
„Aus der Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und
Endokrinologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg“

**Korrelationen der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel mit dem
Eintreten von Diabetes mellitus und Herzrhythmusstörungen**

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Vorgelegt von Eike Kristof Wolters
aus Bremen
Magdeburg 2017

Für meine Eltern

Veröffentlichungen

Teile der hier vorgestellten Arbeit wurden in dem Artikel „Vitamin D in der Diskussion“ in der Zeitschrift „Journal für klinische Endokrinologie und Stoffwechsel: kardiovaskuläre Endokrinologie, Diabetes, endokrine Onkologie, Andrologie, Schilddrüse, pädiatrische Endokrinologie, Adipositas, Nebenniere, Mineralstoffwechsel und Knochen, Neuroendokrinologie, gynäkologische Endokrinologie. - Gablitz : Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, Bd. 9.2016, 2, S. 39-42“ veröffentlicht.

Kurzreferat

In der vorliegenden Arbeit wurde die Versorgung mit Vitamin-D in der Region Magdeburg anhand des Patientenkollektivs der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie über einen Zeitraum von 2 Jahren erfasst.

Das vorrangige Ziel dieser Arbeit ist die Erfassung der Vitamin-D Versorgung, gemessen anhand der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel. Es wurden Assoziationsanalysen des 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegels mit Diabetes mellitus, Herzerkrankungen und Veränderungen im Elektrokardiogramm durchgeführt.

In dieser Arbeit konnte an einem endokrinologisch und nephrologisch geprägten Patientenkollektiv aus Magdeburg gezeigt werden, dass der durchschnittliche 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei $20,2 \pm 11,3$ ng/ml liegt. Dabei weisen nur 17,4 % eine ausreichende Versorgung mit Vitamin-D (>30 ng/ml) auf und 58,7 % haben einen Vitamin-D-Defizit (<20 ng/ml). Die Versorgung unseres Kollektivs mit Vitamin-D ist also unzureichend.

In dieser Arbeit konnte ein signifikanter Zusammenhang von niedrigen 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel bei Patienten mit erhöhtem BMI, Diabetes mellitus und Vorhofflimmern nachgewiesen werden.

Wir konnten erstmalig eine signifikante Korrelation des 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegels mit der QTc-Zeit nachweisen. So gehen niedrige 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel mit längeren QTc-Zeiten einher. Dieser Zusammenhang ist geschlechtsabhängig und spielt besonders bei Männern eine Rolle.

INHALTSVERZEICHNIS

Veröffentlichungen	III
Kurzreferat	III
1 EINLEITUNG	1
1.1 Endogene Synthese und Aufnahme von Vitamin-D	1
1.2 Die physiologische Wirkung von Vitamin-D3.....	3
1.3 Extraossäre Wirkung von Vitamin-D.....	5
1.4 Definition der Referenzbereiche für „normale“ Vitamin-D-Spiegel	8
1.5 Prävalenz von Vitamin-D-Defizienz	9
1.6 Diabetes mellitus und Vitamin-D	10
1.7 Herzaktivität und Vitamin-D	11
1.8 Niereninsuffizienz und Vitamin-D	13
1.9 Ziele der vorliegenden Arbeit.....	15
2 MATERIAL UND METHODEN	16
2.1 Studiendesign	16
2.2 Datenerfassung	16
2.2.1 Bestimmung des 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegels	17
2.2.2 Klinische Parameter	17
2.2.3 Erfassung von Parametern aus den Entlassungsbriefen	18
2.2.4 Routine-Laborparameter	19
2.2.5 Immunologische Parameter.....	21
2.2.6 EKG Auswertung	22
2.3 Statistische Auswertung der Daten	22
2.4 Eingeschlossenes Patientenkollektiv	23
3 ERGEBNISSE	25
3.1 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs in der Übersicht	25
3.1.1 Aufteilung des 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel in normale, insuffiziente und defizitäre Versorgung	29
3.2 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel in Abhängigkeit vom Alter	29
3.3 25-Hydroxycholecalciferol und BMI	32
3.4 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs mit Diabetes mellitus	34
3.5 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel und Diabetes mellitus, statistische Auswertung	36
3.5.1 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel und Diabetes mellitus	36
3.5.2 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel und Diabetes mellitus Typ I	37
3.5.3 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel und Diabetes mellitus Typ II	40
3.5.4 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel und Diabetes mellitus anderer Genese	40

3.5.5	25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel und Diabetes mellitus unterschiedlicher Entitäten.....	41
3.5.6	25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel und Insulin-Therapie bei Diabetes mellitus Typ II.....	43
3.6	Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs mit Herzerkrankungen.....	45
3.7	25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel und Herzrhythmusstörungen, statistische Auswertung.....	46
3.7.1	25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel und Vorhofflimmern.....	46
3.7.2	25-Hydroxycholecalciferol Spiegel und Sinusrhythmus	47
3.7.3	25-Hydroxycholecalciferol Spiegel und Herzfrequenz.....	48
3.7.4	25-Hydroxycholecalciferol Spiegel und QTc-Zeit	49
3.8	25-Hydroxycholecalciferol-Verteilung bei Diabetes mellitus und Vorhofflimmern.....	55
3.9	25-Hydroxycholecalciferol Spiegel und Leukozytenzahl	58
3.10	25-Hydroxycholecalciferol und Elektrolyte	59
3.10.1	25-Hydroxycholecalciferol und Kalzium	59
3.10.2	25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel in Beziehung zu Vorhofflimmern und Elektrolyte...	60
4	DISKUSSION	63
4.1	Vitamin-D Versorgung und Diabetes mellitus.....	64
4.2	Vitamin-D Versorgung und Vorhofflimmern.....	68
4.3	Vitamin-D Versorgung und Herzfrequenz	72
4.4	Vitamin-D Versorgung und die QTc-Zeit	75
4.5	Klinische Studien zur Vitamin-D Versorgung und Erkrankungen.....	77
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	79
6	LITERATUR.....	81
7	ANHANG	97
7.1	Danksagung.....	97
7.2	Ehrenerklärung	98
7.3	Lebenslauf	99
7.4	Ethikvotum A.....	101
7.5	Ethikvotum B.....	103
7.6	Ethikvotum G	105

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Mittelwerte der 25-Hydroxycholecalciferol Spiegel in Abhängigkeit des Monates der Abnahme (n=1.501).....	26
Abbildung 2: Histogramm der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel aufgetrennt nach Geschlecht	27
Abbildung 3: Anteil des Patientenkollektivs an der Vitamin-D Versorgung klassifiziert nach der „amerikanischen Endokrinologischen Gesellschaft“	29
Abbildung 4: Alterspyramide aufgeteilt nach Männer und Frauen	30
Abbildung 5: Korrelation der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel mit dem Alter.	31
Abbildung 6: Korrelation der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel mit dem BMI.	32
Abbildung 7: Boxplot der ausreichenden, insuffizienten und defizitären 25-Hydroxycholecalciferol-Versorgung im Bezug zum Body Mass Index.	33
Abbildung 8: Mittelwert des 25-Hydroxycholecalciferol bei einer Klassifizierung des BMI in 5 kg/m ² Gruppe sowie Mittelwerte von Patienten BMI ≤30 kg/m ² und >30 kg/m ²	34
Abbildung 9: Boxplot der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei Patienten ohne Diabetes mellitus und mit Diabetes mellitus	36
Abbildung 10: Boxplot der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei Patienten ohne Diabetes mellitus und mit Diabetes mellitus Typ I.....	38
Abbildung 11: Boxplot der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei Patienten ohne Diabetes mellitus und mit Diabetes mellitus Typ I bei Patienten jünger als 50 Jahre.	39
Abbildung 12: Boxplot der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei Patienten ohne Diabetes mellitus und mit Diabetes mellitus Typ II.....	40
Abbildung 13: Boxplot der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei Patienten ohne Diabetes mellitus und mit „Diabetes mellitus anderer Genese“.	41
Abbildung 14: Boxplot der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel von Patienten ohne Diabetes mellitus und verschiedener Diabetes mellitus Entitäten mit adjustierten p-Werten nach statistischer Auswertung mittels Kruskal- Wallis-Testung.	42
Abbildung 15: Boxplot der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II mit und ohne Insulin-Therapie.	44
Abbildung 16 Korrelation der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel mit der Insulinmenge.	45
Abbildung 17: Boxplot zum Vergleich der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei Patienten ohne und mit Vorhofflimmern.....	47

Abbildung 18: Boxplot zum Vergleich der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei Patienten mit und ohne Sinusrhythmus.	48
Abbildung 19: Korrelation der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel mit der Herzfrequenz.	49
Abbildung 20: Korrelation der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel mit der QTc-Zeit.	50
Abbildung 21: Mittlere Verteilung von 25-Hydroxycholecalciferol bei Frauen und Männern mit klassifizierten QTc-Zeiten.	51
Abbildung 22: Mittlere Verteilung von 25-Hydroxycholecalciferol bei Männern mit klassifizierten QTc-Zeiten.	52
Abbildung 23: Mittlere Verteilung von 25-Hydroxycholecalciferol bei Frauen mit klassifizierter QTc-Zeit.	54
Abbildung 24: Mittlere Verteilung von 25-Hydroxycholecalciferol bei den Diagnosen „Diabetes mellitus“ und „Vorhofflimmern“	55
Abbildung 25: Korrelation der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel mit der Leukozytenzahl	58
Abbildung 26: Korrelation der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel mit den Kalzium-Serumspiegeln.	60

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Übersicht der Blut-Laborparameter.....	20
Tabelle 2: Übersicht der Urin-Laborparameter	20
Tabelle 3: Übersicht der immunologischen Parameter	21
Tabelle 4: Patientencharakteristika mit Mittelwerte und deren Standardabweichung.	25
Tabelle 5: Ergänzende Daten zu Abbildung 1.	26
Tabelle 6: Morbiditätsverteilung in dem Patientenkollektiv.	28
Tabelle 7: Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs in Bezug auf Diabetes mellitus. Gesamtkollektiv und aufgeschlüsselt nach Diagnosen „Diabetes mellitus“, „kein Diabetes mellitus“ sowie den einzelnen Diabetes mellitus Subentitäten.....	35
Tabelle 8: Kardiale Morbiditätsverteilung in dem Patientenkollektiv.	46
Tabelle 9: Mittelwerte und deren Standardabweichung der EKG-Auswertung.	46
Tabelle 10: Deskriptive Daten der Gruppen aus Abbildung 21 sowie der p-Wert nach Mann-Whitney U-Test zum Vergleich von den Gruppen ≤ 390 ms gegen ≥ 471 ms.	51
Tabelle 11: Deskriptive Daten der Gruppen aus Abbildung 22 sowie der p-Wert nach Mann-Whitney U-Test zum Vergleich von den Gruppen ≤ 390 ms gegen ≥ 471 ms.	52
Tabelle 12: Deskriptive Daten der Gruppen aus Abbildung 23 sowie der p-Wert nach Mann-Whitney U-Test zum Vergleich von den Gruppen ≤ 390 ms sowie ≥ 471 ms.	54
Tabelle 13: Diagnosen „Diabetes mellitus“ sowie „Vorhofflimmern“ und Klassifizierung des 25-Hydroxcholecalciferol-Serumspiegels in ausreichend, insuffizient und defizitär.	57
Tabelle 14: Überblick der Anzahl und Mittelwerte von 25-Hydroxycholecalciferol und ausgewählten Elektrolyten.	59

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE	Angiotensin Converting Enzym
ACE-I	Angiotensin Converting Enzym-Inhibitor
ATRB	Angiotensin Rezeptor Blocker
bpm	beats per minute
CD	Cluster of differentiation
EKG	Elektrokardiogramm
END11	Endokrinologische Station des Uniklinikums Magdeburg
IE/IU	Internationale Einheit / internationale Unit
IL	Interleukin
kDa	kilodalton
LRP2	low-density lipoprotein-related protein 2
NAHNES	National Health and Nutrition Examination Survey
NEP7	Nephrologische Station des Uniklinikums Magdeburg
NOD-Mäuse	Non-obese diabetic mice (Modeltiere für Diabetes mellitus Typ I)
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
SOP	Standard Operating Procedure
TH-Zellen	T-Helfer-Zellen
VDBP	Vitamin-D-bindendes Protein
VDR	Vitamin-D-Rezeptor
VHF	Vorhofflimmern

1 EINLEITUNG

1928 erhielt Adolf Otto Reinhold Windaus den Nobelpreis für Chemie für seine Untersuchungen zum Aufbau von Steroiden und deren Verbindung zu Vitaminen. Dabei erforschte er nicht nur die chemische Struktur von Steroiden, sondern auch die der Vitamin-B- und Vitamin-D-Komplexgruppe. Windaus konnte seine Ergebnisse durch die Synthese der Moleküle bestätigen. Das synthetisch hergestellte Vitamin-D, unter Vigantol vermarktet, stellt einen Meilenstein bei der Behandlung der Rachitis dar.

Sein Kollege Wilhelm Blitz sagte in der Ansprache zu Windaus 65. Geburtstag: „Wenn ich mir ein Denkmal vorstelle, das eine dankbare Menschheit einmal Windaus errichten wird, so drängen sich darauf um seine Gestalt Scharen von Kindern, die ihm Gesundheit und Heilung verdanken.“

1.1 Endogene Synthese und Aufnahme von Vitamin-D

Vitamin-D₃ wird zum größten Teil in der Haut unter UVB-Einstrahlung (Wellenlänge 290-315 nm) gebildet. Dabei wird aus dem endogen hergestellten Cholesterin-Derivat 7-Dehydrocholesterin durch die Einwirkung des ultravioletten Lichtes der B-Ring des Cholesterins geöffnet und so die Steroidstruktur zum Prävitamin-D₃ photolysiert. Das Prävitamin-D₃ isomerisiert anschließend spontan zum Vitamin-D₃ (Cholecalciferol oder Calciol) (1-3).

Aus den Hautzellen gelangt das Cholecalciferol in den extrazellulären Raum und von dort in das Kapillarbett der Haut. Mit Hilfe des Vitamin-D-bindenden Proteins (VDBP) gelangt das Molekül über das Blut zur Leber. Hier wird zunächst das Kohlenstoffatom 25 des Cholecalciferols durch die 25-Hydroxylase (CYP-2R1) mit einer OH-Gruppe beladen, woraufhin es als 25-Hydroxycholecalciferol (Calcidiol) bezeichnet wird.

Erneut freigegeben ins Blut und gebunden an das VDBP wird der 25-Hydroxycholecalciferol-VDBP-Komplex in der Niere durch den Glomerulus filtriert und anschließend der größte Teil durch den Megalin-Cubilin-Komplex im proximalen Tubulus reabsorbiert. Nach einer weiteren Hydroxylierung in den epithelialen Zellen des proximalen Tubulus entsteht die aktive Form des Vitamins, das 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol) (1, 4-7).

Auf dem Weg zum aktiven 1,25-Dihydroxycholecalciferol stellt die letzte Hydroxylierung durch die α 1-Hydroxylase (CYP-27B1) in den Mitochondrien des proximalen Tubulus den regulierenden Schritt bei der endogenen Synthese dar. Die vorangegangenen Schritte werden im Wesentlichen durch das Angebot der durch die Nahrung aufgenommenen Vitamin-D-Derivate sowie durch die Sonnenlichtexposition bestimmt. Das 25-Hydroxycholecalciferol korreliert folglich mit dem Angebot. Daher eignet sich das 25-Hydroxycholecalciferol gut, den Vitamin-D-Status eines Individuums zu ermitteln. Des Weiteren ist die Halbwertszeit des 25-Hydroxycholecalciferol ca. 2 Wochen, was es weniger anfällig für kurzzeitige Schwankungen macht.

1,25-Dihydroxycholecalciferol bindet im Weiteren an den Vitamin-D-Rezeptor (VDR) und induziert damit einerseits die 24-Hydroxylase (CYP-24A1), welche die Inaktivierung des aktiven 1,25-Dihydroxycholecalciferol bewirkt, und andererseits kommt es zu einer Inhibierung der α 1-Hydroxylase, wodurch weniger aktives 1,25-Dihydroxycholecalciferol vorliegt (1, 8, 9).

Sobald 1,25-Dihydroxycholecalciferol an den Vitamin-D-Rezeptor (VDR) im proximalen Tubulus bindet, kommt es wie oben beschrieben zu einer Abnahme der α 1-Hydroxylase-Aktivität und gleichzeitig wird die Expression der 24-Hydroxylase erhöht, was den vermehrten Abbau von 1,25-Dihydroxycholecalciferol bewirkt. Neben diesem selbstlimitierenden Vorgang gibt es noch weitere Faktoren, die den Vitamin-D-Metabolismus beeinflussen. So kann das Parathormon (PTH) die α 1-Hydroxylase stimulieren und die 24-Hydroxylase supprimieren, wodurch mehr 1,25-Dihydroxycholecalciferol entsteht. Bei einer Hypokalzämie kommt es zu einer verminderten Expression des VDR im proximalen Tubulus. Dadurch kann das 1,25-Dihydroxycholecalciferol nicht mehr die α 1-Hydroxylase supprimieren und die 24-Hydroxylase aktivieren. Konsekutiv kommt es auch hier zu einem Anstieg des 1,25-Dihydroxycholecalciferols (9-13).

Neben der endogenen Synthese können Vitamin-D-Derivate auch exogen über die Nahrung und durch Substitution aufgenommen werden. Dabei wird das fettlösliche Vitamin aus dem Darm in Chylomikronen aufgenommen und gelangt über das lymphatische System ins Blut. Hier bindet es ans VDBP und wird anschließend wie bei der endogenen Synthese mit Hydroxyl-Gruppen zunächst in der Leber und anschließend in der Niere beladen (1).

