unterteilte *dipper* und *non dipper* in 2 Gruppen von je 100 Patienten.

Dies könnte ein Hinweis auf eine Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen sein.

Demir et al. untersuchten 80 Hypertoniepatienten ohne Diabetes mellitus und KHK und kam auch zu einem ähnlichen Ergebnis [105]. Der Vitamin D Serumspiegel war bei *dippern* signifikant höher als bei *non dippern*. Andersherum war der Parathormonspiegel in der *dipper*-Gruppe signifikant niedriger im Vergleich zu *non dippern*.

Zu beachten ist, dass das *dipping* geringer ausfällt, je niedriger der Tagesblutdruckwert ist [106]. In der HYGA-Studie wurden nur Patienten mit milder Hypertonie (Grad1) untersucht. Hier kann die Nachtabsenkung des Blutdrucks nicht so stark ausgeprägt sein und daher der Anteil von *non dippers* erstaunlich hoch sein [107].

Wie im nächsten Abschnitt aufgeführt, besteht natürlich die Einschränkung der statistischen Aussage durch die geringe Fallzahl der Studie.

4.3 Limitationen der vorliegenden Arbeit

Auf Grundlage einer Beobachtungsstudie können die Ergebnisse nicht kausal interpretiert werden.

Die Klimadaten zeigen eine ungewöhnlich hohe Anzahl Sonnenstunden im Februar und März 2014 (vgl. 2.8, S.23). Im Gegensatz hierzu wurden im September 2013 und 2014 sowie August 2014 wenige Sonnenstunden gezählt. Die Vitamin D Serumspiegel könnten in diesen Sommermonaten ungewöhnlich niedrig ausgefallen sein. Diese Konstellation verringert die Unterschiede zwischen Winter und Sommer. Dadurch könnten auch die Blutdruckunterschiede zwischen den genannten Jahreszeiten geringer ausfallen. Weiterhin ist nicht bekannt, in welchem Umfang sich die Patienten der Sonneneinstrahlung ausgesetzt haben.

Die geringe Patientenzahl, die in unsere Studie aufgenommen wurde, stellt die große Limitation für eine statistische Auswertung dar. Eine Fallzahlberechnung wurde vor Beginn der Studie nicht erstellt. Außerdem konnte die Studie aufgrund fehlender Blutdruckmessungen zum 3. Messzeitpunkt nicht wie geplant ausgewertet werden. Gründe waren u.a. Compliance-Probleme.

Die auswertbaren Daten wurden durch notwendige Medikationsanpassungen in einigen Teilnehmern weiter dezimiert. Daher können Korrelationen in dem „Rauschen“ der natürlichen Variationen untergehen und übersehen werden. Statistische Analysen können, jede für sich betrachtet, zufällige Auffälligkeiten produzieren. Eine Korrektur für wiederholte statistische Auswertungen wurde nicht durchgeführt, da bei der geringen Probandenzahl eine explorative Auswertung angestrebt wurde. Möglicherweise sind die statistischen Auswertungen hinsichtlich Korrelationen nicht signifikant, da es eine Reihe von unkontrollierten Einflussfaktoren bei den Patienten gibt, wie Änderung der Lebensgewohnheiten, unterschiedliche Compliance in der Medikamenteneinnahme oder Krankenhausaufenthalte.

Die Blutdruckregulation ist nicht monokausal erklärbar. Die Diastole ist auch vom Sympathikotonus abhängig, der wiederum von Stressfaktoren abhängig ist.

Der Raucherstatus wurde in der Studie absichtlich nicht beachtet, da keine Kontrollmöglichkeiten bestanden. Nichteinnahme der Medikation am Morgen des Untersuchungstages würde zu höheren Blutdruckwerten führen. Die antihypertensive Medikation sollte während der Studie möglichst nicht verändert werden. In einigen

Fällen musste jedoch bei stark erhöhten Blutdruckwerten eine Intensivierung der Medikation erfolgen. Es wurden nur Messungen ausgewertet, zwischen denen keine Medikationsänderung erfolgte. Dementsprechend sank die Zahl der auszuwertenden Messungen nochmals. Es wurden keine Schrittzähler zur Messung der Aktivität genutzt. Möglicherweise schonen sich die untersuchten Patienten während der Langzeit-Blutdruckmessung mehr als an üblichen Arbeitstagen. Dadurch ergibt sich evtl. ein systematischer Fehler der Blutdruckwerte [108]. Die wichtigste mögliche Fehlerquelle der Langzeitblutdruckmessung über 24 Stunden sind Armbewegungen, wodurch es zu Fehlmessungen oder auch Artefakten kommen kann. Periodische Bewegungen der Extremitäten in der Einschlafphase können zu erhöhten Messwerten führen. Das zuführende Schlauchsystem kann abknicken. Verrutschen der Blutdruckmanschette kann neben Fehlmessungen auch zum Abbruch der Langzeitmessung führen. Ebenso können nicht genügend aufgeladene Akkus zum Abbruch der Messung führen. Eine gestörte Nachtruhe, z.B. durch die Messungen oder Insomnien bedingt, kann zum Erfassen von Wachblutdruckwerten führen und somit eine *non dipping*-Situation vortäuschen. Die prognostische Wertigkeit des nächtlichen Blutdrucks wird eingeschränkt, wenn der Schlaf subjektiv um mehr als 2 Stunden durch die Messungen gestört wird [109].

Herzrhythmusstörungen können sehr unterschiedliche Blutdruckamplituden verursachen und eine Verfälschung der Langzeitblutdruckergebnisse bewirken [70]. Daher wurde ein EKG abgeleitet. Ein Patient der Gruppe mit Diabetes mellitus/Adipositas hatte Vorhofflimmern und wurde infolge dessen von der Auswertung ausgeschlossen.

Die Studie hat keine Daten zum Salzgehalt der Nahrung erhoben.

Weiterhin hat die Studie keine Daten zum Magnesium erhoben. Magnesium wird für die Verstoffwechslung und den Transport von Vitamin D benötigt. Das Bindungsprotein für Vitamin D im Blut und die drei Enzyme, die für die Umwandlung in 25(OH)D₃ sowie in aktives 1,25(OH)₂D₃ benötigt werden, katalysieren die Reaktion Magnesium-abhängig [110, 111]. Assoziationen zwischen niedrigen Vitamin D Serumspiegeln und erhöhter Mortalität wurden vor allem bei Personen mit niedriger Magnesiumzufuhr beobachtet [110]. In der NHANES-Studie (*US National Health and Nutrition Examination Survey*) war eine hohe Magnesiumzufuhr mit einem signifikant reduzierten Risiko einer Vitamin D Mangelkonstellation assoziiert [112]. Es wurde bei hoher Magnesiumaufnahme ein inverser Zusammenhang zwischen Vitamin D Serumkonzentration und Sterberisiko an kardiovaskulären Erkrankungen beobachtet [112]. Da bei Patienten mit Diabetes mellitus häufig ein Magnesiummangel vorliegt [113], könnte es zu einer Beeinflussung des Vitamin D Serumspiegels kommen.

4.4 Ausblick

Die aktuellen publizierten Erkenntnisse betonen die weitreichende gesundheitliche Bedeutung der Vermeidung eines Vitamin D Mangels. Bisher wird ein Vitamin D Screening bei Gesunden nicht empfohlen, da der Test mit ca. 18,40 € in Deutschland

relativ teuer ist [40]. Bei einem begründeten Verdacht auf einen Vitamin D Mangel, z.B. bei vorliegender Niereninsuffizienz, übernehmen die Krankenkassen die Laborkosten. Weitere Studien sollten den Einfluss einer Vitamin D Substitution nach Magnesiumausgleich auf Blutdruck, Häufigkeit von Apoplexia cerebri, Herzinfarkt und die Gesamtmortalität prüfen. Trotz der genannten Limitationen kann unsere Studie die Basis für weiterführende Untersuchungen mit größeren Kohorten unter Nutzung der 24h-Langzeitblutdruckmessung legen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Versorgung mit Vitamin D und Einflüsse hierüber auf den Blutdruck könnten jahreszeitlich schwanken und sollten in der vorliegenden prospektiven Beobachtungsstudie untersucht werden. 89 Patienten mit arterieller Hypertonie aus dem Landkreis Börde wurden auf jahreszeitliche Schwankungen der 25-Hydroxy-Cholecalciferol (nachfolgend als Vitamin D bezeichnet) Serumspiegel und die Assoziation mit ambulanten Langzeitblutdruck-Werten (ABPM) analysiert. Die Einschlusskriterien wurden derart gewählt, dass auf der einen Seite eine normgewichtige oder präadipöse Patientengruppe und auf der anderen Seite eine Patientengruppe mit Diabetes mellitus/Adipositas eingeschlossen wurde. Der BMI der Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas ohne Diabetes mellitus betrug im Median 24,9 kg/m², in der Gruppe mit Diabetes mellitus/Adipositas lag der BMI >32 kg/m² (Median: 35,1 kg/m²). Die Vitamin D Serumspiegel wurde für alle Teilnehmer in den Winter- und Sommermonaten wiederholt mit einem kommerziellen Kit (CLIA; Diasorin) bestimmt. Die Auswertung ergab signifikant niedrigere Vitamin D Serumspiegel in der Gruppe mit Diabetes mellitus/Adipositas von 8,4 ng/ml (IQR 5,4, n=44) im Vergleich zu der Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas im Winter (13,1 ng/ml, IQR 7,5, n=45, Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben, p<0,001). In beiden Gruppen stiegen die Vitamin D Serumspiegel in den Sommermonaten im Vergleich zu den Wintermonaten signifikant an (zweiseitiger Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben: p<0,001), auf 16,3 ng/ml (IQR 10,1) in der Gruppe mit Diabetes mellitus/Adipositas bzw. 26,0 ng/ml (IQR 10,8) in der Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas. Im Sommer wurden die Vitamin D Serumspiegel ≥ 30 ng/ml und damit im Bereich für eine ausreichende Vitamin D Versorgung bei 29% Probanden der Gruppe mit Normgewicht/Präadipositas und bei 9% Probanden der Gruppe mit Diabetes mellitus/Adipositas gemessen.

In den Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den im Sommer oder Winter gemessenen 24h-Blutdruckwerten (sowohl Gesamt- als auch Tages- oder Nacht-Blutdruck). Die absoluten Vitamin D Serumspiegel korrelierten nicht mit den Blutdruckwerten.

In der Gruppe mit Diabetes mellitus/Adipositas gab es keine Korrelation der nächtlichen systolischen Blutdruckabsenkung mit den Vitamin D Serumspiegeln im Sommer.

Zusammenfassend belegen die Ergebnisse eine deutliche Unterversorgung mit Vitamin D in beiden Gruppen mit Diagnose einer arteriellen Hypertonie, die besonders bei Patienten mit Diabetes mellitus/Adipositas eklatant ist. Selbst in den Sommermonaten wird dieser Mangel durch UV-Exposition nicht ausgeglichen. Eine Korrelation der Blutdruckwerte mit der Vitamin D Versorgung ist nicht nachweisbar, möglicherweise aufgrund der kleinen Probandenzahl und der bestehenden antihypertensiven Therapie, die jedoch in den Studienteilnehmern über den Beobachtungszeitraum nicht verändert wurde.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Predel, H.G., et al., *Management of arterial hypertension: Transfer from clinical guidelines into daily practice - Results of a survey in German practitioners offices*. J Educ Health Promot, 2020. **9**: p. 34.
2. Williams, B., et al., *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension*. Eur Heart J, 2018. **39**(33): p. 3021-3104.
3. Rabenberg, M., et al., *Vitamin D status among adults in Germany--results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)*. BMC Public Health, 2015. **15**: p. 641.
4. Pilz, S., et al., *Vitamin D and cardiovascular disease: update and outlook*. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 2012. **243**: p. 83-91.
5. Verma, N., et al., *Non-pharmacological management of hypertension*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2021. **23**(7): p. 1275-1283.
6. Mahfoud, F., et al., *[Comments on the guidelines (2018) of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) on the management of arterial hypertension]*. Internist (Berl), 2019. **60**(4): p. 424-430.
7. Zhou, B., et al., *Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants*. The Lancet, 2021. **398**(10304): p. 957-980.
8. Neuhauser, H., R. Kuhnert, and S. Born, *12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland*. Journal of Health Monitoring, 2017. **2**(1): p. 57-63.
9. Neuhauser, H.K., et al., *Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in Germany 1998 and 2008-11*. J Hum Hypertens, 2015. **29**(4): p. 247-53.
10. Banegas, J.R., et al., *Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality*. N Engl J Med, 2018. **378**(16): p. 1509-1520.
11. Schmieder, R.E., P. Bramlage, and H. Schunkert, *[Chronobiology of blood pressure and chronopharmacotherapy of arterial hypertension]*. Dtsch Med Wochenschr, 2012. **137**(7): p. 317-21.
12. Marques, F.Z., et al., *Genes influencing circadian differences in blood pressure in hypertensive mice*. PLoS One, 2011. **6**(4): p. e19203.
13. Tofler, G.H., et al., *Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death*. N Engl J Med, 1987. **316**(24): p. 1514-8.
14. Hurwitz, S., R.J. Cohen, and G.H. Williams, *Diurnal variation of aldosterone and plasma renin activity: timing relation to melatonin and cortisol and consistency after prolonged bed rest*. J Appl Physiol (1985), 2004. **96**(4): p. 1406-14.
15. Hermida, R.C., D.E. Ayala, and F. Portaluppi, *Circadian variation of blood pressure: the basis for the chronotherapy of hypertension*. Adv Drug Deliv Rev, 2007. **59**(9-10): p. 904-22.
16. Stergiou, G.S., et al., *2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement*. Journal of Hypertension, 2021. **39**(7): p. 1293-1302.
17. Middeke, M., *Chronopathology of Hypertension and Antihypertensive Chronotherapy*. Aktual Kardiol, 2013. **2**(3): p. 183-188.