Nur wenige Nahrungsmittel enthalten größere Mengen an Vitamin-D-Derivaten. Lebertran weist sehr hohe Konzentrationen an Vitamin-D₃ auf, aber auch fettige Fischarten wie Lachs, Thunfisch oder Makrele sowie Pilze, besonders der sonnengetrocknete Shiitake, enthalten verhältnismäßig viel Vitamin-D-Derivate. In einigen Ländern wie Kanada werden daher Lebensmittel wie Milch mit Vitamin-D₃ angereichert (14).

Bei der Substitution können sowohl Vitamin-D₂ oder Vitamin-D₃ verabreicht werden. Vitamin-D₂ wird durch ultraviolettes Licht aus Ergosterol durch Hefe gewonnen und ist somit pflanzlichen Ursprungs, wohingegen Vitamin-D₃ durch ultraviolettes Licht aus 7-Dehydrocholesterol bzw. Lanolin kommt und somit aus Tieren stammt (1).

Bis zu 80 % des Vitamin-D₃ werden in der Haut gebildet. Dabei wird eine Vitamin-D₃-Intoxikation durch Sonneneinstrahlung auf zwei Weisen vermieden. Erstens wird das Prävitamin-D₃, sobald es in größeren Mengen in der Haut vorkommt, nicht nur zu Vitamin-D₃ transformiert, sondern auch zu den biologisch inaktiven Molekülen Lumisterol und Tachysterol. Zweitens kann das Vitamin-D₃ selbst in die biologisch inerten Photoprodukte Suprasterol I und II photolysiert werden. Neben diesen Vorgängen haben zusätzlich auch noch die Pigmentierung der Haut, das Alter und der Breitengrad Einfluss auf die Synthese. Eine Intoxikation mit Vitamin-D₃ durch Sonneneinstrahlung konnte daher noch nicht beobachtet werden (2, 3, 15-18).

Mit künstlichen UVB-Strahlen kann eine minimale erythematöse Dosis (MED) individuell festgelegt werden. Dabei werden die künstlichen Sonnenstrahlen in unterschiedlichen Stärkegraden auf die Haut des Rückens aufgestrahlt und 24 Stunden später ermittelt, welche UVB-Exposition zu einer erythematösen Hautreizung geführt hat (19).

Für Kaukasier liegt diese MED im Juli bei Sonnenhochstand z. B. in Boston bei etwa 10-12 Minuten. Eine totale Bestrahlung des Körpers mit einer MED kann dabei zwischen 10 000-20 000 IU Vitamin-D₃ synthetisieren (19).

1.2 Die physiologische Wirkung von Vitamin-D3

Die Kalziumspiegel werden im menschlichen Körper in engen Grenzen gehalten. Vitamin-D₃ nimmt dabei für die Kalziumhomöostase eine maßgebliche Rolle ein. Einerseits sorgt es für die Kalziumaufnahme aus dem Darm, andererseits für die Rückresorption in der Niere.

1,25-Dihydroxycholecalciferol bindet im Darm an den Vitamin-D-Rezeptor (VDR) und steigert die intestinalen Kalziumaufnahme (20). Bei einem Vitamin-D-Defizit werden nur ca. 10-15 % des Kalziums und 50-60 % des Phosphats aus dem Darm aufgenommen, wohingegen bei einer ausreichenden Versorgung mit 1,25-Dihydroxycholecalciferol eine Aufnahme von 30-40 % an Kalzium und bis zu 80 % von Phosphat erfolgt (1, 21).

Das liegt an zwei unterschiedlichen Prozessen, die entscheidend für die Kalziumaufnahme sind. Einerseits gibt es eine transzellulären und andererseits eine parazelluläre Aufnahme von Kalzium. Auf dem Weg des Kalziums durch die Zelle sind dabei drei Schritte entscheidend. Erstens die Aufnahme des Kalziums auf der luminalen Seite, bewerkstelligt durch TRPV6 („*transient receptor potential vanilloid 6*“) (höchste Konzentration im Darm) und TRPV5 (vermehrt in der Niere), zweitens den Transport durch die Darmzelle, vorwiegend durch Calbindin vermittelt, und drittens die Ausscheidung des Kalziums auf der basalen Zellseite, hauptsächlich durch eine Ca^{2+} -ATPase und weniger durch einen $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher durchgeführt. Alle drei Schritte werden dabei durch 1,25-Dihydroxycholecalciferol reguliert. Auch bei der parazellulären Aufnahme hat 1,25-Dihydroxycholecalciferol einen Einfluss auf die Kalziumaufnahme, indem die Zell-Zell-Verbindungen permeabler werden und so mehr Kalzium durch die Verbindungen eindringen kann. Dieser Effekt ist allerdings geringer als bei dem transzellulären Transport (22).

In der Niere sorgt das 1,25-Dihydroxycholecalciferol ebenfalls für eine vermehrte Aufnahme bzw. Reabsorption von Kalzium. Ca. 50-60% des Kalziums werden in dem distalen Tubulus, 20% in der Henle-Schleife, 10-15% im dicken aufsteigenden Anteil der Henle-Schleife und ca. 5% im Sammelrohr absorbiert. Interessanterweise ist die Expression von VDR im distalen Tubulus höher als im proximalen Tubulus, folglich ist auch die Konzentration von Vitamin-D-abhängigen Proteinen wie TRPV6 und TRPV5, Calbindin und der Ca^{2+} -ATPase hier höher. Neben der Kalziumaufnahme wird auch die Phosphataufnahme in der Niere durch 1,25-Dihydroxycholecalciferol gesteigert (23).

Insgesamt sorgt Vitamin-D₃ durch die Aufnahme von Kalzium und Phosphat für die Mineralisierung des Knochens. Physiologische Konzentrationen von Vitamin-D₃ sorgen für eine Zunahme der Knochendichte und -masse (24). Ein Vitamin-D₃-Mangel führt bei Erwachsenen zu einer Osteomalazie und bei Kindern zu Rachitis.

Unter bestimmten Konstellationen, wie einer Hypokalzämie und unter dem Einfluss von PTH, kann es zu einer Resorption des Knochens, d.h. einem Nettoabbau, kommen. Gerade bei älteren Patienten konnte gezeigt werden, dass eine Substitution von Kalzium und Vitamin-D-Analoga zu einer Reduktion von Frakturen führt (25, 26).

1.3 Extraossäre Wirkung von Vitamin-D

Neben der Wirkung auf den Knochen und den Kalziumhaushalt wirken die Vitamin-D-Derivate auch auf andere Zellen des Körpers. So exprimieren nicht nur die Enterozyten, Osteoblasten, und die Zellen des distalen Tubulus einen Vitamin-D-Rezeptor (VDR), sondern auch eine Vielzahl anderer Zellen.

Es konnte gezeigt werden, dass Zellen der Nebenschilddrüse, Keratinozyten, Promyelozyten, Lymphozyten (T- und B-Zellen), Dickdarmzellen, Zellen der Hirnanhangsdrüsen, Ovarialzellen, glatte Muskelzellen, Kardiomyozyten, Endothelzellen, Leberzellen sowie Skelettmuskelzellen mit einem VDR ausgestattet sind (27-33).

Eine der ersten wichtigen Erkenntnisse war dabei die Wirkung auf die Zellen der Nebenschilddrüse. Dabei wird einerseits eine Proliferation der Nebenschilddrüsenzellen durch Vitamin-D verhindert und andererseits die Produktion von Parathormon (PTH) unterdrückt (27, 32, 34).

Neben diesen Wirkungen haben die Vitamin-D-Derivate auch einen Einfluss auf das Immunsystem. Dabei werden sowohl das angeborene wie auch das erworbene Immunsystem durch Vitamin-D-Derivate positiv beeinflusst.

So kommt es beim angeborenen Abwehrsystem zu einer Erhöhung der Chemotaxis und der Phagozytose der Makrophagen und Monozyten, was einen größeren antimikrobiellen Effekt dieser Zellen bewirkt. Zusätzlich kommt es zu einer vermehrten Bildung von antimikrobiellen Peptiden, wie Defensin β 2 oder Cathelicidin (35-39). Darüber hinaus können auch antigenpräsentierende Zellen, besonders die dendritischen Zellen, positiv beeinflusst werden. Diese wiederum sind für die Rekrutierung von T- und B-Zellen maßgeblich. Durch 1,25-Dihydroxycholecalciferol kann die Funktion und Morphologie der dendritischen Zellen zu einem toleranteren Immunsystem mit einer verminderten Antigenpräsentation beeinflusst werden. Weiterhin werden Chemokine, die unter anderem die T-Zellen beeinflussen, moduliert. So werden zum Beispiel die T-Zell stimulierenden Interleukin-2 (IL-2),

IL-17 und Toll-Like-Rezeptoren auf Monozyten vermindert und das anti-inflammatorisch wirkende IL-10 vermehrt gebildet (36, 40-44).

Zudem können Vitamin-D-Derivate einen Einfluss auf die erworbene Immunabwehr haben. So wirkt 1,25-Dihydroxycholecalciferol antiproliferativ auf B-Zellen, verhindert die Differenzierung und sorgt für die Apoptose von Immunglobulin-produzierenden Zellen. Dabei scheint gerade dies bei Autoimmunerkrankungen eine wichtige Rolle zu spielen (36, 42, 45). Bei T-Zellen sorgen Vitamin-D-Derivate für einen direkten endokrinen Effekt, in dessen Folge vermehrt 25-Hydroxycholecalciferol zu 1,25-Dihydroxycholecalciferol umgesetzt wird. Die höhere Konzentration von 1,25-Dihydroxycholecalciferol verändert die Immunantwort von Monozyten, dendritischen Zellen und weiteren antigenpräsentierenden Zellen. Bei T-Helferzellen werden die Proliferation, Differenzierung und der Zytokinhaushalt ebenfalls beeinflusst (36, 46).

Insgesamt sorgen Vitamin-D-Derivate sowohl bei der angeborenen wie auch bei dem erworbenen Immunsystem für eine tolerantere Immunabwehr und ein anti-inflammatorisches Milieu, wodurch sich Therapieoptionen bei Autoimmunerkrankungen ergeben könnten.

Bei den Autoimmunerkrankungen stehen besonders Diabetes mellitus (DM) Typ I, Multiple Sklerose, systemischer Lupus erythematoses und entzündliche Darmerkrankungen im Zentrum der Forschung (35). Für unser Patientenkollektiv, das aus einer Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie stammt, sind besonders Diabetes mellitus Typ I und II, kardiovaskuläre Erkrankungen, Nierenerkrankungen und Herzrhythmusstörungen von Interesse.

Für den Diabetes mellitus Typ I ist bekannt, dass das Erkrankungsrisiko und die Progression der Erkrankung durch Vitamin-D beeinflusst werden. So konnte im Tiermodellen mit NOD-Mäuse gezeigt werden, dass durch die Substitution von Vitamin-D-Derivaten deutlich weniger Tiere einen Diabetes mellitus Typ I entwickeln (47-49). Auch bei Menschen führt eine Einnahme von Vitamin-D im ersten Lebensjahr zu einem geringeren Risiko, an Diabetes mellitus Typ I zu erkranken (50). Darüber hinaus sorgt die Einnahme von Vitamin-D während der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ I nach 18 Monaten zu einem geringeren Verlust der β -Zellfunktion (51).

Neben dem Diabetes mellitus Typ I wird auch beim Diabetes mellitus Typ II der Verlauf durch Vitamin-D positiv beeinflusst. Studien zeigen einen Zusammenhang von Vitamin-D Mangel und einer Insulinresistenz, Anstieg der Nüchtern glukose und des HbA1c-Wertes sowie der verminderten Progression der Erkrankung unter Substitution (52-55).

Passend zu den Erkenntnissen bei Typ II Diabetikern steht ein niedriger 25-Hydroxycholecalciferol-Serumsiegel mit Adipositas in Zusammenhang (56-58). Als mögliche Ursache steht dabei eine Speicherung des fettlöslichen Vitamin-D in den größeren Fettdepots, mangelnde Leberfunktion und weitere metabolische Einflüsse zur Diskussion (59-61).

Auf das Herz hat 1,25-Dihydroxycholecalciferol einen direkten Einfluss über den Vitamin-D-Rezeptor (VDR), der durch Kardiomyozyten, glatte Muskelzellen und Endothelzellen exprimiert wird (28-31). Dabei steht derzeit zur Diskussion, ob Vitamin-D einen Einfluss auf die Prävalenz von Vorhofflimmern (VHF) hat. Kleinere Studien deuten darauf hin, dass ein Zusammenhang bestehen könnte (62-64). Diese Ergebnisse konnten durch Tierversuche bestätigt werden (65). Jedoch zeigen größere Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von zehn bis zwölf Jahren unter Verwendung einer Cox-Regression keinen Zusammenhang von Vitamin-D zum Vorhofflimmern (66, 67). Bei der Herzfrequenz sowie der Beeinflussung der QT-Zeit wiederum scheint ein höherer 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel von Vorteil zu sein (68-71). Zudem wurde nachgewiesen, dass 1,25-Dihydroxycholecalciferol das *Renin-Angiotensin-Aldosteron-System* (RAAS) inhibieren kann (72-74). Dies wiederum kann zu einer verminderten Hypertrophie, verminderter Remodellierung und geringerer Apoptoserate von Kardiomyozyten führen (75-78). Studien an Knock-out-Mäusen, die keine α 1-Hydroxylase aufweisen, zeigen eine erhöhte RAAS-Aktivität, einen erhöhten Blutdruck und eine kardiale Hypertrophie (74). Insgesamt steigt somit das kardiovaskuläre Risiko bei einem niedrigen 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel an (79).

Bei Dialysepatienten und Patienten mit fortgeschrittener Nierenfunktionseinschränkung ist der Umbau von 25-Hydroxycholecalciferol zu 1,25-Dihydroxycholecalciferol in der Niere reduziert. Bei diesem Kollektiv kann durch eine Substitution mit Vitamin-D-Derivaten das Mortalitätsrisiko um bis zu 20 % und das Eintreten einer Dialysepflichtigkeit bei Nierenerkrankungen um bis zu 25 % vermindert werden (80-83).

Darüber hinaus besteht ein positiver Zusammenhang von 25-Hydroxycholecalciferol zu dem verminderten Auftreten von bestimmten Tumoren. Dabei scheint das Risiko um 30-50% bei Kolon-, Prostata- und Brustkrebs gesenkt, wenn die Probanden einen 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel >20 ng/ml aufweisen (1).

Weitere Studien geben Hinweise darauf, dass der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel invers mit dem Auftreten von Erkrankungen aus dem psychiatrischen Fachbereich, wie Depressionen oder Schizophrenie, assoziiert ist (84, 85).

Die Wirkungen von Vitamin-D sind vielfältig. Daher sind Vitamin-D-Derivate derzeit Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Forschung, so dass auch in Zukunft mit weiteren Erkenntnissen gerechnet werden darf.

1.4 Definition der Referenzbereiche für „normale“ Vitamin-D-Spiegel

Die Frage nach einem „normalen“ Vitamin-D-Spiegel bzw. entsprechender Referenzwerte ist Gegenstand kontroverser Diskussionen.

Barger-Lux et al. konnten bei Feldarbeitern und Personen, die während ihrer Tätigkeit viel unter freiem Himmel arbeiten (30 gesunde mittelalte Männer aus den USA) zeigen, dass bei diesen ein durchschnittlicher 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel von 48,8 ng/ml (122 nmol/l) vorliegt. Bei ausreichender Sonnenexposition wäre also mit einem Spiegel in ähnlicher Höhe zu rechnen. Dabei ist in unserer Gesellschaft nicht von einer derartig hohen Sonnenexposition auszugehen. Arbeiten in geschlossenen Räumen, das Tragen von langer Kleidung und intensive Nutzung von Sonnencremes tragen dazu bei, dass ein derartiger 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei uns wohl nicht als normal angesehen werden kann.

Um dennoch zu ermitteln, was ein „ausreichender“ 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel ist, werden physiologische Messgrößen wie der Parathormon-Anstieg, die Kalziumaufnahme oder die Knochendichte bei unterschiedlichen 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegeln untersucht.

Vieth et al. konnten zeigen, dass es ab einem 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel von weniger als 29 ng/ml (73 nmol/l) zu einem Anstieg des PTHs kommt (86). Weitere Studien verdeutlichen, dass die Größenordnung von Vieth und Kollegen zwar zutreffen, jedoch eine klare Grenze wohl nicht zu definieren ist. So kommt es bei anderen Autoren zu einer Spannweite des 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegels von 16-44 ng/ml (40-110 nmol/l) bis der PTH-Spiegel ansteigt. Zusätzlich scheint das

Geschlecht sowie das Alter einen wichtigen modulierenden Einfluss zu haben (87-92).

Die Kalziumaufnahme im Darm stellt eine andere Möglichkeit dar, eine ausreichende oder optimale 25-Hydroxycholecalciferol-Versorgung zu definieren. Bei Heaney et al. kommt es zur vermehrten Aufnahme von Kalzium, sobald der Spiegel auf 86,5 nmol/l (ca. 34,8 ng/ml) gesteigert wird (20, 93).

Die Knochendichte der Hüfte wurde auch im Zuge des *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III) durch Bischoff-Ferrari et al. untersucht. Bei einem 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel von 90-100 nmol/l (ca. 36-40 ng/ml) wurde ein Plateau der Knochendichte festgestellt, was als ausreichend interpretiert wurde. Daher scheint ein 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel in diesem Bereich für die Hüftknochendichte günstig (90, 94).