18. Middeke, M., *Antihypertensive Chronotherapie: Beachtung der „inneren Uhr“*. Dtsch Arztebl, 2017. **114**(45): p. 26-28.
19. Middeke, M., *[U-shaped relationship between nocturnal blood pressure and organ impairment]*. Dtsch Med Wochenschr, 2005. **130**(46): p. 2640-2.
20. Fagard, R.H., *Dipping pattern of nocturnal blood pressure in patients with hypertension*. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2009. **7**(6): p. 599-605.
21. Salles, G.F., et al., *Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis*. Hypertension, 2016. **67**(4): p. 693-700.
22. Middeke, M., *[From normal to reverse dippers - who is at the highest risk?]*. Dtsch Med Wochenschr, 2016. **141**(12): p. 847.
23. Wolf, G., *The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus*. J Nutr, 2004. **134**(6): p. 1299-302.
24. Felsenberg, D. and L. Maurer, *Vitamin D*, in *Harrisons Innere Medizin*, N. Suttrop, et al., Editors. 2020, ABW Verlag. p. 3617-3620.
25. Holick, M.F., *Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application*. Ann Epidemiol, 2009. **19**(2): p. 73-78.
26. Unholzer, S., A. Rothmund, and E. Haen, *[All-rounder vitamin D?]*. Nervenarzt, 2017. **88**(5): p. 489-494.
27. Wolpowitz, D. and B.A. Gilchrest, *The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it?* J Am Acad Dermatol, 2006. **54**(2): p. 301-17.
28. Gilchrest, B.A., *Sun exposure and vitamin D sufficiency*. Am J Clin Nutr, 2008. **88**(2): p. 570S-577S.
29. Rhodes, L.E., et al., *Recommended summer sunlight exposure levels can produce sufficient (> or =20 ng ml(-1)) but not the proposed optimal (> or =32 ng ml(-1)) 25(OH)D levels at UK latitudes*. J Invest Dermatol, 2010. **130**(5): p. 1411-8.
30. Latic, N. and R.G. Erben, *Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(18): p. 6483.
31. Christakos, S., et al., *Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects*. Physiol Rev, 2016. **96**(1): p. 365-408.
32. Carlberg, C., *Vitamin D: A Micronutrient Regulating Genes*. Curr Pharm Des, 2019. **25**(15): p. 1740-1746.
33. Dominguez, L.J., et al., *Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment*. Metabolites, 2021. **11**(4): p. 255.
34. Schlereth, F. and K. Badenhoop, *[Vitamin D : More than just a bone hormone]*. Internist (Berl), 2016. **57**(7): p. 646-55.
35. Carvalho, L.S. and A.C. Sposito, *Vitamin D for the prevention of cardiovascular disease: Are we ready for that?* Atherosclerosis, 2015. **241**(2): p. 729-40.
36. Holick, M.F., et al., *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(7): p. 1911-30.
37. Jenab, M., et al., *Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations:a nested case-control study*. Bmj, 2010. **340**: p. b5500.

38. Sabetta, J.R., et al., *Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults*. PLoS One, 2010. **5**(6): p. e11088.
39. Qi, D., et al., *Vitamin D and hypertension: Prospective study and meta-analysis*. PLoS One, 2017. **12**(3): p. e0174298.
40. Ludwig, W.-D., *Vitamin-D-Screening bei Gesunden nicht indiziert*. Der Arzneimittelbrief, 2016. **50**: p. 93a.
41. Manson, J.E., et al., *Vitamin D Deficiency - Is There Really a Pandemic?* N Engl J Med, 2016. **375**(19): p. 1817-1820.
42. Giustina, A., et al., *Consensus statement from 2(nd) International Conference on Controversies in Vitamin D*. Rev Endocr Metab Disord, 2020. **21**(1): p. 89-116.
43. Pludowski, P., et al., *Vitamin D supplementation guidelines*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2018. **175**: p. 125-135.
44. German Nutrition Society, *New reference values for vitamin D*. Ann Nutr Metab, 2012. **60**(4): p. 241-6.
45. Wagner, C.L. and B.W. Hollis, *Early-Life Effects of Vitamin D: A Focus on Pregnancy and Lactation*. Ann Nutr Metab, 2020. **76 Suppl 2**: p. 16-28.
46. Mertens, P.R. and R. Muller, *Vitamin D and cardiovascular risk*. Int Urol Nephrol, 2010. **42**(1): p. 165-71.
47. Garland, C.F., et al., *Meta-analysis of all-cause mortality according to serum 25-hydroxyvitamin D*. Am J Public Health, 2014. **104**(8): p. e43-50.
48. Holick, M.F., *Vitamin D Deficiency*. The New England journal of medicine, 2007. **357**: p. 266-81.
49. Zittermann, A., *The estimated benefits of vitamin D for Germany*. Mol Nutr Food Res, 2010. **54**(8): p. 1164-71.
50. Cashman, K.D., et al., *Vitamin D deficiency in Europe: pandemic?* Am J Clin Nutr, 2016. **103**(4): p. 1033-44.
51. Holick, M.F., *Ultraviolet B Radiation: The Vitamin D Connection*. Adv Exp Med Biol, 2017. **996**: p. 137-154.
52. Unholzer, S., A. Rothmund, and E. Haen, *[All-rounder vitamin D?]*. Nervenarzt, 2017.
53. Holick, M.F., *Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D*. Am J Clin Nutr, 1995. **61**(3 Suppl): p. 638S-645S.
54. Jones, G., M.L. Kottler, and K.P. Schlingmann, *Genetic Diseases of Vitamin D Metabolizing Enzymes*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2017. **46**(4): p. 1095-1117.
55. Vlotides, G., et al., *Vitamin D in der Diskussion*. J Klin Endokrinol Stoffw, 2016. **9**: p. 39-42.
56. Lespessailles, E. and H. Toumi, *Vitamin D alteration associated with obesity and bariatric surgery*. Exp Biol Med (Maywood), 2017. **242**(10): p. 1086-1094.
57. Powell-Wiley, T.M., et al., *Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association*. Circulation, 2021. **143**(21): p. e984-e1010.
58. Berg, A., *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“*. AWMF-Register Nr. 050/001, 2014: p. 1-106.
59. WHO, *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation*. World Health Organ Tech Rep Ser, 2000. **894**: p. i-xii, 1-253.

60. Kim, M.S., et al., *Association between adiposity and cardiovascular outcomes: an umbrella review and meta-analysis of observational and Mendelian randomization studies*. *Eur Heart J*, 2021. **42**(34): p. 3388-3403.
61. Ghadieh, A.S. and B. Saab, *Evidence for exercise training in the management of hypertension in adults*. *Can Fam Physician*, 2015. **61**(3): p. 233-9.
62. Petrie, J.R., T.J. Guzik, and R.M. Touyz, *Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms*. *Can J Cardiol*, 2018. **34**(5): p. 575-584.
63. Rostand, S.G., *Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences*. *Hypertension*, 1997. **30**(2 Pt 1): p. 150-6.
64. WHO, *Raised blood pressure (SBP \geq 140 OR DBP \geq 90) (age-standardized estimate)*. 2008: Available from: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/raised-blood-pressure-\(sbp=140-or-dbp=90\)-\(age-standardized-estimate\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/raised-blood-pressure-(sbp=140-or-dbp=90)-(age-standardized-estimate)), [letzter Zugriff: 14.09.2018].
65. Krause, R., et al., *Ultraviolet B and blood pressure*. *Lancet*, 1998. **352**(9129): p. 709-10.
66. Pfeifer, M., et al., *Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2001. **109**(2): p. 87-92.
67. Sugden, J.A., et al., *Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels*. *Diabet Med*, 2008. **25**(3): p. 320-5.
68. Vimalaswaran, K.S., et al., *Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts*. *PLoS Med*, 2013. **10**(2): p. e1001383.
69. Wonka, F., *Oscillometric blood pressure measurement: description of the method used*. *Z Kardiol*, 1996. **85 Suppl 3**: p. 1-7.
70. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Blood Pressure Work, G., *KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease*. *Kidney Int*, 2021. **99**(3S): p. S1-S87.
71. Kario, K., et al., *Nighttime Blood Pressure Phenotype and Cardiovascular Prognosis: Practitioner-Based Nationwide JAMP Study*. *Circulation*, 2020. **142**(19): p. 1810-1820.
72. Rabenberg, M., et al., *Implications of standardization of serum 25-hydroxyvitamin D data for the evaluation of vitamin D status in Germany, including a temporal analysis*. *BMC Public Health*, 2018. **18**(1): p. 845.
73. Kramer, J., A. Diehl, and H. Lehnert, *[Epidemiological study on the dimension of vitamin D deficiency in North Germany]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2014. **139**(10): p. 470-5.
74. Wortsman, J., et al., *Decreased bioavailability of vitamin D in obesity*. *Am J Clin Nutr*, 2000. **72**(3): p. 690-3.
75. Muscogiuri, G., et al., *Vitamin D and cardiovascular disease: From atherosclerosis to myocardial infarction and stroke*. *Int J Cardiol*, 2017. **230**: p. 577-584.
76. Stein, E.M., et al., *Vitamin D insufficiency prior to bariatric surgery: risk factors and a pilot treatment study*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009. **71**(2): p. 176-83.
77. Beydoun, M.A., et al., *Vitamin D receptor and megalin gene polymorphisms are associated with central adiposity status and changes among US adults*. *J Nutr Sci*, 2013. **2**: p. e33.

78. Szymczak-Pajor, I., et al., *The Action of Vitamin D in Adipose Tissue: Is There the Link between Vitamin D Deficiency and Adipose Tissue-Related Metabolic Disorders?* Int J Mol Sci, 2022. **23**(2): p. 956.
79. Ameri, P., et al., *Vitamin D modulates the association of circulating insulin-like growth factor-1 with carotid artery intima-media thickness.* Atherosclerosis, 2014. **236**(2): p. 418-25.
80. Tunstall-Pedoe, H., et al., *Prime mover or fellow traveller: 25-hydroxy vitamin D's seasonal variation, cardiovascular disease and death in the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC).* Int J Epidemiol, 2015. **44**(5): p. 1602-12.
81. Abbasi, F., et al., *Relationship among 25-hydroxyvitamin D concentrations, insulin action, and cardiovascular disease risk in patients with essential hypertension.* Am J Hypertens, 2015. **28**(2): p. 266-72.
82. Moreira, J.S.R., et al., *Association of plasma vitamin D status with lifestyle patterns and ambulatory blood pressure monitoring parameters in patients with type 2 diabetes and hypertension.* Diabetes Res Clin Pract, 2018. **139**: p. 139-146.
83. Nsengiyumva, V., et al., *The association of circulating 25-hydroxyvitamin D concentration with peripheral arterial disease: A meta-analysis of observational studies.* Atherosclerosis, 2015. **243**(2): p. 645-51.
84. Rostand, S.G., *Vitamin D deficiency in the pathogenesis of hypertension: still an unsettled question.* Curr Hypertens Rep, 2014. **16**(8): p. 464.
85. Carbone, F., et al., *Potential pathophysiological role for the vitamin D deficiency in essential hypertension.* World J Cardiol, 2014. **6**(5): p. 260-76.
86. Wu, L. and D. Sun, *Effects of calcium plus vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* J Hum Hypertens, 2017. **31**(9): p. 547-554.
87. Borgi, L., et al., *Effect of Vitamin D on Endothelial Function: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.* Am J Hypertens, 2017. **30**(2): p. 124-129.
88. Pilz, S., et al., *Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial.* Hypertension, 2015. **65**(6): p. 1195-201.
89. Al Mheid, I. and A.A. Quyyumi, *Vitamin D and Cardiovascular Disease: Controversy Unresolved.* J Am Coll Cardiol, 2017. **70**(1): p. 89-100.
90. Foulkes, S., et al., *Effects of a multi-modal resistance exercise program and calcium-vitamin D(3) fortified milk on blood pressure and blood lipids in middle-aged and older men: secondary analysis of an 18-month factorial design randomised controlled trial.* Eur J Nutr, 2021. **60**(3): p. 1289-1299.
91. Arora, P., et al., *Vitamin D therapy in individuals with prehypertension or hypertension: the DAYLIGHT trial.* Circulation, 2015. **131**(3): p. 254-62.
92. Stojanovic, M. and M. Radenkovic, *Vitamin D versus placebo in improvement of endothelial dysfunction: a meta-analysis of randomized clinical trials.* Cardiovasc Ther, 2015. **33**(3): p. 145-54.
93. Sluyter, J.D., et al., *Effect of Monthly, High-Dose, Long-Term Vitamin D Supplementation on Central Blood Pressure Parameters: A Randomized Controlled Trial Substudy.* J Am Heart Assoc, 2017. **6**(10): p. e006802.
94. Jarvandi, S., et al., *Vitamin supplementation and blood pressure in Type 2 diabetes.* Diabet Med, 2012. **29**(10): p. 1253-9.
95. Ameri, P., et al., *Relationship between vitamin D status and left ventricular geometry in a healthy population: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging.* J Intern Med, 2013. **273**(3): p. 253-62.

96. Afzal, S. and B.G. Nordestgaard, *Low vitamin D and hypertension: a causal association?* Lancet Diabetes Endocrinol, 2014. **2**(9): p. 682-4.
97. Afzal, S., et al., *Vitamin D concentration, obesity, and risk of diabetes: a mendelian randomisation study.* Lancet Diabetes Endocrinol, 2014. **2**(4): p. 298-306.
98. Timpson, N.J., et al., *Does greater adiposity increase blood pressure and hypertension risk?: Mendelian randomization using the FTO/MC4R genotype.* Hypertension, 2009. **54**(1): p. 84-90.
99. van Ballegooijen, A.J., et al., *Association of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with incident hypertension: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis).* J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(12): p. 1214-1222.
100. Jorde, R., et al., *Serum 25-hydroxyvitamin D levels are strongly related to systolic blood pressure but do not predict future hypertension.* Hypertension, 2010. **55**(3): p. 792-8.
101. Vimalaswaran, K.S., et al., *Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: a mendelian randomisation study.* Lancet Diabetes Endocrinol, 2014. **2**(9): p. 719-29.
102. Mahfoud, F., et al., *Arterielle Hypertonie – Was war 2020 wichtig?* Kardiologe, 2021. **15**: p. 127–132.
103. Cakal, S., B. Cakal, and O. Karaca, *Association of vitamin D deficiency with arterial stiffness in newly diagnosed hypertension.* Blood Press Monit, 2020. **26**: p. 113-117.
104. Yilmaz, S., et al., *The relationship between vitamin D levels and nondipper hypertension.* Blood Press Monit, 2015. **20**(6): p. 330-4.
105. Demir, M., et al., *Relationship between vitamin D deficiency and nondipper hypertension.* Clin Exp Hypertens, 2013. **35**(1): p. 45-9.
106. Middeke, M.L., B.; Kreutz, R.; Schrader, J., *Chronotherapie der Hypertonie: Antihypertensiva nicht generell abends einnehmen.* Dtsch Arztebl, 2020. **117**(21): p. A 1109-A3.
107. Hermida, R.C., *Sleep-time ambulatory blood pressure as a prognostic marker of vascular and other risks and therapeutic target for prevention by hypertension chronotherapy: Rationale and design of the Hygia Project.* Chronobiol Int, 2016. **33**(7): p. 906-36.
108. Olbrich, P.L., *Automatische ambulante Blutdruckmessung (ABDM): Beitrag der Patientenprotokolle zur hausärztlichen Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie.* ZFA, 2014. **93**(4): p. 156-160. Available from: bonndoc: <https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:hbz:5n-35652>, [letzter Zugriff: 05.10.2018].
109. Verdecchia, P., et al., *Ambulatory blood pressure and cardiovascular outcome in relation to perceived sleep deprivation.* Hypertension, 2007. **49**(4): p. 777-83.
110. Mursu, J., et al., *The association between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentration and risk of disease death in men: modification by magnesium intake.* Eur J Epidemiol, 2015. **30**(4): p. 343-7.
111. Kisters, K., *Vitamin-D-Mangel Weit verbreitet, gut zu behandeln.* Der Allgemeinarzt, 2016. **38**(8): p. 42-47.
112. Deng, X., et al., *Magnesium, vitamin D status and mortality: results from US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001 to 2006 and NHANES III.* BMC Med, 2013. **11**: p. 187.
113. Campbell, R.K. and J. Nadler, *Magnesium deficiency and diabetes.* Diabetes Educ, 1992. **18**(1): p. 17-9.