Trotz der Schwierigkeit, eine klare Grenze zu definieren, wird derzeit durch die amerikanische Endokrinologische Gesellschaft in der Literatur ein 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel von >30 ng/ml als ausreichende Versorgung mit Vitamin-D₃ angesehen. Ein 25-Hydroxycholecalciferol zwischen 20-30 ng/ml wird als eine insuffiziente Versorgung betrachtet und ein Serumspiegel <20 ng/ml 25-Hydroxycholecalciferol gilt als Vitamin-D₃-Defizit (14).

1.5 Prävalenz von Vitamin-D-Defizienz

Im „*British Journal of Nutrition*“ erschien 2013 ein systematisches Review über den globalen Vitamin-D-Status (95). Für den Artikel wurden zwischen 1990 bis 2011 Studien in Bezug auf den 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel untersucht. Schlussendlich wurden 195 Studien mit 168.389 Probanden aus 44 Nationen eingeschlossen. Die Autoren konnten zeigen, dass 88,1 % der Probanden insuffiziente (<30 ng/ml), 37,3 % defizitäre (<20 ng/ml) und sogar 6,7 % stark defizitäre (<10 ng/ml) 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel aufweisen.

In Deutschland stellt sich die Mangelsituation ähnlich dar. So konnte die „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1) durch das Robert Koch Institut in Berlin von November 2008 bis zum Dezember 2011 bei 6.995 erwachsenen Probanden (zwischen 18-79 Jahren) ähnliche Zahlen erheben. Der mittlere 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel war 18,4 ng/ml (45,6 (43,5-47,7) nmol/l), ohne dass ein signifikanter Unterschied bei den Geschlechtern festgestellt werden konnte. Dabei hatten ca. 88,2 % einen 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel <30 ng/ml

(75 nmol/l), 61,6 % einen Spiegel <20 ng/ml (50 nmol/l) und 30,2 % sogar einen Spiegel <12 ng/ml (30nmol/l) (96). Die Studie zeigt also, dass nur ca. jeder 8. in Deutschland lebende einen ausreichenden 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel aufweist und die Prävalenz eines Vitamin-D-Defizits bei deutlich mehr als der Hälfte der Bevölkerung liegt.

Dabei schwanken die Spiegel, je nach Alter, Lebensstil, sportlicher Aktivität, Breitengrad und weiteren Faktoren.

Das Ausmaß der Minderversorgung überrascht besonders vor dem Hintergrund einer von Zittermann und Kollegen aufgestellten Kosten-Nutzen-Rechnung (97). 2009 postulierte Zittermann, dass durch eine ausreichende Versorgung mit Vitamin-D₃ und der daraus hervorgehenden „Zunahme der Gesundheit“ eine Ersparnis von ca. 37,5 Milliarden Euro möglich wäre.

In Deutschland sind trotz einiger Studien 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel in einigen Regionen kaum bekannt. Mit dieser Arbeit werden nun erstmals an einer größeren Kohorte Daten aus Magdeburg vorgestellt (siehe Ziele der Arbeit in Kapitel 1.9).

1.6 Diabetes mellitus und Vitamin-D

Die Prävalenz von Diabetes mellitus (DM) ist in unserer Gesellschaft und weltweit sehr hoch. Vor drei Jahren veröffentlichte die „*International Diabetes Federation*“ in ihrem Bericht, dass im Jahr 2013 ca. 382 Millionen Menschen an Diabetes mellitus leiden (98).

Dabei können unterschiedliche Studien ein vermehrtes Auftreten von einem Vitamin-D₃-Defizit bei Diabetes mellitus Typ I sowie bei Typ II feststellen, umgekehrt liegt bei niedrigen Vitamin-D-Spiegeln häufiger ein Diabetes mellitus vor. Eine Kausalität kann hierbei nicht abgeleitet werden, jedoch eine hohe Assoziation.

Bereits zum Diagnosezeitpunkt von Diabetes mellitus Typ I kann ein signifikant niedrigerer 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel ermittelt werden, wie Littorin et al. in ihrer Studie an 597 Probanden zeigen (99). Dabei wiesen die 459 Typ I Diabetiker zwischen 15-34 Jahren mit $82,5 \pm 1,3$ nmol/l (ca. 33,2 ng/ml) einen signifikant niedrigeren 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel als die Kontrollgruppe aus 138 Individuen mit $96,7 \pm 2,0$ nmol/l (ca. 38,8 ng/ml) auf. Die Autoren konnten zudem einen signifikant niedrigen 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel bei den männlichen Patienten feststellen. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 8,6 Jahren

wurde bei 138 Patienten eine erneute Probe genommen. Es zeigte sich, dass nach fast neun Jahren der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel im Vergleich zum Zeitpunkt der Diagnose signifikant niedriger war.

Dass niedrigere 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei Patienten auftreten, die kürzlich an Diabetes mellitus erkrankt sind, passt zu Untersuchungen, die man an NOD-Mäusen durchgeführt hat. Diese NOD-Mäuse (non-obese diabetic mice) stellen Modelltiere für die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ I dar. Die Tiere entwickeln spontan nach einigen Wochen einen Typ I Diabetes, bei dem die Pathogenese mit der Erkrankung beim Menschen zu vergleichen ist. Dabei konnten Mathieu et al. 1993 zeigen, dass bei 200 Tage alten Tieren die Inzidenz von Typ I Diabetes bei 8 % liegt, wenn die Mäuse mit Vitamin-D-Substitution behandelt werden, wohingegen bei den Tieren ohne Vitamin-D-Substitution in der Kontrollgruppe die Inzidenz bei 56% lag (48). Damit bestand ein signifikanter Unterschied bei der Entwicklung von Typ I Diabetes durch den Einfluss von 1,25-Dihydroxycholecalciferol. Weitere Untersuchungen an NOD-Mäusen konnten diese Ergebnisse nachfolgend bestätigen (47, 49, 100).

Auch neuere Untersuchungen an Menschen lassen den Schluss zu, dass Vitamin-D protektiv bei der Entwicklung von Typ I DM wirken kann. So konnte in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie aus Brasilien gezeigt werden, dass neben der üblichen Therapie eines kürzlich entwickelten Diabetes Typ I eine Gabe von 2000 IU Vitamin-D3 täglich über 18 Monate zu einem verminderten Abfall des C-Peptids nach 18 Monaten führt (51). Dies kann mit einem geringeren Verlust der β -Zellfunktion, dem Ort der Insulin- und C-Peptidsynthese, erklärt werden.

1.7 Herzaktivität und Vitamin-D

In Kardiomyozyten (30), vaskulären glatten Muskelzellen (29) und Endothelzellen (28, 31) kann die Expression eines Vitamin-D-Rezeptor (VDR) nachgewiesen werden. Damit ist 1,25-Dihydroxycholecalciferol in der Lage, direkt auf das Herz Einfluss zu nehmen. Die Assoziation von verminderten 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegeln mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignissen und Tod zeigt eine Studie aus Ludwigshafen von Dobnig et al. (79). Von den 3.258 Patienten, die in einem Herzzentrum rekrutiert wurden, starben in einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 7,7 Jahren 737 Patienten, hierbei 463 an kardiovaskulären Erkrankungen. An dieser Kohorte konnte gezeigt werden, dass die

beiden Quantilen mit den niedrigsten 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegeln (7,6 ng/ml und 13,3 ng/ml) sich deutlich in der Gesamtmortalität sowie in der kardiovaskulären Mortalität von dem Quantil, das den höchsten 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel (28,4 ng/ml) aufwies, unterschieden.

25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel konnten auch mit EKG-Veränderungen in Bezug gesetzt werden. In dem „*National Health and Nutrition Examination Survey*“ (NAHNES) der Vereinigten Staaten konnte ein Bezug von Herzfrequenzen zu 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegeln hergestellt werden (69). Bei der für die USA repräsentativen Studie mit 27.153 Teilnehmern konnte so bei unterschiedlichen Ethnien ein schnellerer Puls mit einem niedrigeren 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel assoziiert werden.

Pfeifer et al. konnten dies in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie ebenfalls zeigen (68). Bei 148 Probanden aus Sachsen konnten sie darstellen, dass eine Substitution von 400 IU Vitamin-D₃ und 600 mg Kalziumcarbonat im Gegensatz zu einer reinen Gabe von 600 mg Kalziumcarbonat für jeweils acht Wochen einen signifikant niedrigeren Puls zur Folge haben.

Neben einem Einfluss des 25-Hydroxycholecalciferol auf den Puls scheint nach neusten Erkenntnissen ebenfalls ein Einfluss auf die cQT-Zeit möglich. In einer kürzlich veröffentlichten Studie konnten Yetkin et al. die cQT-Zeit von 253 Typ II Diabetikern mit einer 170 Probanden umfassenden Kontrollgruppe vergleichen (71). Die Studie konnte zeigen, dass Diabetiker signifikant längere cQT-Zeiten aufweisen. Zudem konnte die Studie aber auch herausstellen, dass in der Diabetes-Gruppe Patienten mit einer verlängerten cQT-Zeit signifikant häufiger einen 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel <30 ng/ml aufwiesen.

Demgegenüber steht erneut eine Studie der NAHNES aus den Vereinigten Staaten (101). Bei dieser Untersuchung konnte bei 7.312 Patienten kein Unterschied in der QT-Zeit vom niedrigsten versus höchsten 25-Quantil der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel festgestellt werden.

Im Tierversuch konnten Hanaf et al. nachweisen, dass 1,25-Dihydroxycholecalciferol einen Einfluss auf den linken Vorhof ausübt, der möglicherweise vor Vorhofflimmern (VHF) schützen könnte (65).

Demir et al. konnten in ihrer Studie an 298 Probanden in der Türkei zeigen, dass bei Patienten, die ein nicht-valvuläres VHF aufweisen, niedrigere 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel im Vergleich zur Kontrollgruppe zu finden

sind (63). Somit scheint auch eine Assoziation von 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegeln zum VHF zu bestehen. Denn zu ähnlichen Ergebnissen wie Demir et al. kommen auch Chen et al. mit einer Gruppe von 162 chinesischen Patienten, die VHF aufwiesen und die mit 160 altersentsprechenden gesunden Probanden verglichen wurden. Dabei besaßen auch hier die Patienten, die an einem VHF leiden, einen signifikant niedrigeren 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel.

Größere Studien, wie die „*Framingham Heart Study*“ und die „*Rotterdam study*“ konnten allerdings keinen Zusammenhang von 25-Hydroxycholecalciferol und Vorhofflimmern unter Verwendungen von Cox-Regressionen herstellen (66, 67).

Bei der „*Framingham Heart Study*“, geleitet von Rienstra et al., konnte nach einer follow-up-Zeit von ca. 10 Jahren bei 2.930 Probanden keine signifikante Korrelation bei einem höheren 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel festgestellt werden. Dies wurde in der „*Rotterdam study*“ ebenfalls gefunden. Bei 3.395 Patienten wurde bei einer mittleren follow-up-Zeit von 12 Jahren keine Assoziation des 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegels zum Auftreten von VHF festgestellt. Die beiden letztgenannten Studien haben bei ihren Untersuchungen den 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel jeweils zum Studienanfang und nach der oben beschriebenen follow-up-Zeit bestimmt. Dabei liegen mitunter Jahre zwischen der Bestimmung der Spiegel und dem Auftreten von VHF. Ein Bezug von 25-Hydroxycholecalciferol zum VHF könnte so möglicherweise übersehen worden sein.

Insgesamt gibt die Datenlage Anhalt dafür, dass 25-Hydroxycholecalciferol bzw. 1,25-Dihydroxycholecalciferol einen Einfluss auf das Herz haben. Wie weitreichend dieser Einfluss ist, ob er Erkrankungen wie VHF oder auch eine cQT-Zeit-Verlängerung positiv beeinflussen kann oder ob der Einfluss gar therapeutische Konsequenzen nach sich zieht, ist weitestgehend unklar. Eine Wirkung von 25-Hydroxycholecalciferol auf das Herz scheint zu bestehen, ob und in welchem Bereich diese von Nutzen ist, müssen weitere Studien zeigen.

1.8 Niereninsuffizienz und Vitamin-D

Bei niereninsuffizienten Patienten ist der 1,25-Dihydroxycholecalciferol-Spiegel deutlich vermindert. Dies liegt an der geringeren enzymatischen Hydroxylierung von 25-Hydroxycholecalciferol zu 1,25-Dihydroxycholecalciferol, die wie oben beschrieben vorwiegend in der Niere durch die α 1-Hydroxylase stattfindet. Die

geschädigten Nierenzellen können also nicht mehr ausreichend 1,25-Dihydroxycholecalciferol synthetisieren.

Dabei können Studien gerade bei Patienten mit Nierenerkrankungen großen Nutzen von einem höheren Vitamin-D-Spiegel zeigen. Eine der ersten Studien kam dabei aus den USA. Sie konnte zeigen, dass bei 1.418 chronisch niereninsuffizienten (Stadium 3-4) Patienten, die mit einer Vitamin-D₃-Substitution behandelt werden im Vergleich zu 429 Patienten ohne Substitution, ein um 26 % niedrigeres Mortalitätsrisiko aufweisen, und auch das kombinierte Risiko von Mortalität und Dialysepflichtigkeit um 20 % geringer ist (82).

Andere Studien konnten diese Ergebnisse untermauern. So wurde z. B. eine Studie mit dem Vitamin-D-Derivat Alfacalcidol an 600 Prädialysepatienten in Japan durchgeführt. Alfacalcidol ist ein Vitamin-D-Metabolit, der bereits am 1. Kohlenstoffatom hydroxyliert wurde und nur noch durch die 25-Hydroxylase in der Leber zum aktiven 1,25-Dihydroxycholecalciferol umgesetzt werden muss. Die Studie von Inaguma et al. konnte an 600 Prädialysepatienten zeigen, dass das Mortalitätsrisiko in der Alfacalcidol-Substituierten-Gruppe (98 Patienten) im Gegensatz zur Kontrollgruppe (502 Patienten) signifikant niedriger war (80).

Kovesdy und Kollegen konnten ebenfalls zeigen, dass eine Therapie mit oralem Calcitriol mit einer niedrigeren Inzidenz der Dialysepflichtigkeit einhergeht. Dabei konnten sie bei 520 männlichen Probanden zeigen, dass bei den 158 mit Calcitriol substituierten Probanden das Mortalitätsrisiko sowie das kombinierte Risiko für Tod und Dialysepflichtigkeit nach 2,1 Jahren signifikant niedriger war (81).

Neben diesen kleineren Studien konnten auch Studien wie die von Teng und Kollegen aus den Vereinigten Staaten an über 50.000 Dialysepatienten zeigen, dass eine intravenöse Gabe von Vitamin-D-Derivaten (Paricalcitol oder Calcitriol) mit einer ca. 20% niedrigeren Mortalität nach zwei Jahren assoziiert ist (83).

1.9 Ziele der vorliegenden Arbeit

Das vorrangige Ziel dieser Arbeit ist die Erfassung der Vitamin-D Versorgung, gemessen anhand der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel, in Magdeburg und Umgebung. Die Studienkohorte besteht aus Patienten, die stationär auf den Stationen der Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie in Magdeburg aufgenommenen wurden. Die Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis und wurden hinsichtlich ihrer Komorbiditäten anamnestiziert.

Es wurden Assoziationsanalysen des 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegels mit Diabetes mellitus und Herzerkrankungen durchgeführt.

Weiterhin wurde wegen der offenen Frage, ob 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel mit Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) assoziiert sind, bei sämtlichen Patienten eine EKG-Auswertung vorgenommen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

In der vorliegenden Arbeit wurden die 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel von 1.517 Patienten bestimmt und mit klinischen Daten sowie Labordaten korreliert. Die Patienten wurden auf der nephrologischen und endokrinologischen Station des Universitätsklinikums Magdeburg A. ö. R. in dem Zeitraum 09/2009 bis 12/2012 aufgenommen und hinsichtlich der Teilnahme befragt sowie ein schriftliches Einverständnis eingeholt.

Eine Genehmigung der Studie durch die lokale Ethikkommission wurde zuvor eingeholt („Charakterisierung von molekularen Mechanismen der Nierenschädigung durch Untersuchung von Urin und Serum“, „Assoziation von Kollagen-Genpolymorphismen mit dem Auftreten und der Progredienz der diabetischen Nephropathie“ und „Untersuchung von Serummarkern für Entzündungs- und Tumorerkrankungen“ (siehe Anhang)).

Es erfolgte die Erstellung einer Datenbank, mit deren Hilfe verschiedene Erkrankungen, Wirkstoffgruppen der Abschlussmedikation, EKG-Parameter und den erhobenen Routinelaborparametern (siehe Tabelle 1) erfasst und zur statistischen Analyse eingesetzt wurden.

Die Probensammlung erfolgte nach einem standardisierten Protokoll (SOP) durch eine Studienschwester. Nach Aufklärung über die Ziele der Studie wurde im Rahmen der Routineblutentnahme nach gegebenem schriftlichen Einverständnis die Serumprobe auf 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel hin untersucht und klinische sowie laborchemische Daten und die Aufnahmeummer erfasst.

Dem Patienten wurde zu jeder Zeit die Möglichkeit gegeben, seine Einwilligung ohne Angaben von Gründen zurückzuziehen. Zum Stichtag 20.12.2012 wurde die Datenbank bei einer Gesamtzahl von 1.517 Patienten geschlossen. Diese dienen als Basis für die vorliegende Arbeit.

2.2 Datenerfassung

Die angelegte Datenbank enthielt folgende Parameter:

2.2.1 Bestimmung des 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegels

Die quantitative Bestimmung des 25-Hydroxycholecalciferol erfolgte mit dem IDS 25-Hydroxy Vitamin D RIA Kit, einem Flüssigphasenradioimmunoassay, im Institut der klinischen Chemie.

Dabei konnte von 1.105 Patienten der 25-Hydroxycholecalciferol Wert über die von dem Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R. vergebene fortlaufende Aufnahmeummer direkt wie bei den Routinelaborparametern (siehe unten) ermittelt werden. Bei 495 Patienten wurde der entsprechende 25-Hydroxycholecalciferol Wert bei Mehrfachbestimmungen so selektiert, dass der Bestimmungszeitpunkt möglichst zeitnah an den übrigen Laborparametern liegt.

Von 279 Patienten wurde der 25-Hydroxycholecalciferol Spiegel aus den Blutproben, die von der Studienschwester nach standardisiertem Protokoll (SOP) abgenommen und bei -80°C konserviert wurden, nachbestimmt und stehen somit in direktem zeitlichen Zusammenhang zu den anderen Laborparametern (siehe unten). Bei 133 Patienten wurde der 25-Hydroxycholecalciferol-Wert bereits bei einem vorherigen Aufenthalt bestimmt, so dass dieser 25-Hydroxycholecalciferol-Wert verwendet werden konnte.

In diese Arbeit gingen also insgesamt 1.517 Patienten und deren 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel ein.

2.2.2 Klinische Parameter

Die klinischen Parameter wurden aus dem standardisierten Anamnesebogen (siehe Anhang) heraus extrahiert und in eine Excel-Tabelle eingetragen. Zudem wurden die Entlassungsbriefe gesichtet und mit den Aufnahmezeiten verglichen. Als klinische Parameter gingen in diese Arbeit ein:

- Alter in Jahren
- Geschlecht
- Größe in cm
- Gewicht in kg
- Body Mass Index in kg/m^2 (BMI, errechnet)
- Blutdruck systolisch und diastolisch in mmHg

2.2.3 Erfassung von Parametern aus den Entlassungsbriefen

Durch das Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R. wurden die Patienten mit einer fortlaufenden Aufnahmeummer versehen. Anhand dieser Aufnahmeummer kann der Zeitpunkt der 25-Hydroxycholecalciferol Bestimmung festgestellt werden und die dazu passenden Entlassungsbriefe aus der digitalen medizinischen Basisdokumentation (Medico, Siemens) ermittelt werden. Das Aufnahmedatum wird in dieser Arbeit als Referenzdatum angesehen, da es in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit der Probenentnahme für die 25-Hydroxycholecalciferol Bestimmung steht. Aus dem Entlassungsbrief gingen Haupt- und Nebendiagnosen sowie die Medikation zum Entlassungszeitpunkt ein.

Erkrankungen

- Diabetes mellitus, Typ I, Typ II, Diabetes mellitus anderer Genese
- Arterielle Hypertonie, Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Herzinsuffizienz
- Nierenerkrankung, Glomerulonephritis, Nephrosklerose, diabetische Nephropathie, akutes Nierenversagen
- Asthma, COPD
- Bösartige Tumoren

Abschlussmedikation:

- Vitamin-D₃ Präparate
- Insulin, orale Antidiabetika
- Antihypertonika (aufgeteilt in Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACEI), Angiotensin-Rezeptorblocker (ATRB), Kalziumantagonisten, Betablocker, Alphablocker (z. B. Moxonidin)
- Diuretika (aufgegliedert in Schleifendiuretika, Aldosteronantagonisten, Thiazide)
- Acetylsalizylsäure, nichtsteroidale Antirheumatika
- HMG-CoA-Reduktasehemmer
- Kortikosteroide

Des Weiteren wurden eine Dialysepflichtigkeit sowie die histologische Diagnose einer stattgehabten Nierenbiopsie in die Tabelle eingepflegt.

Als stetige Daten wurde die Erkrankungsdauer für Diabetes mellitus (in Jahren), die Dialysezeit (in Jahren) sowie die basale Insulinmenge (in internationalen Einheiten) vermerkt.

2.2.4 Routine-Laborparameter

Im Institut der klinischen Chemie des Universitätsklinikums Magdeburg A. ö. R. erfolgte die Bestimmung des 25-Hydroxycholecalciferols und der Routinelaborparameter. Anschließend wurden die Daten in eine Excel-Datei überführt. Durch die fortlaufende und von dem Universitätsklinikum Magdeburg vergebene Aufnahmeummer konnte ein enger zeitlicher Bezug zur 25-Hydroxycholecalciferol Bestimmung einerseits und zu den übrigen Laborparametern andererseits hergestellt werden. Dabei dient die Aufnahmeummer, die während der 25-Hydroxycholecalciferol Bestimmung erfasst wurde, der klinischen Chemie als Ausgangspunkt für die Extrahierung der Laborparameter (siehe Tabelle 1).

Bei Mehrfachbestimmungen wurde stets der Laborparameter verwendet, der dem Aufnahmedatum am nächsten lag und somit als erstes bei dem Patienten während des speziellen Aufenthalts bestimmt wurde.

Um mögliche Fehler bei der Bedienung dieser Software zu erkennen und zu beheben, wurden zudem sämtliche Laborparameter der entsprechenden Patientenaufenthalte als PDF-Datei übermittelt. Diese PDF-Dateien wurden eingesehen und mit den computergenerierten Werten verglichen. Es erfolgte händisch eine Stichprobe von jedem 50. Patienten sowie der maximalen und minimalen Werte der einzelnen Parameter.

Folgende Routinelaborparameter gingen in diese Arbeit ein:

Parameter	Einheit	Anzahl	Parameter	Einheit	Anzahl
Natrium	mmol/l	1.592	Kalium	mmol/l	1.589
Calcium	mmol/l	1.592	Calcium, ionisiert	mmol/l	219
Phosphat	mmol/l	1.018	Magnesium	mmol/l	609
Kreatinin	µmol/l	1.592	Harnsäure	µmol/l	1.056
Harnstoff	mmol/l	1.589	CRP	mg/l	1.431
Kreatinin Clearance	ml/sec	963	Kreatinin Clearance	ml/min	139
PTH, intakt	pg/ml	689	CRP	mg/l	1.431
Bilirubin, direkt	µmol/l	1.210	Bilirubin, indirekt	µmol/l	18
Standardbicarbonat	mmol/l	814	HbA1c	%	646
Cholesterin	mmol/l	739	LDL	mmol/l	603
HDL	mmol/l	784	Protein	g/l	1.110
Albumin	g/l	625	Ferritin	µg/l	514
Transferrin	g/l	514	Eisen	µmol/l	525
Transferrinsättigung	%	478	ALAT	µmol/s.l	1.472
Erythrozyten	Tpt/l	1.594	ASAT	µmol/s.l	1.467
Thrombozyten	Gpt/l	1.594	Leukozyten	Gpt/	1.594
Hämoglobin	mmol/l	1.594	Hämatokrit	%	1.594
MCV	fl	1.594	MCH	fmol	1.594
1,25 Dihydroxy D3	pg/ml	52			

Tabelle 1: Übersicht der Blut-Laborparameter

Als Routine-Parameter aus dem Urin gingen in die Arbeit ein:

Parameter	Einheit	Anzahl	Parameter	Einheit	Anzahl
Spezifisches Gewicht	kg/l	1.307	Albumin	mg/l	601
Kreatinin	mmol/l	815	Spontanurin Protein	mg/l	356
Erythrozyten	Zellen/µl	1.180	Leukozyten	Zellen/µl	1.247

Tabelle 2: Übersicht der Urin-Laborparameter

Wurde bei einzelnen Parametern die Nachweisgrenze erreicht (z. B. CRP bei <0,6 mg/l), so wurde dieser Wert nicht verwendet, da kein genauer Zahlenwert für die

statistische Auswertung beschrieben ist. Neben dem CRP wurde so bei ASAT und ALAT ($<0,07 \mu\text{mol/s.l}$), PTH intakt ($<3 \text{ pg/ml}$), spezifischem Gewicht des Urins ($>1,030 \text{ kg/l}$), Erythrozyten im Urin ($< \text{Mtp/l}$) sowie Albumin im Urin ($<2,2 \text{ mg/l}$) vorgegangen.

2.2.5 Immunologische Parameter

Im Institut für Molekulare und Klinische Immunologie des Universitätsklinikums Magdeburg A. ö. R. erfolgte die Bestimmung der immunologischen Parameter, dabei gingen folgende Werte in die Arbeit ein:

Parameter	Referenzwerte	Anzahl	Parameter	Aussage	Anzahl
ANA Titer ELISA [U/ml]	<80	46	ANA Blot	+ oder -	152
cANCA Titer [U/ml]	< 5	20	cANCA Blot	+ oder -	164
pANCA Titer [U/ml]	< 5	13	pANCA Blot	+ oder -	164
Doppelstrang DNA Titer [U/ml]	< 10	8	Doppelstrang DNA Blot	+ oder -	146

Tabelle 3: Übersicht der immunologischen Parameter

Bei dem Extrahieren der Daten aus dem Institut für Molekulare und Klinische Immunologie wurde eine Gesamtdatenbank aller auf der endokrinologischen und nephrologischen Station angeforderten immunologischer Parameter erstellt und anschließend, an Hand der Namen und Geburtsdaten, die Patienten ermittelt, bevor die Daten in die Excel-Tabelle übertragen wurden. Bei Mehrfachbestimmungen wurde der dem Aufnahme datum zeitlich näherliegende Wert bevorzugt.

2.2.6 EKG Auswertung

Lag aus dem stationären Aufenthalt ein EKG vor, wurde dieses in der medizinischen Basisdokumentation eingesehen und ausgewertet. Folgende Charakteristika gingen dabei in diese Arbeit ein:

Als nominale Daten:

- Sinusrhythmus
- Vorhofflattern, Vorhofflimmern
- AV-Block 1. Grades
- Schrittmacher EKG

Als stetige Daten:

- Herzfrequenz
- QRS-Dauer
- QT-Zeit, cQT-Zeit
- Sokolow Lyon Index

Waren Parameter bereits maschinell auf dem EKG-Streifen vermerkt (wie z.B. QT-Zeit; QTc-Zeit,...), so wurden diese Daten kontrolliert und anschließend eingepflegt. War dies nicht der Fall, so wurden die Parameter durch Ausmessen mittels EKG-Lineal bestimmt. Um mögliche Fehler zu minimieren, wurden dabei grundsätzlich zwei bis drei Zeiten bzw. Komplexe gemittelt. Die Berechnung der QTc-Zeit erfolgte dabei nach Bazett mit der Formel(102):

$$QTc = \frac{\overline{QT}(ms)}{\sqrt{\frac{60}{\text{Frequenz}(1/min)}}} > 1 \quad (1)$$

2.3 Statistische Auswertung der Daten

Sämtliche Daten wurden in einer Excel-Tabelle (Microsoft) gesammelt. Dabei kamen verschiedene Verfahren zur Anwendung, um die Daten zusammenzuführen. Die fortlaufende und von der Universitätsklinik vergebene Aufnahme Nummer (ID-Nr.) stellte dabei stets den Referenzpunkt dar. Diese Nummer ist spezifisch für jeden

Patientenaufenthalt und kann zweifelsfrei einem Patienten zu dessen Verweilzeit im Universitätsklinikum Magdeburg zugeordnet werden.

Die gesamten Daten wurden anschließend in das Statistikprogramm SPSS Statistics Version 22 (IBM, USA) überführt und statistisch ausgewertet. Um mögliche Fehler bei der Bedienung des Programms zu vermeiden, wurde das Institut für Biometrie und Medizinische Informatik des Universitätsklinikums Magdeburg A. ö. R. konsultiert. Gemeinsam mit dem Leiter der Arbeitsgruppe für Biometrie, Herrn Prof. S. Kropf, wurden Verfahren und Ergebnisse diskutiert und festgelegt.

Es wurden verschiedene statistische Verfahren für die Auswertung benutzt und je nach Fragestellung und Variablentyp verwendet. So wurden zunächst Tabellen mit Mittelwertvergleichen und Korrelationen erstellt, um eine Übersicht über mögliche Ergebnisse und deren Signifikanzen zu erhalten. Bei dem Vergleich zweier Mittelwerte wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test ausgewählt, da bei einigen Größen zwar eine grobe Normalverteilung anzunehmen ist, aber dennoch nicht obligatorisch vorliegt und somit eine genauere Berechnung mit einem Verfahren zu erwarten ist, das nicht auf eine Normalverteilung zurückgreifen muss. Des Weiteren wurden zwei stetige Größen miteinander korreliert und mit dem Korrelationskoeffizient nach Spearman bewertet. Sowohl der Mann-Whitney-U-Test wie auch die Korrelation wurden mit einem beidseitigen Signifikanzniveau von einem p-Wert $< 0,05$ akzeptiert.

Die angegebenen Werte im Ergebnisteil sind Mittelwerte und die dazugehörigen Standardabweichungen (\pm).

Zum Teil wurden auch multiple Tests durchgeführt, insbesondere wenn stetige Daten in Gruppen bestimmter Wertigkeit überführt wurden, wie zum Beispiel die Klassifizierung von 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegeln in Gruppen von <20 ng/ml, 20-29,9 ng/ml und >30 ng/ml. Um der Alphafehler-Kumulierung entgegenzuwirken wurden in den Graphiken die adjustierten Signifikanzen angegeben. Die statistische Auswertung erfolgte nach dem Test von Kruskal und Wallis.

2.4 Eingeschlossenes Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv wurde von der endokrinologischen Station END11, der nephrologischen Station NEP7 sowie der nephrologischen Ambulanz des Universitätsklinikum Magdeburg rekrutiert. Dabei wurde jeder neu aufgenommene Patient zur Teilnahme an Studien befragt. Eine weitere Selektion erfolgte nicht. Nach

schriftlicher Einwilligung zu den von der lokalen Ethikkommission verifizierten Studien (siehe oben) wurden dann nach standardisiertem Protokoll von der Studienschwester Blut und Urin im Rahmen der Routineblutuntersuchung entnommen.

Dem Patienten wurde jederzeit das Recht zugesprochen, ohne Angabe von Gründen aus der Studie auszutreten.

Die Proben wurden anschließend von der Studienschwester pseudonymisiert und bei -80° C gelagert.

Durch die klare fachliche Ausrichtung der Stationen, befinden sich unter den Probanden 277 Patienten, die bereits chronisch dialysepflichtig sind.

3 ERGEBNISSE

3.1 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs in der Übersicht

Insgesamt wurden 1.517 Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums von 27 Monaten (vom 23.09.2009 bis zum 20.12.12) erfasst. Dabei stellt sich das Patientenkollektiv wie folgt dar:

Charakteristika	Gesamt	Frauen	Männer
Anzahl	1.517	698	819
25-Hydroxycholecalciferol (ng/ml)	20,19 ± 11,25	19,7 ± 10,7	20,6 ± 11,7
Alter (Jahre)	60,9 ± 16,4	61,8 ± 17,3	60,1 ± 15,6
Gewicht (kg)	82,7 ± 21,3	76,8 ± 19,5	87,4 ± 21,5
BMI (kg/m²)	28,6 ± 6,7	28,9 ± 7,0	28,3 ± 6,4
RR systolisch (mmHg)	133,5 ± 24,7	132,9 ± 25,4	134,0 ± 24,1
RR diastolisch (mmHg)	76,7 ± 13,5	76,8 ± 13,5	76,6 ± 13,4
Herzfrequenz (/min)	78,5 ± 17,6	78,6 ± 16,5	78,4 ± 18,5
QTc-Zeit (ms)	439,8 ± 40,6	439,0 ± 37,5	440,5 ± 43,1
QRS-Dauer (ms)	99,6 ± 27,7	93,1 ± 21,3	105,3 ± 31,2

Tabelle 4: Patientencharakteristika mit Mittelwerte und deren Standardabweichung.

Dargestellt sind die Gesamtkohorte sowie Frauen und Männer.

Das Kollektiv besteht zu 54,65 % aus Männern, weist ein mittleres Alter von 60,9 Jahren auf und ist durch ein mittleres Gewicht von 82,6 kg sowie einen mittleren BMI von 28,5 kg/m² gekennzeichnet. Bei einer durchschnittlichen Herzfrequenz von 78 bpm liegt der Mittelwert des Blutdrucks bei 133,5 mmHg systolisch und 76,7 mmHg diastolisch. Bei allen Patienten wurde der 25-Hydroxycholecalciferol-

Serumspiegel bestimmt, der im Mittel bei 20,19 ng/ml (Spannweite: 5,1 ng/ml-84,8 ng/ml) lag. Ein einzelner Patient wies einen deutlichen Ausreißer mit 190 ng/ml auf.

Nachfolgend werden mögliche und bekannte Einflussfaktoren für den 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel analysiert.

Da die endogene Vitamin-D-Synthese durch UV-Strahlen in der Haut stimuliert wird und jahreszeitlich variieren kann, wurde graphisch aufgetragen, wie sich der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel im Jahresverlauf ändern.