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Hypertonie-Definition der European Society of Cardiology (ESC) and European Society of Hypertension (ESH). Entnommen den "Guidelines for the management of arterial hypertension" [2]. Abkürzung: RR, Blutdruck.....	9
Abbildung 2: Übersicht zur Rekrutierung der Patienten und Ausschuss von Patienten aufgrund von Medikamentenänderungen sowie Datenanalyse. Patienten mit Normgewicht/Präadipositas sowie Diabetes mellitus/Adipositas wurden rekrutiert. ..	26
Abbildung 3: Verteilung der Vitamin D Serumspiegel (Detektion mittels Diasorin ELISA) in die Kategorien nicht ausreichende Versorgung (<20 ng/ml [33]), relative Unterversorgung (20 bis 30 ng/ml) sowie ausreichende Versorgung (<30 ng/ml). Die Werte wurden bei Patienten mit Diabetes mellitus/Adipositas (n= 44) aus Serumproben bestimmt, die in den Sommer- bzw. Wintermonaten gesammelt wurden.	29
Abbildung 4: Verteilung der Vitamin D Serumspiegel (Detektion mittels Diasorin ELISA) in die Kategorien nicht ausreichende Versorgung (Endocrine Society, USA ; <20 ng/ml [33]), relative Unterversorgung (20 bis 30 ng/ml) sowie ausreichende Versorgung (<30 ng/ml). Die Werte wurden bei Patienten mit Normgewicht/Präadipositas ohne Diabetes mellitus mellitus (n= 45) aus Serumproben bestimmt, die in den Sommer- bzw. Wintermonaten gesammelt wurden.	30
Abbildung 5: Vergleich der Änderungen der Vitamin D Serumspiegel in den Jahreszeiten Sommer versus Winter in den beiden Gruppen mit Normgewicht/Präadipositas versus Diabetes mellitus/Adipositas. Sämtliche Werte entstammen der Bestimmung mittels Diasorin ELISA.....	31
Abbildung 6: systolischer und diastolischer Langzeitblutdruck. Vergleich Winter- und Sommermessung in den Gruppen mit Diabetes mellitus/Adipositas und mit Normgewicht/Präadipositas ohne Diabetes mellitus. Abkürzungen: Blutdruck, RR...33	33
Abbildung 7: Korrelation Vitamin D (Diasorin) und systolischer Tagesblutdruck in der Gruppe mit	35
Abbildung 8: Korrelation Vitamin D Serumspiegel (Diasorin) und systolischer Tagesblutdruck.....	35
Abbildung 9: Korrelation Vitamin D Serumspiegel (Diasorin) und diastolischer Nachtblutdruck	37
Abbildung 10: Korrelation Vitamin D Serumspiegel (Diasorin) und diastolischer Nachtblutdruck	37
Abbildung 11: Korrelation Vitamin D Serumspiegel und systolischen Blutdruck Nacht/Tag als	39
Abbildung 12: Korrelation Vitamin D Serumspiegel und systolischen Blutdruck Nacht/Tag als	40

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Zusammenstellung der bestimmten Laborwerte mit Angabe der Einheiten, Methodik und Referenzbereiche. Abkürzungen: Hämoglobin A _{1c} , HbA _{1c} ; Thyreoidea stimulierendes Hormon, TSH; Immunoturbidimetrie, TIA; Enzymatischer Farbttest, EFT; Potentiometrie, ISE; Elektro-Chemilumineszenzimmunoassay, ECLIA.	22
Tabelle 2: Sonnenstunden in Magdeburg in 2013 und 2014; Quelle: http://www.wetterkontor.de	23
Tabelle 3: 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel (Diasorin) der Gruppen im Winter und im Sommer. Angegeben sind der Median der Serumkonzentrationen und die Interquartilsabstände (IQR)	28
Tabelle 4: Überblick über die verschiedenen Korrelationen mit p-Werten, Vitamin D (Diasorin)/systolischer Tagesblutdruck im Winter.	34
Tabelle 5: Überblick über die verschiedenen Korrelationen mit p-Werten, Vitamin D (Diasorin)/systolischer Tagesblutdruck im Sommer.	34
Tabelle 6: Überblick über die verschiedenen Korrelationen mit p-Werten, Vitamin D (Diasorin)/systolische Nachtblutdruckwerte im Sommer.	36
Tabelle 7: Überblick über die verschiedenen Korrelationen mit p-Werten, Vitamin D (Diasorin)/diastolische Nachtblutdruckwerte im Sommer.	36
Tabelle 8: Überblick zu errechneten Korrelationen der Vitamin D Serumspiegel (Diasorin) mit dem systolischen Blutdruck Nacht/Tag als dipping-Quotient mit p-Werten im Sommer.	38

9 DANKSAGUNG

Ich möchte mich von ganzem Herzen bei allen beteiligten Personen bedanken.

Insbesondere Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Peter R. Mertens, Direktor der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie am Universitätsklinikum Magdeburg gilt mein Dank für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas, die Unterstützung, Anregungen, Hilfestellungen und Korrekturen.

Frau OÄ Dr. Kirsten Reschke gebührt ebenso mein Dank. An Frau Kluge richte ich meinen Dank für Terminorganisationen. Für die Messung des 25-Hydroxyvitamin D waren Fr. Claudia Piehler und Fr. Dr. Katrin Borucki eine echte Hilfe, vielen Dank! Fr. Dr. Paula Löwe half bei einigen statistischen Auswertungen, danke dafür. Herrn Schomburg (Institut für Biometrie und Medizinische Informatik) gebührt mein Dank für die statistische Beratung.

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Patienten bedanken, die an der Studie teilgenommen haben. Nur durch ihr Einverständnis standen Daten als Grundlage der wissenschaftlichen Analyse und medizinischen Forschung bereit.

Ebenso möchte ich mich bei meiner Kollegin Ulrike Grotjohann und meinem Praxispersonal für die Hilfe und Unterstützung bedanken. Auch Fr. Dr. Thureau und dem ganzen Praxispersonal gebührt mein Dank.

An die Herren und Damen Gutachter richte ich meinen Dank für die konstruktiven Korrekturhinweise.

Weiterhin möchte ich mich bei meinen Eltern Christine und Lothar Czernioch für ihre Unterstützung bedanken.

Bei meinem Ehemann Thomas möchte ich mich für die Geduld und das Verständnis bedanken. Zusammen mit unserer Tochter habt ihr mir stets beigestanden.

10 EHRENERKLÄRUNG

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Saisonale Schwankungen der Vitamin D Serumspiegel bei Patienten mit arterieller Hypertonie: Untersuchung zu Unterschieden bei Probanden mit Normgewicht/Präadipositas versus Diabetes mellitus/Adipositas sowie Korrelation der Vitamin D Serumspiegel mit dem Blutdruck

in der Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Peter Renè Mertens, Frau OÄ Dr. Kirsten Reschke, Fr. Dr. Katrin Borucki, Fr. Dr. Paula Löwe, Claudia Piehler, Claudia Kluge, Ulrike Grotjohann, Dr. Ulrike Thureau, das Institut für Biometrie und Medizinische Informatik des Universitätsklinikums Magdeburg A. ö. R. ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 15.05.2022

(Anja Beata Kutz)

Beata Kutz

11 LEBENSLAUF

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht vollständig enthalten.

2001 Chirotherapie

2012 GCP Training

2022 Fortbildungszertifikat

Mitgliedschaften

Ärztekammer Sachsen- Anhalt

Berufsverband der Allgemeinärzte Deutschlands Landesverband Sachsen-Anhalt e.V.

„Hatsuun Jindo“ Karate-Club Magdeburg-Barleben e.V.

IPPNW–Internationale Ärzte für die Verhütung des Atomkrieges/Ärzte in sozialer Verantwortung e.V.

SVOK – Schulungsverein Ohrekreis e.V.

Barleben, den 15.05.2022

Berita Wk

12 ANHANG
12.1 Ethikvotum

ÄRZTEKAMMER SACHSEN-ANHALT
Körperschaft des öffentlichen Rechts



Geschäftsstelle Halle · Am Kirchtor 9 · 06108 Halle/Saale

ETHIKKOMMISSION

Frau
Beata Kutz
Arztpraxis
Breiteweg 50
39179 Barleben

Bearbeiter : Frau Zsikla
Tel. : (03 45) 3 88 09 36
FAX : (03 45) 2 90 20 25
E-Mail : ethik@aeksa.de

Ihr Zeichen:

Halle, 22. Oktober 2012

Unser Zeichen: 49/12 (bitte stets angeben)

**Einfluss von saisonalen Variationen des Vitamin-D-Spiegels bei Diabetikern
und auf die Blutdruckeinstellung bei hypertonen, normgewichtigen Patienten**

Sehr geehrte Frau Kollegin Kutz,

die Ethikkommission der Ärztekammer Sachsen-Anhalt hat die Mitteilung über Ihre geplante Teilnahme an o. g. Studie zur Kenntnis genommen.

Sie schließt sich dem positiven Votum der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg an.

Änderungen des Prüfplans bzw. das Auftreten unerwünschter Ereignisse bitten wir der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg mitzuteilen.

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. med. Dr. rer. nat. Jürgen Metzner
Vorsitzender der Ethikkommission

Ärztekammer Sachsen-Anhalt
Landesgeschäftsstelle und
Geschäftsstelle Magdeburg
Doctor-Eisenbart-Ring 2
39120 Magdeburg
Internet: <http://www.aeksa.de/>

Telefon:
(03 91) 60 54-6
Fax:
(03 91) 60 54-70 00

Bankverbindung:
Deutsche Apotheker-
und Ärztebank e.G.
Filiale Magdeburg
Konto-Nr.: 0 003 054 012
BLZ: 120 906 40

Geschäftsstelle Dessau
Akazienwäldchen 8
06844 Dessau
Telefon:
(03 40)21 31 75

Geschäftsstelle Halle
Am Kirchtor 9
06108 Halle
Telefon:
(03 45) 3 88 09 36



Geschäftsstelle Halle · Am Kirchtor 9 · 06108 Halle/Saale

ETHIKKOMMISSION

Bearbeiter : Frau Zsikla
Tel. : (03 45) 3 88 09 36
FAX : (03 45) 2 90 20 25
E-Mail : ethik@aeksa.de

Ihr Zeichen:

Mitglieder der Ethikkommission (Wahlperiode 2011 – 2016)

Vorsitzender:

Doz. Dr. med. habil. Dr. rer. nat. J. Metzner
Facharzt für klinische Pharmakologie

Weitere Mitglieder:

Rosemarie Bahn
Theologin

Dr. med. Maike Hartmann
Fachärztin für Allgemeinmedizin

Ass. jur. Kathleen Hoffmann
Juristin

Dr. med. Sabine Reinhold
Fachärztin für Innere Medizin

Prof. Dr. med. habil. M. Kleiber
Facharzt für Rechtsmedizin

Dr. med. Hermann Voß
Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Ärztchammer Sachsen-Anhalt
Landesgeschäftsstelle und
Geschäftsstelle Magdeburg
Doctor-Eisenbart-Ring 2
39120 Magdeburg
Internet: <http://www.aeksa.de/>

Telefon:
(03 91) 60 54-6
Fax:
(03 91) 60 54-70 00

Bankverbindung:
Deutsche Apotheker-
und Ärztebank e.G.
Filiale Magdeburg
Konto-Nr.: 0 003 054 012
BLZ: 120 906 40

Geschäftsstelle Dessau
Akazienwäldchen 8
06844 Dessau
Telefon:
(03 40)21 31 75

Geschäftsstelle Halle
Am Kirchtor 9
06108 Halle
Telefon:
(03 45) 3 88 09 36

12.2 Einwilligungserklärung

UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG

A.ö.R.

Zentrum Innere Medizin
Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Diabetologie und Endokrinologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Peter R. Mertens



Einwilligungserklärung

zur Teilnahme an der Studie

„Einfluss von saisonalen Variationen des Vitamin-D-Spiegels bei Diabetikern und auf die Blutdruckeinstellung bei hypertonen, normgewichtigen Patienten“

Ich bestätige hiermit, dass ich durch die behandelnden Ärzte, Frau Dr. Reschke, Frau Grotjohann/ Frau Kutz mündlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der beabsichtigten klinischen Studie aufgeklärt wurde und für meine Entscheidung genügend Bedenkzeit hatte.

Ich habe die Patienteninformation gelesen, ich fühle mich ausreichend informiert und habe verstanden, worum es geht. Meine Ärztin hat mir ausreichend Gelegenheit gegeben, Fragen zu stellen, die alle für mich ausreichend beantwortet wurden. Ich hatte genügend Zeit mich zu entscheiden.

Meine Einwilligung, an diesem Forschungsvorhaben als Patient bzw. Proband teilzunehmen, erfolgt ganz und gar freiwillig. Ich stimme durch die Teilnahme an der Studie zu, dass eine Blutprobe bei mir gewonnen und zu Forschungszwecken untersucht wird.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir dadurch irgendwelche Nachteile für meine weitere ärztliche Behandlung und medizinische Versorgung entstehen.

(bitte zutreffendes ankreuzen)

Ich bin damit einverstanden, dass meine Proben für die Erforschung der Wirkung von Vitamin D untersucht werden.	Ja	Nein
Ich möchte, dass meine Proben nach der Untersuchung der Erforschung der Wirkung von Vitamin D vernichtet werden.	Ja	Nein
Falls ich meine Teilnahme an der Untersuchung der Erforschung der Wirkung von Vitamin D widerrufe, sollen meine Proben vernichtet werden.	Ja	Nein
Ich bin damit einverstanden, dass meine Proben für zukünftige Untersuchungen der Erforschung der Wirkung von Vitamin D und der Entstehung der diabetischen Nephropathie aufbewahrt werden.	Ja	Nein
Ich bin damit einverstanden, dass meine Proben pseudonymisiert auch von anderen Forschern für Untersuchungen, die mit der Erforschung der Wirkung von Vitamin D zu tun haben, verwendet werden können.	Ja	Nein

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Eine Pseudonymisierung erfolgt zum frühestmöglichen Zeitpunkt. Eine Veröffentlichung in wissenschaftlichen Zeitschriften erfolgt anonymisiert. Die Daten werden zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach Beendigung der wissenschaftlichen Untersuchungen gelöscht. Eine Weitergabe der personenbezogenen Daten wird ausschließlich an ärztliche Mitarbeiter, die an der Studie beteiligt sind, erfolgen.

Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus:

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten bzw. Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronische Datenträger aufgezeichnet werden dürfen. Ohne Namensnennung dürfen sie an Mitarbeiter der Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg sowie in pseudonymisierter Form an kooperierende Arbeitsgruppen zur Durchführung wissenschaftlicher Untersuchungen weitergegeben werden .

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und dieser unterschriebenen Einwilligungserklärung erhalten.

....., den _____
(Ort)

(Unterschrift des Studienteilnehmers)

Der Patient / die Patientin ist über die Durchführung der Studie und die damit verbundene Untersuchungen (Blutabnahme, Urinuntersuchung, EKG und Langzeitblutdruckmessung) ausführlich schriftlich und mündlich informiert worden.

....., den _____
(Ort)

(Unterschrift des Arztes)

UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG
A.ö.R.
Zentrum Innere Medizin
Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten
& Bereich Diabetologie und Endokrinologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Peter R. Mertens



Prüfplan

„Saisonale Schwankungen der Vitamin D Serumspiegel bei Patienten mit arterieller Hypertonie: Untersuchung zu Unterschieden bei Probanden mit Normgewicht/Präadipositas versus Diabetes mellitus/Adipositas sowie Korrelation der Vitamin D Serumspiegel mit dem Blutdruck“

1. Patientenauswahl und Anzahl

Einschlusskriterien

Patienten im Alter von 45-65 Jahren.