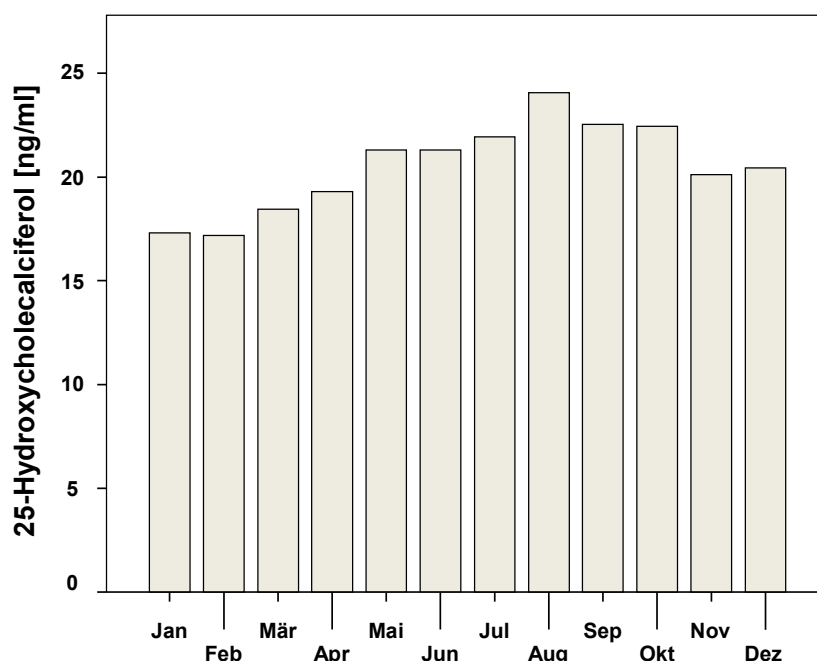


Abbildung 1: Mittelwerte der 25-Hydroxycholecalciferol Spiegel in Abhängigkeit des Monats der Abnahme (n=1.501).

Monat	Anzahl	Mittelwert (ng/ml)	Monat	Anzahl	Mittelwert (ng/ml)
Januar	155	17,30 ± 8,09	Juli	142	21,94 ± 10,01
Februar	148	17,18 ± 7,98	August	91	24,06 ± 11,38
März	174	18,45 ± 10,44	September	91	22,54 ± 9,53
April	147	19,30 ± 11,97	Oktober	77	22,43 ± 10,70
Mai	163	21,28 ± 17,20	November	139	20,12 ± 10,68
Juni	151	21,30 ± 10,81	Dezember	103	20,44 ± 10,86

Tabelle 5: Ergänzende Daten zu Abbildung 1.

Dabei werden die Anzahl der Proben, die Mittelwerte und deren Standardabweichung angegeben.

Es wurde ein Histogramm erstellt, um die Verteilung der Kohorte zu überprüfen. Wie in Abbildung 2 deutlich wird, kann nicht von einer Normalverteilung nach Gauß ausgegangen werden.

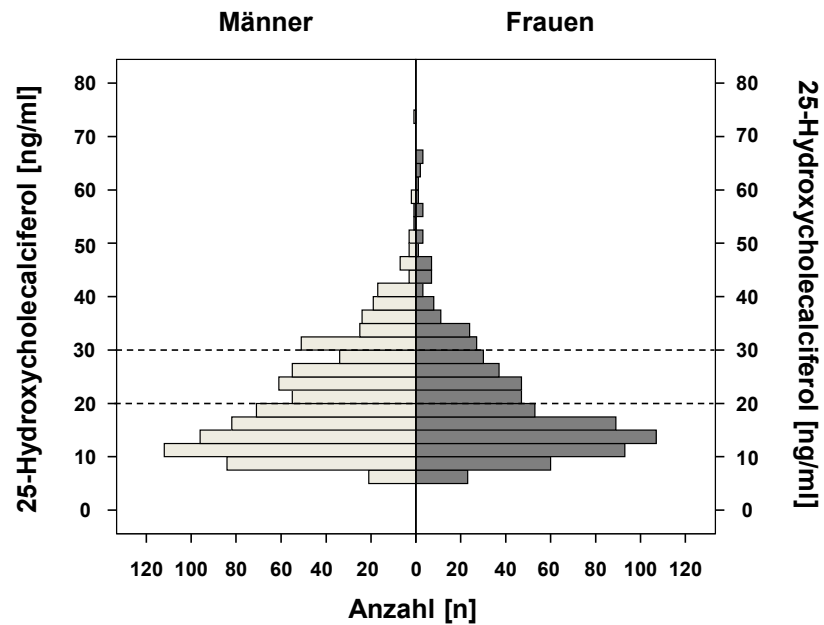


Abbildung 2: Histogramm der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel aufgetrennt nach Geschlecht

Daher wird im Weiteren bei Berechnungen mit dem 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel ein nicht-parametrisches Testverfahren gewählt (siehe oben).

Die Morbiditätsverteilung in dem Kollektiv wurde anhand der Anamnesebögen und durch persönliche Interviews erfasst. In Tabelle 6 sind die häufigsten Diagnosen und ihre Verteilung in der Gesamtkohorte für Frauen und Männern getrennt aufgeführt.

Erkrankung	% der Gesamtheit	% der Frauen	% der Männer
Diabetes mellitus	52	48	55
Diabetes mellitus Typ I	5,1	5,4	4,9
Diabetes mellitus Typ II	44,9	41,5	47,6
Diabetes mellitus anderer Genese	2,2	1,7	2,7
Nierenerkrankung	63,0	55,9	68,7
Arterielle Hypertonie	74,9	72,3	77,0
Stattgehabter Myokardinfarkt	13,4	9,4	16,7
Koronare Herzkrankheit	23,2	17,2	28,0
Stattgehabte Dialyse	18,0	15,28	20,17

Tabelle 6: Morbiditätsverteilung in dem Patientenkollektiv.

Die Prävalenz der angegebenen Erkrankungen erfolgt in % der Gesamtkohorte und aufgetrennt für Männer und Frauen.

3.1.1 Aufteilung des 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel in normale, insuffiziente und defizitäre Versorgung

Bei 25-Hydroxycholecalciferol-Werten von >30 ng/ml wird von einer ausreichenden Versorgung, ab einem 25-Hydroxycholecalciferol-Wert von unter 30 ng/ml wird von einer 25-Hydroxycholecalciferol-Insuffizienz und bei einem 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel unter 20 ng/ml von einem Defizit gesprochen (14). Dabei stellt sich die Verteilung nach diesen Gruppen in der Kohorte wie folgt dar.

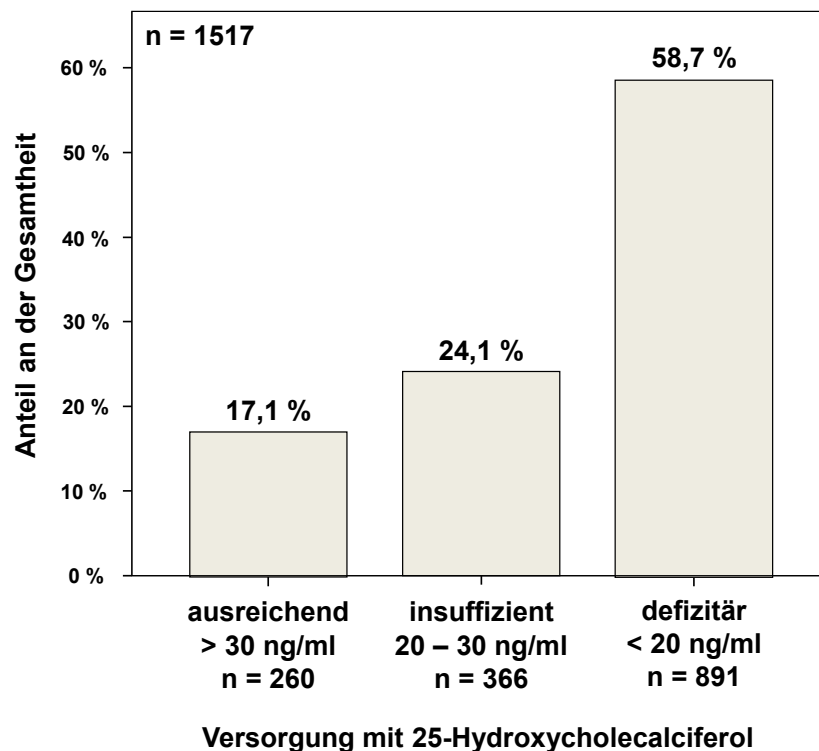


Abbildung 3: Anteil des Patientenkollektivs an der Vitamin-D Versorgung klassifiziert nach der „amerikanischen Endokrinologischen Gesellschaft“.

Einteilung in ausreichende (>30 ng/ml), insuffiziente (20-30 ng/ml) und defizitäre (<20 ng/ml) Versorgung mit 25-Hydroxycholecalciferol.

Wie Abbildung 3 verdeutlicht, sind nur 17,1 % der Patienten in dem Kollektiv ausreichend mit 25-Hydroxycholecalciferol versorgt. Circa ein Viertel der Patienten (24,1 %) weisen eine insuffiziente und sogar 58,7 % eine defizitäre Versorgung mit 25-Hydroxycholecalciferol auf. Damit kann bei 82,9 % der Patienten ein nicht ausreichender 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel nachgewiesen werden.

3.2 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel in Abhängigkeit vom Alter

Die Altersverteilung in der untersuchten Kohorte stellt sich wie in der Alterspyramide gezeigt dar.

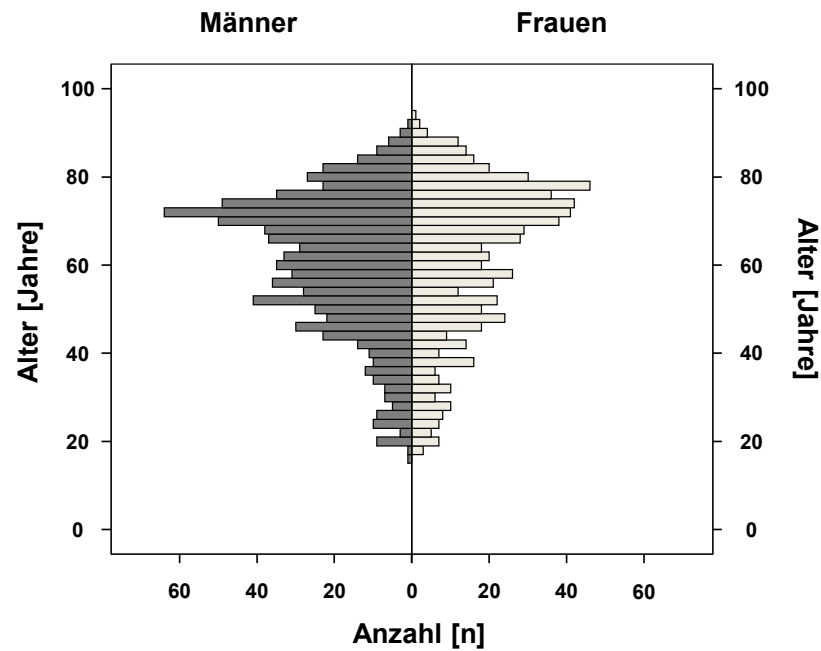


Abbildung 4: Alterspyramide aufgeteilt nach Männern und Frauen

Das durchschnittliche Alter liegt bei 60,9 Jahren, Frauen sind in dem Kollektiv im Durchschnitt mit 61,8 Jahren etwas älter als Männer mit 60,1 Jahren. Der jüngste Patient ist 16, der älteste Patient 94 Jahre. Wie die Pyramide verdeutlicht, handelt es sich nicht um eine Normalverteilung nach Gauß. Das Histogramm zeigt eine Verlagerung des Patientenkollektivs in ältere Jahrgänge.

Aufgrund der Unterschiede in der UV-Exposition im Alter und bei Krankheiten sowie Unterschieden in den Lebensgewohnheiten (Arbeitsleben, Rentner) wurde die Altersverteilung der Kohorte in Abhängigkeit zum 25-Hydroxycholecalciferol aufgetragen.

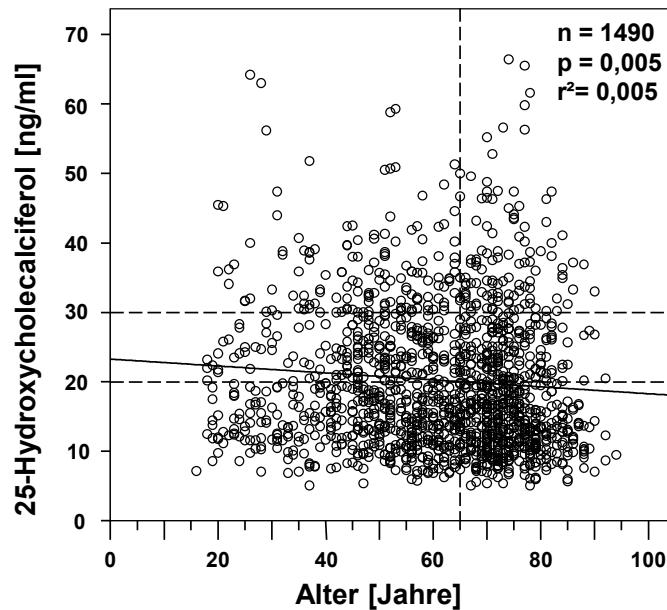


Abbildung 5: Korrelation der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel mit dem Alter.

Die durchgezogene Linie ist die Korrelationsgerade. Die waagerechten gestrichelten Linien zeigen die 25-Hydroxycholecalciferol-Versorgung bei 30 ng/ml sowie bei 20 ng/ml an, die vertikal gestrichelte Linie stellt das Alter bei 65 Jahren dar.

Aus der Graphik ist zu entnehmen, dass in jedem Alter eine hohe Variabilität der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel vorliegt, wobei trendmäßig mit steigendem Alter die Spiegel niedriger liegen (Abbildung 5). Der Spearman-Korrelationskoeffizient liegt bei $-0,106$ mit einem r^2 von $0,005$. Der Zusammenhang von niedrigeren 25-Hydroxycholecalciferol Werten mit zunehmendem Alter wurde zuvor bereits mehrfach beschrieben (103-105).

Bei einer beidseitigen Betrachtung zeigt sich nach Spearman ein p-Wert von $p=0,005$, die Korrelation ist folglich signifikant.

Ab einem 25-Hydroxycholecalciferol-Wert von unter 30 ng/ml wird von einer relativen Insuffizienz und bei einem 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel unter 20 ng/ml von einem Defizit gesprochen (14). Diese Größen wurden mit einer gestrichelten Linie in die Abbildung 5 eingezeichnet. Dabei ist der Anteil an ausreichend versorgten Patienten mit einem 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel von >30 ng/ml mit $17,1\%$ (260 Patienten) gering. Diese Patienten sind im Mittel mit $59,0 \pm 16,3$ Jahren jünger als die übrigen Gruppen. Personen mit einer Insuffizienz (20-30 ng/ml) machen einen Anteil von $24,1\%$ (366 Patienten) aus und haben ein mittleres Alter von $60,1 \pm 16,0$ Jahren. Die Patienten mit einem 25-Hydroxycholecalciferol-Defizit (<20 ng/ml) stellen mit $58,7\%$ (891 Patienten) nicht nur den größten Anteil in dieser Population, sondern sind zudem mit $61,8 \pm 16,6$ Jahren die älteste Gruppe. Dieses

wird auch in Abbildung 5 durch Dichtezunahme der Wertepaare im rechten unteren Feld deutlich und stimmt mit Erkenntnissen aus der Literatur überein.

3.3 25-Hydroxycholecalciferol und BMI

Der Zusammenhang von niedrigen 25-Hydroxycholecalciferol-Werten bei höheren BMI-Werten wurde bereits mehrfach beschrieben (58, 61, 106).

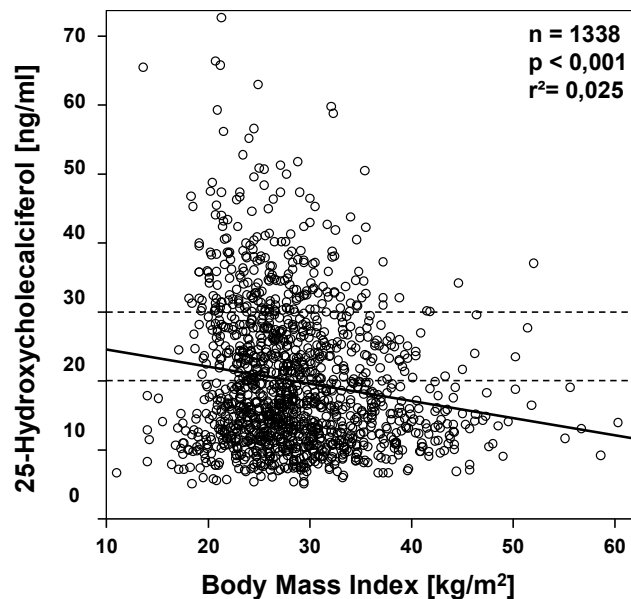


Abbildung 6: Korrelation der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel mit dem BMI.

Die durchgezogene Linie ist die Korrelationsgerade, die gestrichelten Linien zeigen die 25-Hydroxycholecalciferol-Versorgung bei 30 ng/ml sowie bei 20 ng/ml an.

Wie durch die Abbildung 6 deutlich wird, ist die Streuung bei 25-Hydroxycholecalciferol-Defizit weit. Jedoch fällt auf, dass besonders in dem Bereich mit starker Adipositas niedrigere 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel und in einem Bereich von 20-35 kg/m² deutlich höhere Spiegel zu finden sind. Dieser Eindruck wird durch die Regressionsgerade bestätigt.

Da das Vorzeichen der Regressionsgraden negativ ist, wird die Ausgangshypothese von einer Abnahme der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei erhöhtem BMI bestätigt. Der Spearman-Korrelationskoeffizient liegt bei $r=-0,127$. Das sich daraus ergebende Bestimmtheitsmaß liegt bei $r^2=0,025$. Bei einer beidseitigen Betrachtung nach Spearman ist der p-Wert $<0,001$ signifikant (p-Wert= $6,42 \times 10^{-9}$).

In der Korrelationsgraphik wird durch die gestrichelten Linien einer Einteilung nach ausreichender, insuffizienter und defizitärer 25-Hydroxycholecalciferol-Versorgung vorgenommen. Patienten, die ausreichend mit 25-Hydroxycholecalciferol versorgt

sind (>30 ng/ml), haben im Mittel mit 26,3 kg/m² einen signifikant geringeren BMI, als insuffizient versorgte Patienten mit 28,5 kg/m² und defizitäre Patienten mit 29,3 kg/m².