Einschlusskriterien Gruppe 1:

Patienten mit arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus Typ II, BMI ≥ 32 kg/m².

Einschlusskriterien Gruppe 2:

Patienten mit arterieller Hypertonie, BMI < 30 kg/m².

Ausschlusskriterien:

Antihypertensive Therapie mit mehr als 4 Wirkstoffen.

Serum-Kalium-Wert nicht im Normbereich.

Einnahme Vitamin D

Regelmäßiger Solariumbesuch im Winter

Drogen- und Alkoholabusus

Teilnahme an anderen Studien

Schwangere und Stillende

Minderjährige und nicht entscheidungsfähige Patienten werden ausgeschlossen.

Fehlende schriftliche Zustimmung zur Teilnahme an der Studie nach vorausgegangener ausführlicher Information über den Inhalt der Studie.

Abbruch der Studie:

Nicht vorgesehen.

Anzahl:

Die Mindestanzahl von Patienten beträgt 50 je Gruppe, um ein valides Ergebnis zu erzielen.

2. Patientenaufklärung und Einwilligung

Patientenaufklärung und Einwilligung sind in der Anlage beigefügt.

3. Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgt pseudonymisiert. Die anamnestischen Daten wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und Medikation usw. werden in einem Datenerfassungsbogen dokumentiert (siehe Anlage). Alle Daten werden zur späteren Auswertung in eine Tabelle überführt (Microsoft Excel 2007 für Windows). Verlaufskontakt 6 Monate nach Probengewinnung zur Erfassung des Verlaufs.

4. Probengewinnung

Die Gewinnung der Blutproben erfolgt durch herkömmliche periphere Venenpunktion im Rahmen der Routineblutentnahme unter Abnahme von einem HbA1c- Röhrrchen, einem BZ- Röhrrchen, einem 4 ml EDTA Röhrrchen zur DNA- Gewinnung sowie 2x10 ml Serum.

Spontanurin-Probe (ca. 10 ml)

5. Probenaufarbeitung

Verarbeitung und Lagerung von Urin- und Blutproben

Die in der Praxis Kutz gewonnenen Proben werden zur Analyse nach Magdeburg in das Labor Professor Schenk versendet.

Die in der Praxis Grotjohann gewonnenen Proben werden zur Analyse nach Geesthacht versendet.

Die gewonnenen Serumröhrrchen zur Vitamin D Bestimmung und Insulinspiegelbestimmung werden zentrifugiert, zusammen mit den EDTA- Röhrrchen zur DNA-Analyse zur Analyse nach Magdeburg in das Labor der Uniklinik versendet.

Die Proben werden eingefroren oder innerhalb von 120 Stunden nach der Probenentnahme verarbeitet.

Die Bestimmung der Konzentration von 25 OH Vitamin D in Serum oder Plasma erfolgt mit dem LIASON 25 OH Vitamin D TOTAL Assay (310600). Dies ist ein direkter, kompetitiver Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA) zur quantitativen Bestimmung des gesamten 25 OH Vitamin D in Serum oder Plasma. Während einer ersten Inkubation wird 25 OH Vitamin D von seinem Bindeprotein gelöst und bindet sich an den spezifischen Antikörper auf der Festphase. Nach 10 Minuten wird der Tracer (an ein Isoluminolderivat gebundenes Vitamin D) hinzugefügt. Nach einer zweiten, 10 Minuten langen Inkubation wird das ungebundene Material durch einen Spülzyklus entfernt. Anschließend werden die Starter-Reagenzien hinzugefügt und eine Blitz-Chemilumineszenzreaktion wird ausgelöst. Das Lichtsignal wird durch einen Fotovervielfacher als relative Lichteinheiten (Relative Light Units RLU) gemessen und ist umgekehrt proportional zur Konzentration von 25 OH Vitamin D in Kalibratoren, Kontrollen oder Proben.

Die Spontanurinproben werden umgehend zur Analyse in die entsprechenden Labore versendet. Dort erfolgt die quantitative Messung des Albumins im Urin mittels N Antiserum gegen Humanalbumin.

6. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgt mit Hilfe des „Statistical Package for Social Sciences“ (SPSS) 15.0 für Windows. Nach Analyse der Daten mit dem LSD-Test nach Bonferroni wird für anordbare (ordinale) Merkmale ein unabhängiger t-Test angeschlossen, sofern signifikante Unterschiede angezeigt werden. Alternative (nicht ordinale) Merkmale werden mit einem Vorzeichentest nach McNemar ausgewertet. P-Werte $< 0,05$ werden als signifikant angesehen.

Magdeburg, den _____

Beata Kutz

Ulrike Grotjohann

12.4 CRF-Bogen

Center	<input type="text"/>	Patient	<input type="text"/>
Datum der Visite	<input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	(TT.MM.JJJJ)	-Screening-
Demographie			
Geschlecht	<input type="radio"/> männlich	<input type="radio"/> weiblich	
Geburtsdatum	<input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	(TT.MM.JJJJ)	

Einschlusskriterien Gruppe 1

- | | nein | ja |
|--|--|-----------------------|
| 1. Alter zwischen 45 und 65 Jahre | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2. Arterieller Hypertonus | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3. BMI < 30 kg/m ² | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4. Bereitschaft des Patienten zur Nachuntersuchung | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5. Schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten vorhanden | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Datum der Einwilligungserklärung | <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | (TT.MM.JJJJ) |

Einschlusskriterien Gruppe 2

- | | nein | ja |
|--|--|-----------------------|
| 1. Alter zwischen 45 und 65 Jahre | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2. Diabetes mellitus Typ II | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3. BMI ≥ 32 kg/m ² | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4. Bereitschaft des Patienten zur Nachuntersuchung | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5. Schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten vorhanden | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Datum der Einwilligungserklärung | <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | (TT.MM.JJJJ) |

Center	□□	Patient	□□
Datum der Visite	□□.□□.□□□□	(TT.MM.JJJJ)	-Screening-

Ausschlusskriterien

- | | nein | ja |
|--|-----------------------|-----------------------|
| 1. Bestehende oder im Verlauf der Studie entstandene Schwangerschaft | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2. Alkoholabhängigkeit/-mißbrauch | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3. Drogenabhängigkeit/-mißbrauch | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4. Mehr als 4 Antihypertensiva | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5. Konsumierende Erkrankung | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 6. Vitamin-D-Vormedikation | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 7. Regelmäßige Solariumbesuche | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 8. Einnahme von Schlaftabletten | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Vor- und Begleiterkrankungen

- | | nein | ja |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1. Diabetes mellitus Typ II | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Seit wann □□□□ (JJJJ) | | |
| 2. Nephropathie | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3. Retinopathie | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| proliferativ | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Nicht proliferativ | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4. Hyperlipoproteinämie | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5. arterieller Hypertonus | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Center	<input type="text"/>	Patient	<input type="text"/>
Datum der Visite	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	(TT.MM.JJJJ)	-Screening-

- | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|
| 6. Koronare Herzerkrankung | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| a. Angina pectoris | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| b. Bypass | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| c. PTCA/ Stent | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 7. Früherer Myokardinfarkt | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 8. Periphere arterielle Verschlusskrankheit | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 9. Herzinsuffizienz | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Stadium NYHA: <input type="text"/> | | |
| 10. Apoplexia cerebri | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Risikofaktoren