Dieser Zusammenhang wird im Weiteren graphisch dargestellt.

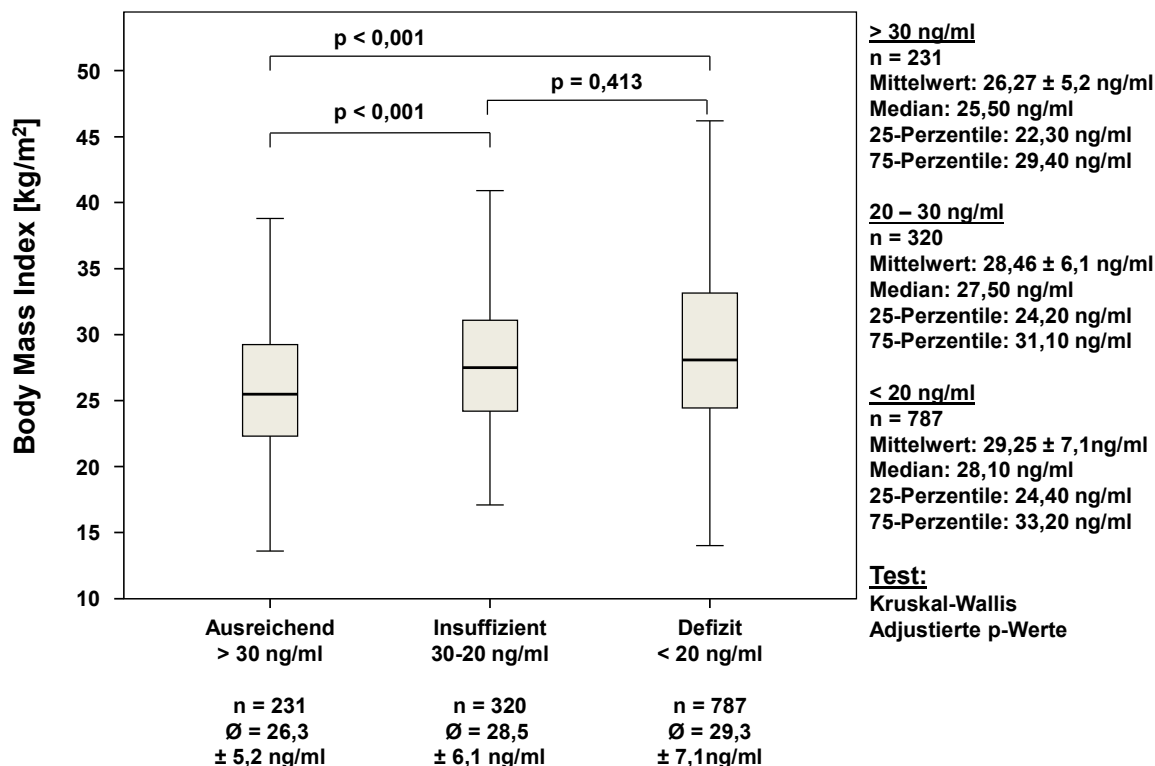


Abbildung 7: Boxplot der ausreichenden, insuffizienten und defizitären 25-Hydroxycholecalciferol-Versorgung im Bezug zum Body Mass Index.

Dabei wird wie oben beschrieben zum einen deutlich, dass ausreichend mit 25-Hydroxycholecalciferol versorgte Patienten sich sowohl von insuffizient sowie auch von defizitär versorgten Patienten sich hinsichtlich ihres BMI signifikant unterscheiden. Zum anderen wird deutlich, dass sich mangelhaft versorgte Patienten untereinander bei adjustierten p-Werten nicht signifikant unterscheiden. Dennoch kann in Zusammenschau der Abbildungen 6 und 7 ein deutlicher Trend erkannt werden. Patienten mit einem hohen BMI weisen häufig geringere 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel auf.

Unterteilt man den Body Mass Index in Gruppen mit 5 kg/m² Abständen und startet man bei 25 kg/m², so wird der Zusammenhang zwischen abfallenden 25-Hydroxycholecalciferol-Werten bei ansteigendem BMI noch deutlicher.

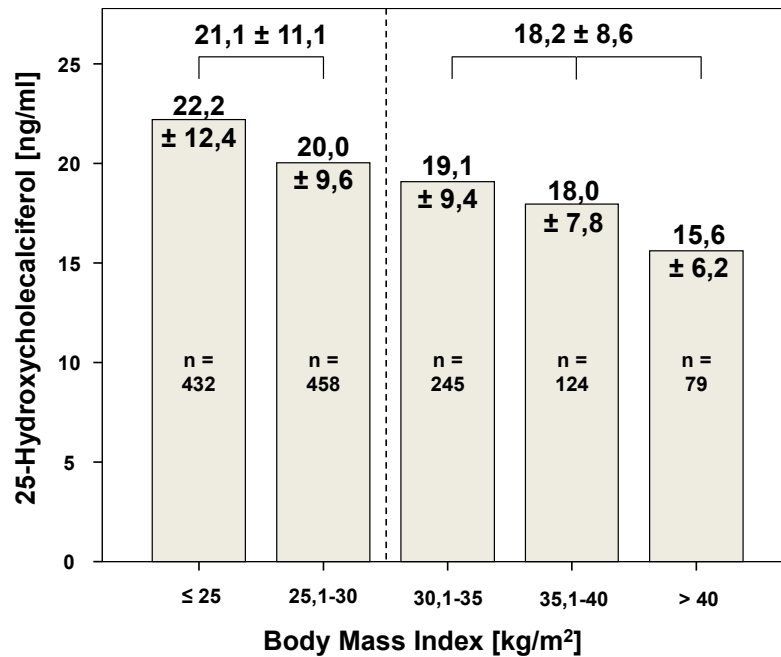


Abbildung 8: Mittelwert des 25-Hydroxycholecalciferol bei einer Klassifizierung des BMI in 5 kg/m² Gruppe sowie Mittelwerte von Patienten BMI ≤30 kg/m² und >30 kg/m²

Dabei sind die niedrigsten 25-Hydroxycholecalciferol-Werte bei Patienten mit einem BMI >40 kg/m² zu finden. Die 448 adipösen Patienten mit einem BMI >30 kg/m² weisen im Mittel einen 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel von 18,2 ± 8,6 ng/ml in der untersuchten Kohorte auf und unterscheiden sich damit signifikant (p=0,00002) von den 890 Patienten, die einen niedrigeren Body Mass Index (≤30 kg/m²) mit einem durchschnittlichen 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel von 21,1 ± 11,1 ng/ml aufweisen (Statistik nach Mann-Whitney U-Test).

3.4 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs mit Diabetes mellitus

Bei 52,1 % der in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten ist die Diagnose eines Diabetes mellitus gestellt worden. Von dem Gesamtkollektiv haben 44,8 % Diabetes mellitus Typ II, 5,1 % Diabetes mellitus Typ I und 2,2% einen Diabetes einer anderer Genese, wie einen pankreopriven Diabetes oder einem Gestationsdiabetes.

Charakteristika	Gesamt	Kein Diabetes mellitus	Diabetes mellitus	Diabetes mellitus Typ I	Diabetes mellitus Typ II	Diabetes anderer Genese
Anzahl	1.488	713	775	76	667	32
Anteil in %	100	47,9	52,1	5,1	44,9	2,2
25-Hydroxycholecalciferol (ng/ml)	20,2 ± 11,3	21,7 ± 11,1	18,8 ± 11,3	19,0 ± 9,1	18,9 ± 11,7	17,1 ± 8,8
Anteil Frauen (%)	45	48	42	47	42	34
Alter (Jahre)	60,8 ± 16,4	57,1 ± 17,5	64,2 ± 14,5	41,5 ± 16,3	67,5 ± 11,4	50,9 ± 11,5
Gewicht (kg)	82,6 ± 21,3	77,4 ± 18,5	87,5 ± 22,5	77,4 ± 19,6	89,6 ± 22,1	69,1 ± 22,2
BMI (kg/m²)	28,5 ± 6,7	26,6 ± 5,5	30,3 ± 7,2	25,8 ± 4,9	31,2 ± 7,0	23,1 ± 7,0
RR systolisch (mmHg)	133,5 ± 24,7	135,4 ± 25,4	131,6 ± 23,8	129,7 ± 16,3	132,3 ± 24,7	121,2 ± 15,4
RR diastolisch (mmHg)	76,7 ± 13,4	78,8 ± 13,6	74,8 ± 12,9	76,6 ± 12,9	74,6 ± 13,0	73,1 ± 10,9
Herzfrequenz (/min)	78,4 ± 17,6	77,4 ± 16,4	79,4 ± 18,5	81,2 ± 17,1	78,9 ± 18,5	85,2 ± 21,7
QTc-Zeit (ms)	439,8 ± 40,6	431,1 ± 38,4	446,7 ± 41,1	440,1 ± 41,1	448,0 ± 41,5	438,9 ± 30,5
QRS-Dauer (ms)	99,6 ± 27,8	96,0 ± 24,9	102,5 ± 29,5	96,4 ± 22,8	103,9 ± 30,7	92,0 ± 15,3

Tabelle 7: Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs in Bezug auf Diabetes mellitus. Gesamtkollektiv und aufgeschlüsselt nach Diagnosen „Diabetes mellitus“, „kein Diabetes mellitus“ sowie den einzelnen Diabetes mellitus Subentitäten.

Wie in Tabelle 7 dargestellt, sind die Nicht-Diabetiker dabei ca. sieben Jahre jünger und weisen einen um sechs Prozentpunkte höheren Frauenanteil auf. Es erfolgte eine Analyse hinsichtlich der mittleren 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel und der Prävalenz der aufgeführten Komorbiditäten.

3.5 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel und Diabetes mellitus, statistische Auswertung

3.5.1 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel und Diabetes mellitus

Das rekrutierte und analysierte Patientenkollektiv stammt von einer nephrologischen und endokrinologischen Station. Folglich ist der Anteil (wie oben dargestellt) an Diabetikern mit 52,1 % sehr hoch.

Da Diabetes mellitus in unserer Gesellschaft eine hohe Inzidenz hat und eine Vielzahl von Folgeerkrankungen mit Diabetes mellitus assoziiert sind, wurde in dieser Arbeit ein besonderes Augenmerk auf diese Erkrankungen gelegt.

Ein Zusammenhang von einer Insulinresistenz und einer Beta-Zell-Dysfunktionen bei einem 25-Hydroxycholecalciferol-Defizit ist in der Literatur beschrieben (53, 107). In dieser Arbeit wurde zunächst untersucht, ob ein Unterschied in der 25-Hydroxycholecalciferol-Verteilung bei Patienten, die keinen Diabetes mellitus aufweisen, und Patienten, die einen Diabetes mellitus aufweisen, vorliegt. Zunächst wurden dabei die unterschiedlichen Subentitäten des Diabetes mellitus nicht berücksichtigt.

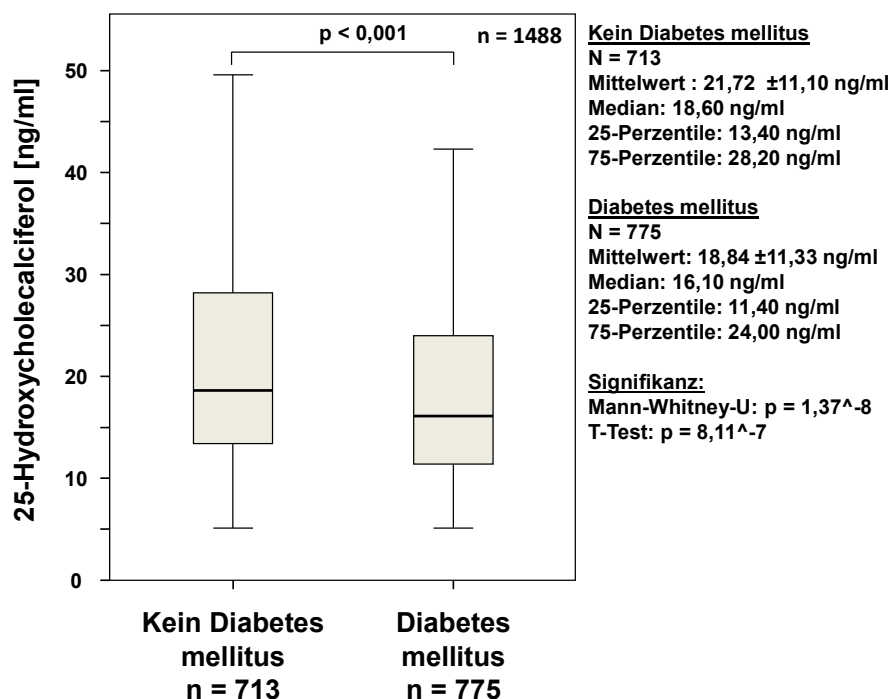


Abbildung 9: Boxplot der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei Patienten ohne Diabetes mellitus und mit Diabetes mellitus

Es kann bei zweiseitiger Betrachtung festgestellt werden, dass in unserem Kollektiv ein deutlich geringerer 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei Patienten mit

Diabetes mellitus besteht. Die Berechnung ist bei einem nicht-parametrischen Verfahren, dem Mann-Whitney-U-Test, mit $p < 0,001$ signifikant ($p = 1,86 \times 10^{-8}$). Der mittlere 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel liegt bei Patienten ohne Diabetes mellitus (21,7 ng/ml) im Mittel ca. 3 ng/ml höher als bei Patienten mit Diabetes mellitus (18,8 ng/ml).

Bei diesem Vergleich wurden die unterschiedlichen Typen des Diabetes mellitus noch nicht berücksichtigt, daher wurden im Weiteren die unterschiedlichen Diabetes mellitus Subentitäten einzeln untersucht.

3.5.2 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel und Diabetes mellitus Typ I

Beim Diabetes mellitus Typ I beeinflussen sowohl genetische wie auch Umweltfaktoren das Entstehen der Erkrankung. Autoimmunprozesse und das Immunsystem selbst haben einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ I. Bei diesen Prozessen können dem 25-Hydroxycholecalciferol sowie dem 1,25-Dihydroxycholecalciferol „modulierende“ Effekte zugeschrieben werden, indem unter anderem IL-2 inhibiert und so ein autoimmunes Geschehen beeinflusst wird (108). Bereits 2001 wurde dargestellt, dass eine Vitamin-D-Substitution das Risiko, an einem Diabetes mellitus zu erkranken, reduziert (50).

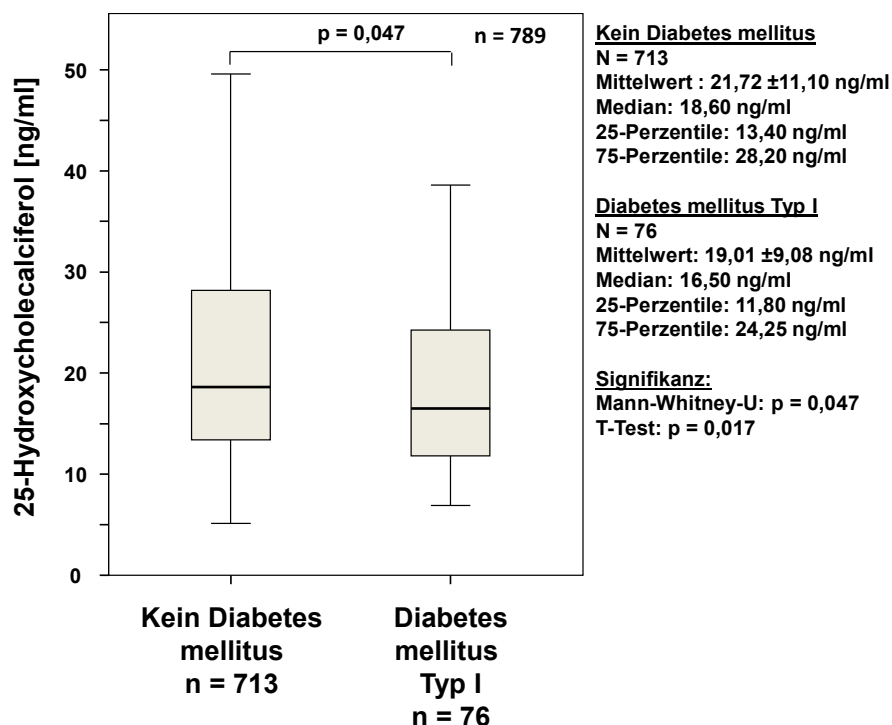


Abbildung 10: Boxplot der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei Patienten ohne Diabetes mellitus und mit Diabetes mellitus Typ I

Patienten mit Diabetes mellitus Typ I haben in dieser Kohorte einen signifikant niedrigeren 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus. Im Mittel liegt der -Wert bei unseren Patienten ohne Diabetes mellitus bei 21,7 ±11,1 ng/ml und bei Patienten, die einen Diabetes mellitus Typ I aufweisen bei 19,0 ±9,1 ng/ml.

Dies ist besonders vor dem Hintergrund des unterschiedlichen Alters der Patienten interessant, da die Patienten mit Diabetes mellitus Typ I im Mittel 41,5 Jahre alt und somit im Schnitt ca. 15 Jahre jünger sind, als die Patienten ohne Diabetes mellitus (57,1 Jahre). Wie oben bereits dargestellt, wäre ein tieferer 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei älteren Patienten erwartet worden. Dennoch weisen die jüngeren Patienten mit Diabetes mellitus Typ I einen deutlich niedrigeren 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel auf. Dies kann auch nicht durch einen schlankeren Habitus der Typ I Diabetiker erklärt werden, da ihr BMI mit 25,8 kg/m² sich nicht signifikant von dem BMI der gesunden Kontrollgruppe mit 26,6 kg/m² unterscheidet (nicht-parametrisches Testverfahren).