- | | nein | ja |
|---|-----------------------|--|
| 1. 24-Stunden-Blutdruckmessung | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Gesamtmittelwert <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> mm Hg | | |
| 2. EKG | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| a. Sinusrhythmus | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| b. VHF | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| QTc <input type="text"/> <input type="text"/> ms | | |
| 3. Gewicht <input type="text"/> <input type="text"/> kg | | Größe <input type="text"/> <input type="text"/> cm |
| Bauchumfang <input type="text"/> <input type="text"/> cm | | BMI <input type="text"/> <input type="text"/> |

Center	<input type="text"/>	Patient	<input type="text"/>
Datum der Visite	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	(TT.MM.JJJJ)	-Screening-

Risikofaktoren- Laborwerte

HbA1c kap.	<input type="text"/> , <input type="text"/> %	<input type="text"/> , <input type="text"/> mmol/mol	
Cholesterin Gesamt	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dl	
HDL	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dl	
LDL	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dl	
Triglyzeride	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dl	
Kreatinin	<input type="text"/> , <input type="text"/>	mg/dl	
Vit D3 25-OH Spiegel	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	nmol/l	
Insulinspiegel	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	pmol/l	
Proteinurie Spontanurin nasschemisch (Labor)			
<input type="radio"/> <30	<input type="radio"/> <300	<input type="radio"/> 300-1g	<input type="radio"/> > 1g
Micraltest Spontanurin semiquantitativ/ trockenchemisch			
<input type="radio"/> neg	<input type="radio"/> <20 mg/l	<input type="radio"/> <50 mg/l	<input type="radio"/> <100mg/l

Vor- und Begleitmedikation

	nein	ja
Vitamin D	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Calcium	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Statin	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zahl der Antihypertensiva	<input type="text"/> <input type="text"/>	
Medikamentenplan anbei	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Center	□□	Patient	□□
Datum der Visite	□□.□□.□□□□	(TT.MM.JJJJ)	-Ende der Studie-

Abschlussuntersuchung

- Reguläres Studienende

Datum der Beendigung der Studie □□.□□.□□□□ (TT.MM.JJJJ)

- Vorzeitiges Ausscheiden des Patienten

Datum des Abbruchs □□.□□.□□□□ (TT.MM.JJJJ)

Grund des vorzeitigen Austritts des Patienten aus der Studie

- Patient/ Bevollmächtigter zog seine Einwilligung zurück, Grund des Austritts: _____
- Weiterführung der Studie würde Wohlergehen des Patienten schädigen
- Nicht- Einhaltung der Studienbedingungen, welche einen Einfluß auf valide Daten haben könnten
- Patient kann nicht weiter an Kontrolluntersuchungen teilnehmen
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Bitte SAE Formular ausfüllen!
- Tod Bitte SAE Formular ausfüllen!
- Andere Gründe, spezifizieren _____

		nein	ja
Auftreten einer neuen, studienrelevanten Begleiterkrankung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
wenn ja:			
2. Nephropathie		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Retinopathie		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Stadium: □			
4. Hyperlipoproteinämie		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. arterieller Hypertonus		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Center	□□	Patient	□□
Datum der Visite	□□.□□.□□□□	(TT.MM.JJJJ)	-Ende der Studie-

- | | nein | ja |
|---|-----------------------|-----------------------|
| 6. Koronare Herzerkrankung | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| a. Angina pectoris | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| b. Bypass | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| c. PTCA/ Stent | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 7. Myokardinfarkt | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 8. Periphere arterielle Verschlusskrankheit | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 9. Herzinsuffizienz | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 10. Stadium NYHA: □□ | | |
| 11. Apoplexia cerebri | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Risikofaktoren

- | | nein | ja |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1. 24-Stunden-Blutdruckmessung | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Gesamtmittelwert □□□/□□□ mm Hg | | |
| 2. EKG | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| c. Sinusrhythmus | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| d. VHF | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| QTc □□□ ms | | |
| 3. Gewicht □□□ kg | | Größe □□□ cm |
| Bauchumfang □□□ cm | | BMI □□□ |

Risikofaktoren- Laborwerte

HbA1c kap. □□,□% □□,□□ mmol/mol

Cholesterin Gesamt □□□ mg/dl

HDL □□□ mg/dl

Center	<input type="text"/>	Patient	<input type="text"/>
Datum der Visite	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	(TT.MM.JJJJ)	-Ende der Studie-

LDL	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dl	
Triglyzeride	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dl	
Kreatinin	<input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dl	
Vit D3 25-OH Spiegel	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	nmol/l	
Insulinspiegel	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	pmol/l	
Proteinurie Spontanurin nasschemisch (Labor)			
<input type="radio"/> <30	<input type="radio"/> <300	<input type="radio"/> 300-1g	<input type="radio"/> > 1g
Micraltest Spontanurin semiquantitativ/ trockenchemisch			
<input type="radio"/> neg	<input type="radio"/> <20 mg/l	<input type="radio"/> <50 mg/l	<input type="radio"/> <100mg/l

Vor- und Begleitmedikation

	nein	ja
Vitamin D	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Calcium	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Statin	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zahl der Antihypertensiva	<input type="text"/> <input type="text"/>	
Medikamentenplan anbei	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Datum

Unterschrift Studienarzt

12.5 Dokumentationsbogen

UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.

Zentrum Innere Medizin

Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten
& Bereich Diabetologie und Endokrinologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Peter R. Mertens



Dokumentationsbogen:

„Saisonale Schwankungen der Vitamin D Serumspiegel bei Patienten mit arterieller Hypertonie: Untersuchung zu Unterschieden bei Probanden mit Normgewicht/Präadipositas versus Diabetes mellitus/Adipositas sowie Korrelation der Vitamin D Serumspiegel mit dem Blutdruck“

Name des Patienten	Winter		Sommer	
	Aufkleber			
Geburtsdatum des Patienten				
Geschlecht des Patienten	O m O w			
Gewicht des Patienten	kg		kg	
BMI				
Größe des Patienten	cm		cm	
Bauchumfang	cm		cm	
EKG	O SR O VHF cQT-Zeit		ABI	
24-h-Langzeit-Blutdruckmessung	Gesamtdurchschnitt		Gesamtdurchschnitt	
Proteinurie	O <30 mg/d	O <300 mg/d	O <30 mg/d	O <300 mg/d
Spontanurin	O 300mg/d-1g/d	O >1g/d	O 300mg/d-1g/d	O >1g/d
Micraltest Spontanurin	Urinstreifen: O (-) O (+) O (++) O (+++) O (++++)		Urinstreifen: O (-) O (+) O (++) O (+++) O (++++)	
HbA1C (%) kap.	%		%	
Fettwerte	Gesamtchol. Trigl. LDL HDL mg%		Gesamtchol. Trigl. LDL HDL mg%	
Kreatinin	mg%		mg%	
Harnsäure	mg/dl		mg/dl	
Elektrolyte	K Ca Ph		K Ca Ph	
Nüchtern-glucose	mg/dl		mg/dl	
Vitamin D Spiegel	ng/ml		ng/ml	
Insulinspiegel	pmol/l		pmol/l	
Diabetes mellitus	O Typ II seit wann:			
Begleiterkrankungen (ankreuzen falls zutreffend)	O KHK/ AP/ Bypass/ Stent O früherer Myokardinfarkt O pAVK Stadium: O Herzinsuffizienz NYHA O Apoplexia cerebri		O Solarium? O diabetische Retinopathie: O ja Stadium: O nein O Schlaf-Apnoe-Syndrom	
Regelmäßig eingenommene Medikamente (ankreuzen falls zutreffend)	O Medikamentenplan anbei O Vitamin D Vormedikation O Calcium O Statin O Alkohol O Drogen O Schlaftabletten		O Medikamentenplan anbei O Medikamentenplan geändert?	
Datum				