Um dem Umstand des unterschiedlichen Alters Rechnung zu tragen, wurden die Patienten ohne Diabetes sowie die Typ I Diabetiker in Gruppen <50 Jahren und ≥50 Jahre eingeteilt. Werden nun die jüngeren Gruppen der Patienten ohne Diabetes mellitus und mit Typ I Diabetes verglichen, ist der Altersunterschied bedeutend

geringer. Dabei sind die Typ I Diabetiker im Mittel mit 31,84 Jahren ca. 5,6 Jahre jünger als Patienten ohne Diabetes mellitus (37,41 Jahre).

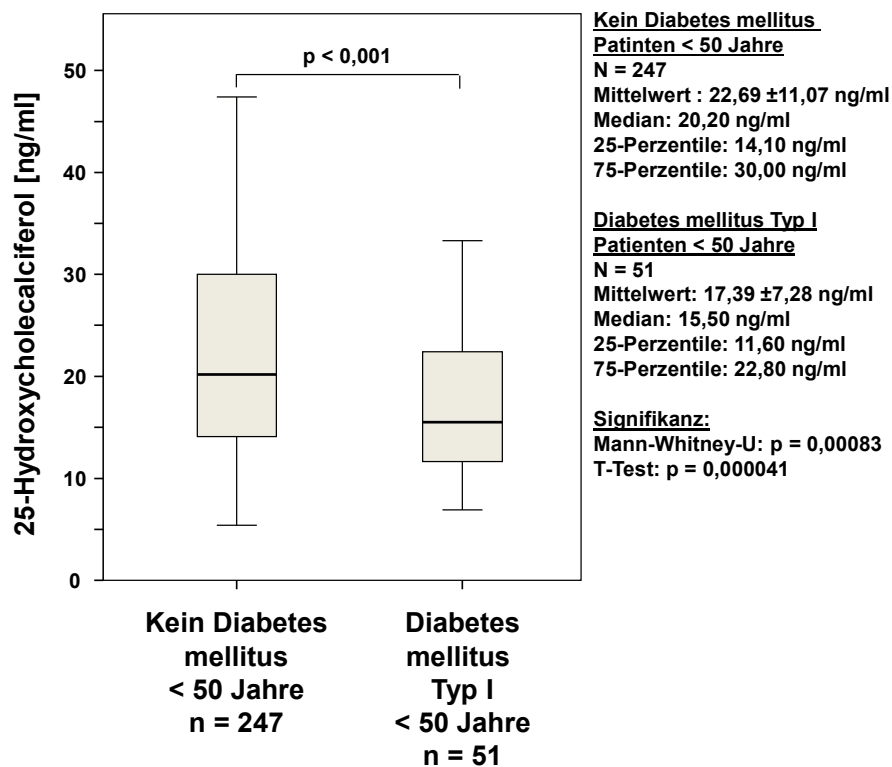


Abbildung 11: Boxplot der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei Patienten ohne Diabetes mellitus und mit Diabetes mellitus Typ I bei Patienten jünger als 50 Jahre.

Obwohl sich der Altersunterschied der beiden Gruppen deutlich geringer darstellt, wird der Unterschied bei den 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegeln größer. Bei einem durchschnittlichen Altersunterschied von nicht einmal sechs Jahren liegt zwischen den Patienten mit der Diagnose Diabetes Typ I und Patienten ohne Diabetes eine Diskrepanz im mittleren 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel von mehr als 5 ng/ml, was einen hochsignifikanten Unterschied darstellt.

Eine kürzlich erschienene Studie an diabetischen Mäusen zeigt den Abfall der 25-Hydroxycholecalciferol-Werte bei den Tieren um den Faktor 2,5, bedingt durch eine häufige Hyperglykämie und den metabolischen Folgen in der Leber durch dieses Glukoseüberangebot (109). Dadurch kann der hier dargestellte Sachverhalt gegebenenfalls erklärt werden.

3.5.3 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel und Diabetes mellitus Typ II

Ebenfalls wurden die 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und Patienten ohne Diabetes mellitus Typ II (und andern Diabetes-Diagnosen) ausgewertet.

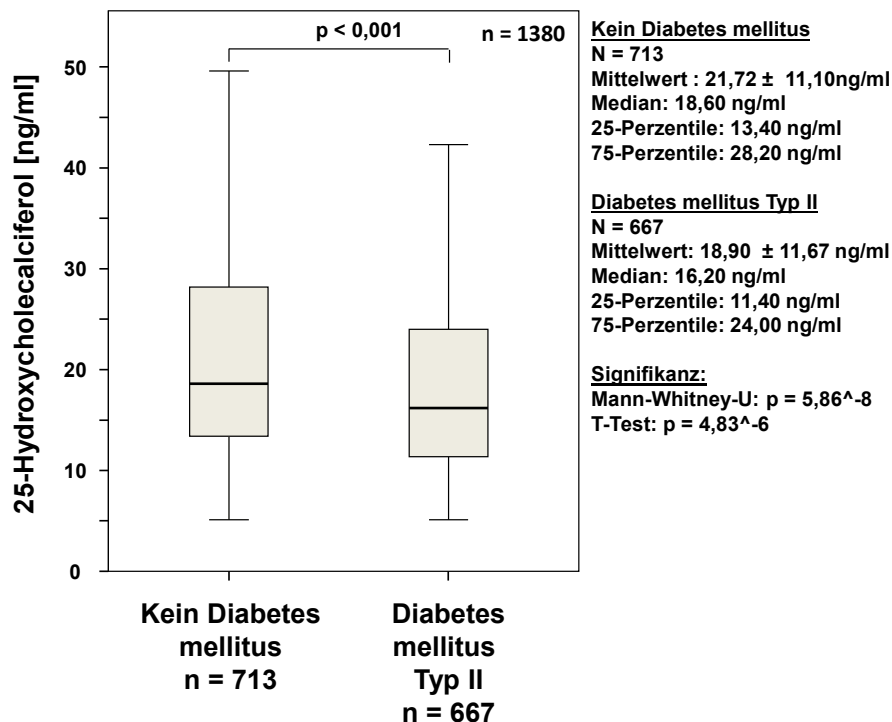


Abbildung 12: Boxplot der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei Patienten ohne Diabetes mellitus und mit Diabetes mellitus Typ II

In dieser Kohorte kann gezeigt werden, dass Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ II signifikant niedrigere 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel aufweisen. Der durchschnittliche 25-Hydroxycholecalciferol-Wert liegt bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II bei 18,9 ng/ml und damit um ca. 3 ng/ml niedriger im Vergleich zu dem mittleren 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei Patienten ohne Diabetes mellitus (21,7 ng/ml).

3.5.4 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel und Diabetes mellitus anderer Genese

Unter einem Diabetes mellitus anderer Genese wird in dieser Arbeit ein Diabetes mellitus verstanden, der nicht durch die Prozesse eines Diabetes mellitus Typ I oder eines Typ II zustande kommt. So zum Beispiel ein pankreopriver Diabetes mellitus oder ein Gestationsdiabetes.

Die Fallzahl ist in dieser Kohorte mit 32 Patienten, die an einem Diabetes mellitus anderer Genese erkrankt sind, gering.

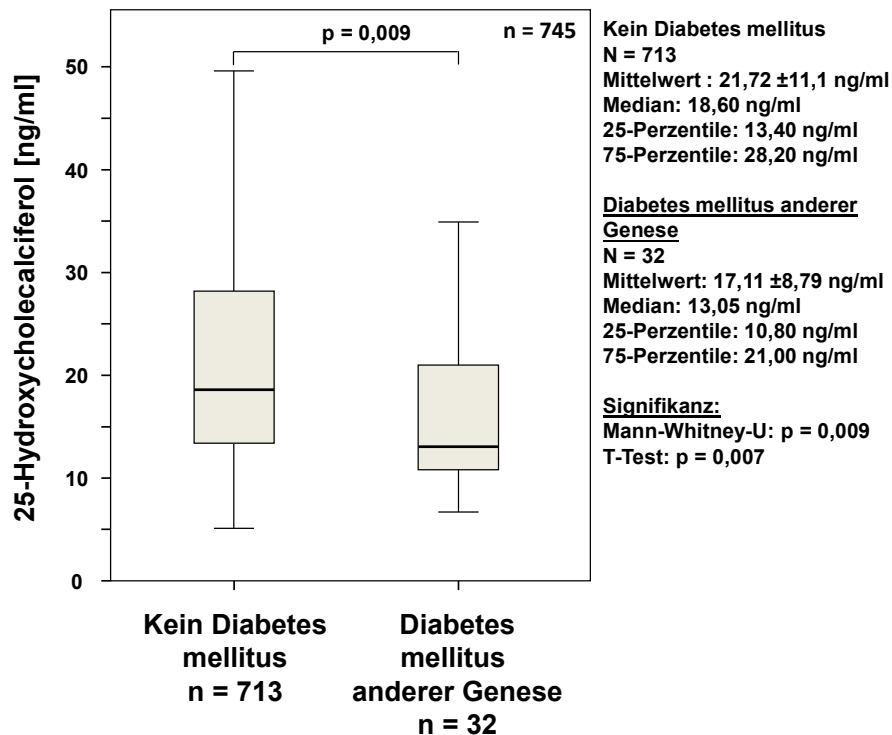


Abbildung 13: Boxplot der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei Patienten ohne Diabetes mellitus und mit „Diabetes mellitus anderer Genese“.

Mit dem nicht parametrischen Verfahren von Mann und Whitney lässt sich feststellen, dass Patienten, die einen Diabetes mellitus anderer Genese haben, durchschnittlich signifikant ($p=0,009$) niedrigere 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel aufweisen. Dabei ist der Unterschied von 21,7 ng/ml bei nicht Diabetikern zu Patienten dieser Diabetes-Subgruppe (17,1 ng/ml) mit ca. 4,6 ng/ml beachtlich groß.

3.5.5 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel und Diabetes mellitus unterschiedlicher Entitäten

Es wurde oben bereits errechnet, dass der durchschnittliche 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel von Diabetikern im Allgemeinen niedriger liegt als der von Patienten ohne die Diagnose „Diabetes mellitus“. Ebenso konnte errechnet werden, dass sowohl die mittleren 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei Diabetes mellitus Typ I, Typ II und anderer Genese niedriger sind als von Nicht-Diabetikern.

Nachfolgend wurde der Frage nachgegangen, ob sich die einzelnen Diabetes mellitus Arten untereinander unterscheiden oder ob nur ein Unterschied zwischen den Patienten ohne und mit Diabetes mellitus besteht.

Verwendet man zur statistischen Berechnung den Kruskal-Wallis-Test sind keine Unterschiede zwischen den Diabetes Entitäten nachweisbar.

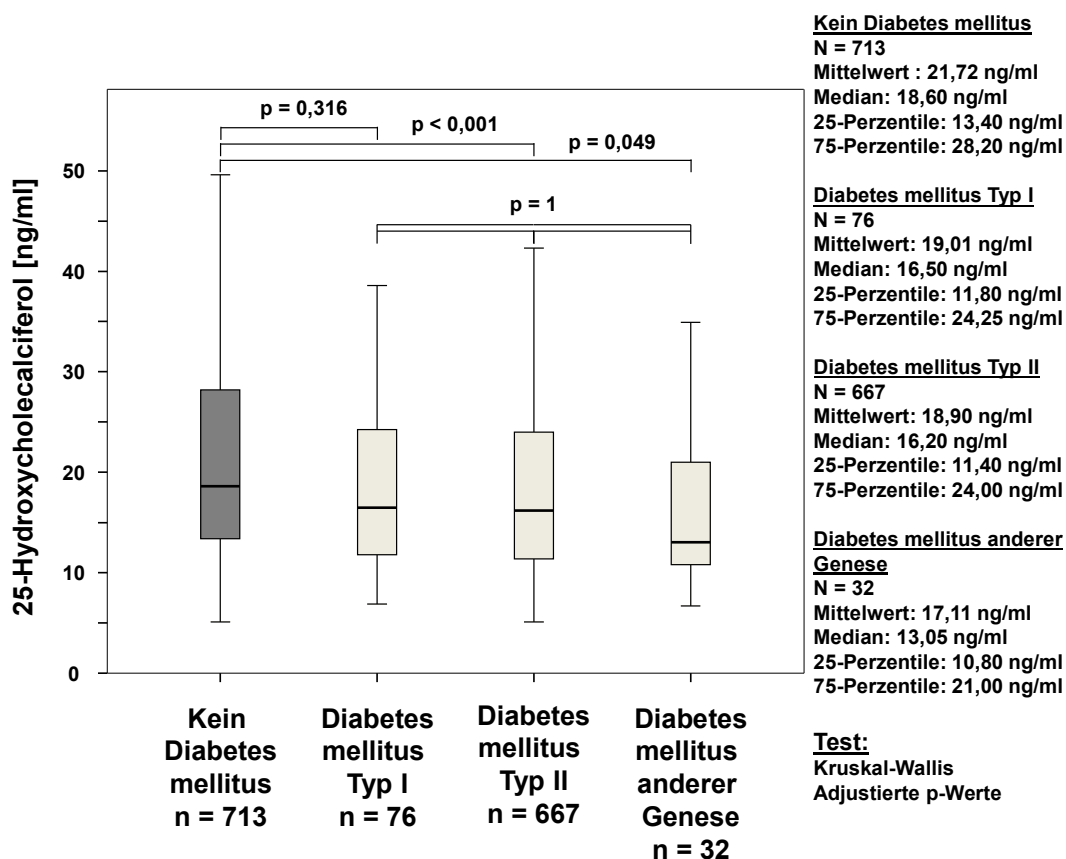


Abbildung 14: Boxplot der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel von Patienten ohne Diabetes mellitus und verschiedener Diabetes mellitus Entitäten mit adjustierten p-Werten nach statistischer Auswertung mittels Kruskal-Wallis-Testung.

Patienten mit einem Diabetes mellitus anderer Genese weisen im Mittel mit $17,1 \pm 8,8$ ng/ml die niedrigsten 25-Hydroxycholecalciferol-Werte auf. Was insbesondere durch eine krankheitsbedingte Maldigestion sowie krankheitsbedingte Schädigungen anderer Organsysteme wie der Leber erklärt werden könnte.

Der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel von Typ II Diabetikern ist mit $18,9 \pm 11,7$ ng/ml der zweitniedrigste Wert in dieser Graphik. Der Spiegel von Typ II Diabetikern unterscheidet sich im Gegensatz zu den anderen Gruppen dieser Graphik auch bei adjustiertem p-Wert signifikant von den Patienten ohne Diabetes mellitus.

Da bei der ANOVA-Testung nach Kruskal-Wallis Testgrößen mehrfach verwendet werden, kommt es konsekutiv zu einer Kumulation des Alpha-Fehlers. Damit diesem Umstand entgegengewirkt wird, werden die p-Werte an diese Kumulation angepasst, was in dieser Arbeit und der Literatur mit „adjustierten p-Werten“ bezeichnet wird. So werden weniger falsch-positive Ergebnisse generiert. Durch diese Anpassung weist der p-Wert höhere Zahlenwerte als der entsprechende p-Wert bei einem Paarvergleich auf. Somit können beim Paarvergleich signifikante Ergebnisse

entstehen, die hier bei der Übersichtsdarstellung und insbesondere unter Verwendung der ANOVA-Testung nach Kruskal-Wallis nicht signifikant erscheinen. Wie Abbildung 14 verdeutlicht, unterscheiden sich die einzelnen Entitäten hinsichtlich ihrer 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel nicht signifikant. Dabei ist der adjustierte p-Wert für den Vergleich der verschiedenen Diabetes mellitus Entitäten jeweils 1. Wie oben beschrieben, kann zwar durch die Verwendung des Kruskal-Wallis-Testes eine Übersicht berechnet werden, durch die Mehrfachverwendung der einzelnen Testparameter verliert der Vergleich zweier Gruppen aber an Aussagekraft. Daher wurden zusätzlich zur ANOVA-Untersuchung die unterschiedlichen Entitäten des Diabetes mellitus noch paarweise separat betrachtet. Aber auch bei paarweiser Testung der Entitäten unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Testes kann kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Diabetes mellitus Arten festgestellt werden. So unterscheiden sich unter Verwendung dieses nicht-parametrischen Verfahrens die einzelnen Entitäten des Diabetes mellitus ebenfalls nicht signifikant.

Damit kann zusammengefasst werden, dass in dieser Kohorte ein signifikanter Unterschied in der mittleren 25-Hydroxycholecalciferol-Verteilung bei Patienten ohne Diagnose „Diabetes mellitus“ versus solchen mit Diagnose „Diabetes mellitus“ errechnet werden kann.

3.5.6 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel und Insulin-Therapie bei Diabetes mellitus Typ II

Bei den vorangegangenen statistischen Auswertungen von Diabetes und 25-Hydroxycholecalciferol wurde die Therapie nicht mit einbezogen. Insbesondere die Therapie mit Insulin ist bei Typ II Diabetikern interessant. So markiert sie einerseits einen Meilenstein im Fortschreiten der Erkrankung, andererseits sind -wie oben erwähnt- Hinweise vorhanden, dass höhere 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel sich positiv auf die Insulinsensitivität auswirken (107). Der Zusammenhang zwischen einer Insulinpflichtigkeit und den gemessenen 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegeln wird korrelativ nachfolgend untersucht.

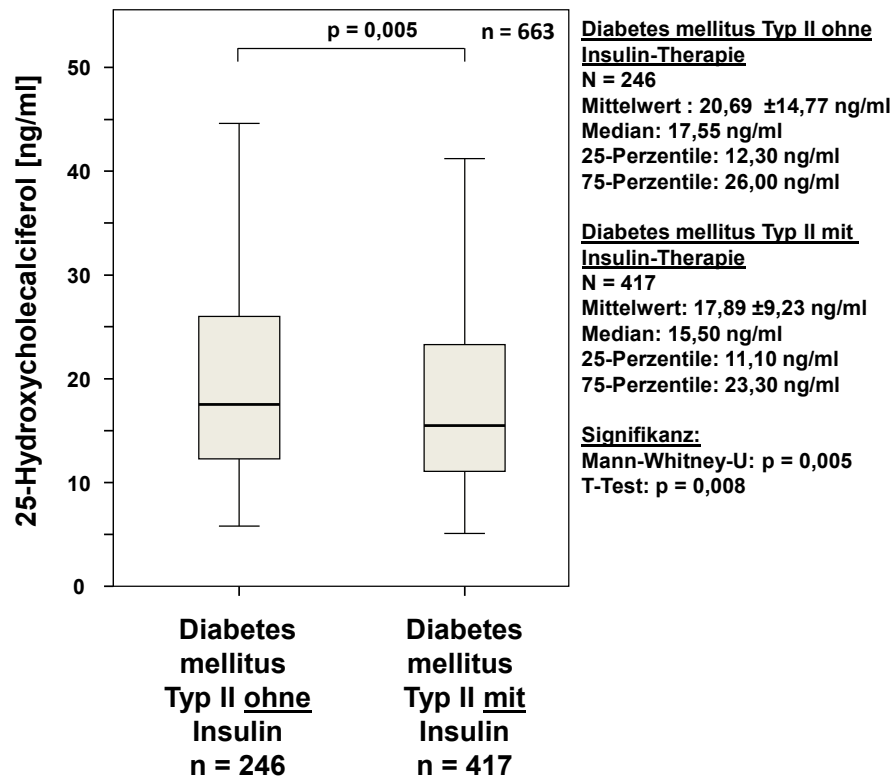


Abbildung 15: Boxplot der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II mit und ohne Insulin-Therapie.

Die 663 Patienten mit Diabetes mellitus Typ II haben in dieser Kohorte einen durchschnittlichen 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel von 18,9 ng/ml. Dabei werden ca. 2/3 (62,5 %, 417 Patienten) mit Insulin behandelt. Die insulinbedürftigen Patienten weisen im Mittel einen signifikant niedrigeren 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel mit $17,9 \pm 9,2$ ng/ml auf ($p=0,0048$). Die 246 Typ II Diabetiker, die nicht mit Insulin behandelt werden, haben mit $20,7 \pm 14,8$ ng/ml einen um ca. 2 ng/ml höheren 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel als insulinpflichtige Typ II Diabetiker.

Da bei der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ II eine Insulinresistenz eine zentrale Rolle spielt und ein positiver Zusammenhang von 25-Hydroxycholecalciferol und der Insulinsensitivität beschrieben wurde, überrascht es nicht, dass in unserer Kohorte ein niedriger 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel mit einem höheren Bedarf durch extern zugefügtes Insulin einhergeht.

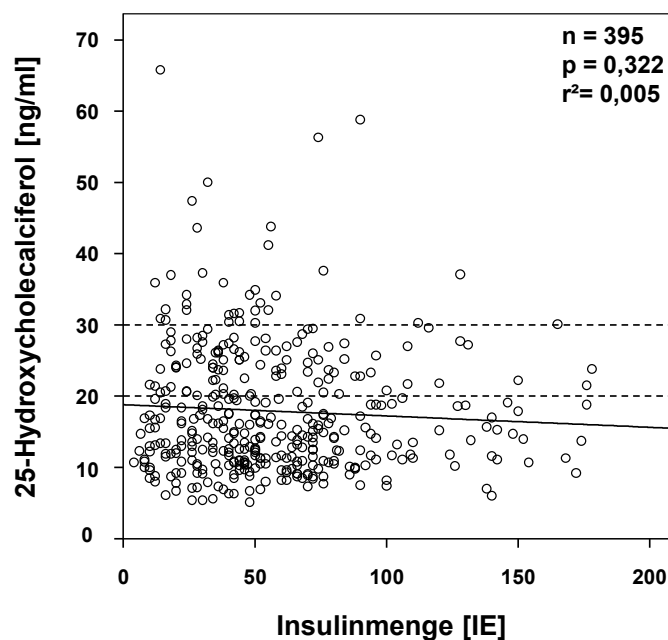


Abbildung 16 Korrelation der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel mit der Insulinmenge.

Die durchgezogene Linie ist die Korrelationsgerade, die gestrichelten Linien zeigen die 25-Hydroxycholecalciferol-Versorgung bei 30 ng/ml sowie bei 20 ng/ml an. Zwischen unterschiedlichen Insulinpräparaten wird nicht differenziert.

Untersucht man die insulinpflichtigen Patienten hinsichtlich der Menge, die sie an Insulin erhalten, genauer, lässt sich kein signifikanter Zusammenhang errechnen. Der p-Wert beträgt 0,322 und der Korrelationskoeffizient liegt bei -0,050 nach Spearman.

Dabei muss erwähnt werden, dass zwischen unterschiedlich kurz bzw. lang wirkenden Insulinpräparaten nicht unterschieden wurde.

3.6 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs mit Herzerkrankungen

In unserem Patientenkollektiv konnten wir bei 84,1 % einen Sinusrhythmus nachweisen. Dieser Anteil ist bei Frauen etwas höher und bei Männern niedriger. Männliche Patienten weisen in unserem Kollektiv mehr kardialen Komorbiditäten auf (siehe Tabelle 8).

Charakteristika	% der Gesamtheit	% der Frauen	% der Männer
Sinusrhythmus	84,1	84,7	83,7
Vorhofflimmern	11,3	11,1	11,4
Schrittmacher	3,9	2,8	4,7
AV-Block 1°	12,7	13,7	14,8
Stattehabter Myokardinfarkt	13,4	9,4	16,7
Koronare Herzkrankheit	23,2	17,2	28,0

Tabelle 8: Kardiale Morbiditätsverteilung in dem Patientenkollektiv.

Die Prävalenz der angegebenen Erkrankungen bzw. des Sinusrhythmus erfolgt in % der Gesamtkohorte und aufgetrennt für Frauen und Männer.

Durch die EKG-Auswertung konnten folgende Charakteristika in die Arbeit eingebracht werden.

Charakteristika	Gesamt	Frauen	Männer
Anzahl	1.517	698	819
Herzfrequenz (/min)	78,5 ± 17,6	78,6 ± 16,5	78,4 ± 18,5
QT-Zeit (ms)	390 ± 46,2	389,2 ± 42,8	391,0 ± 49,0
QTc-Zeit (ms)	439,8 ± 40,6	439,0 ± 37,5	440,5 ± 43,1
QRS-Dauer (ms)	99,6 ± 27,7	93,1 ± 21,3	105,3 ± 31,2
Sokolow-Lyon-Index (mV)	2,3 ± 0,9	2,2 ± 0,8	2,4 ± 0,9

Tabelle 9: Mittelwerte und deren Standardabweichung der EKG-Auswertung.

Die Darstellung erfolgt für die Gesamtkohorte sowie aufgetrennt für Frauen und Männer.

3.7 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel und Herzrhythmusstörungen, statistische Auswertung

3.7.1 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel und Vorhofflimmern

Ein besonderes Augenmerk der vorliegenden Arbeit ist die korrelative Analyse von Herzrhythmusstörungen und EKG-Veränderungen in Abhängigkeit vom

25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel. Von allen Patienten wurde ein 12-Kanal Elektrokardiogramm (EKG) abgeleitet und mit dem EKG-Lineal ausgewertet.

In dem untersuchten Kollektiv lag bei 149 Patienten ein Vorhofflimmern vor. Diese Arbeit zeigt, dass ein niedriger durchschnittlicher 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei Patienten mit Vorhofflimmern vorkommt. Dabei ist bei einer beidseitigen Betrachtung und bei Anwendung des Mann Whitney U-Testes eine hohe Signifikanz für einen Unterschied von $p < 0,001$ nachzuweisen ist.

Der Mittelwert bei Patienten ohne Vorhofflimmern ($n=1.170$) liegt bei $20,2 \pm 10,3$ ng/ml, wohingegen der Mittelwert bei Patienten, die ein Vorhofflimmern aufweisen oder an paroxysmalem Vorhofflimmern leiden ($n = 149$) bei $18,3 \pm 16,9$ ng/ml, liegt.

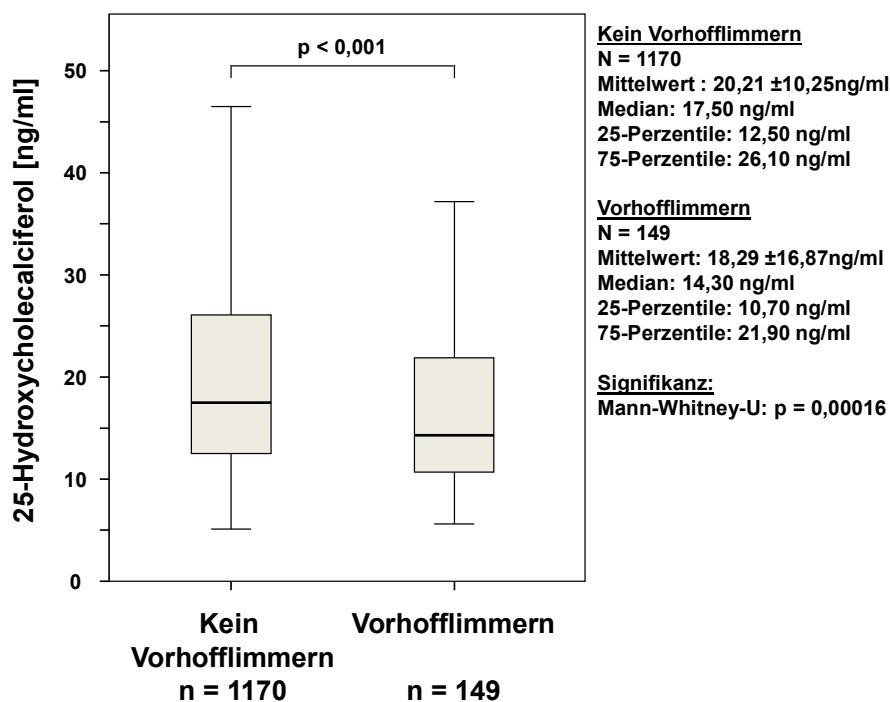


Abbildung 17: Boxplot zum Vergleich der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei Patienten ohne und mit Vorhofflimmern.

3.7.2 25-Hydroxycholecalciferol Spiegel und Sinusrhythmus

In der vorliegenden Arbeit konnte bei zweiseitiger Betrachtung und unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Testes gezeigt werden, dass Patienten, die keinen Sinusrhythmus aufweisen, durchschnittlich einen deutlich tieferen Mittelwert beim 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel besitzen. Dabei ist die Abweichung mit $p < 0,001$ bei beidseitiger Betrachtung hochsignifikant. So liegt der Mittelwert bei den Patienten ohne Sinusrhythmus (159 Patienten) bei $18,0$ ng/ml \pm $16,4$ ng/ml,

wohingegen die Patienten mit einem Sinusrhythmus (1.109 Patienten) durchschnittlich einen 25-Hydroxycholecalciferol Wert von 20,3 ng/ml \pm 10,3 ng/ml aufweisen.

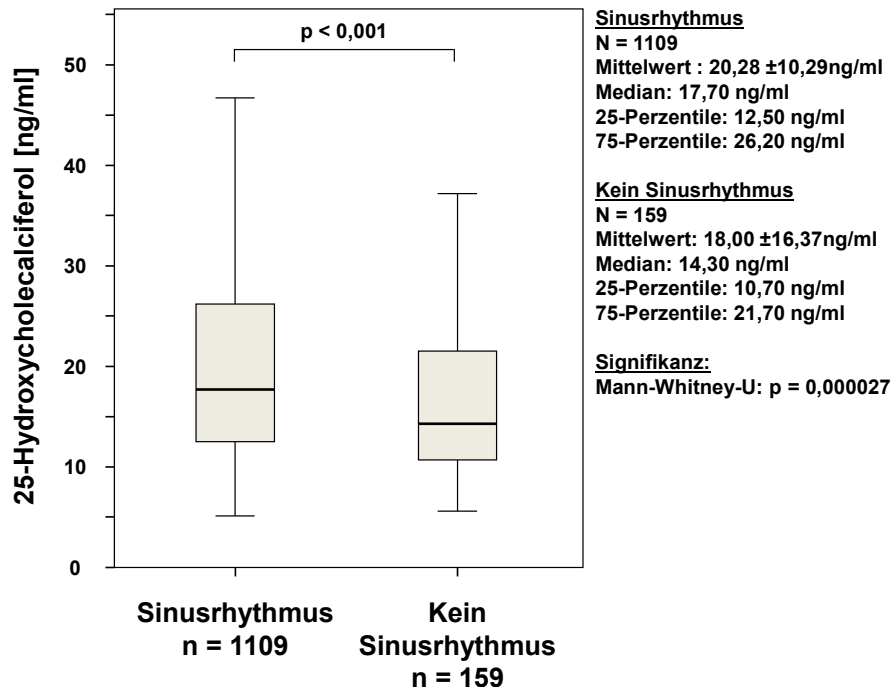


Abbildung 18: Boxplot zum Vergleich der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei Patienten mit und ohne Sinusrhythmus.

Patienten mit einem Schrittmacherrhythmus wurden ausgeschlossen.

3.7.3 25-Hydroxycholecalciferol Spiegel und Herzfrequenz

Bei 1385 Patienten wurde die Herzfrequenz (bpm) mit dem 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegeln korreliert. Nach Spearman zeigte sich bei einer beidseitigen Betrachtung, dass die Parameter hoch signifikant unterschiedlich mit einem p-Wert $< 0,001$ sind.

Das Bestimmtheitsmaß liegt bei einem Wert von $r^2 = 0,008$ und der Spearman Korrelationskoeffizient bei $r = -0,099$. Wie Korrelationskoeffizient und die Korrelationsgerade zeigen, hängen niedrigere 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel mit höheren Herzfrequenzen zusammen.

Der Durchschnitt der Herzfrequenz liegt bei den 1.385 Patienten bei $78,7 \pm 17,6$ bpm der Mittelwert des 25-Hydroxycholecalciferol bei $20,3 \pm 11,44$ ng/ml.

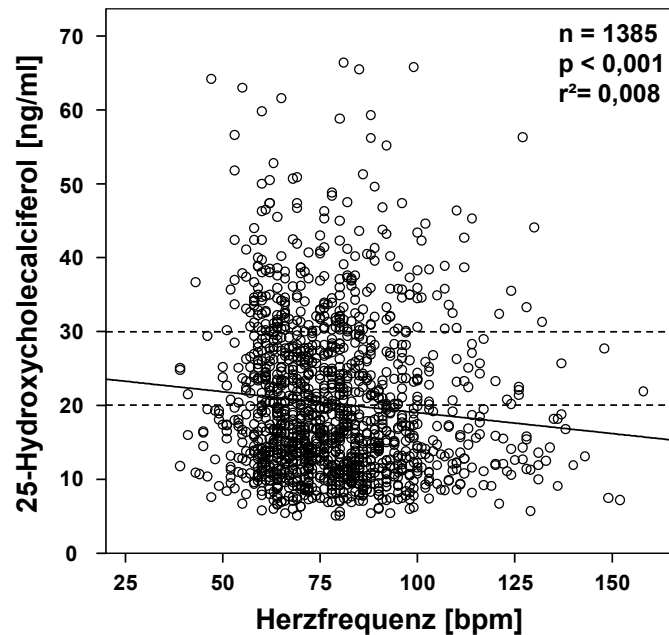


Abbildung 19: Korrelation der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel mit der Herzfrequenz.

Die durchgezogene Linie ist die Korrelationsgerade, die gestrichelten Linien zeigen die 25-Hydroxycholecalciferol-Versorgung bei 30 ng/ml sowie bei 20 ng/ml an.

Die Graphik verdeutlicht eine große Variabilität der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel im Bereich von 60–90 bpm. Bei einem defizitären 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel unter 20 ng/ml ist die Streuung in Bezug zu höheren Herzschlägen größer. Höhere Herzfrequenzen werden bei insuffizienter und defizitärer 25-Hydroxycholecalciferol-Versorgung beobachtet. Patienten mit einem Schrittmacher-EKG wurden nicht mit einbezogen.

3.7.4 25-Hydroxycholecalciferol Spiegel und QTc-Zeit

Die QT-Zeit umfasst die Zeit der initial schnellen Depolarisierung der Ventrikelmuskulatur und der anschließenden Repolarisierung der Ventrikel. Bei einem schnelleren Puls verkürzen sich die RR-Abstände und folglich auch die QT-Zeit. Damit eine Vergleichbarkeit der QT-Zeiten bei unterschiedlichen Herzfrequenzen möglich ist, wird die QT-Zeit frequenzkorrigiert. Diese frequenzkorrigierte Zeit wird QTc-Zeit genannt.

Der Zusammenhang von Änderungen der QTc-Zeit und 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegeln ist bislang kaum erforscht. Bei 1.130 Patienten der untersuchten Kohorte wurde errechnet, dass ein niedriger 25-Hydroxycholecalciferol-Wert mit einer höheren QTc-Zeit einhergeht. Der Korrelationskoeffizient beträgt $r=-0,135$ bei einer hohen Signifikanz von deutlich unter $p<0,001$ ($p=0,00000531$).

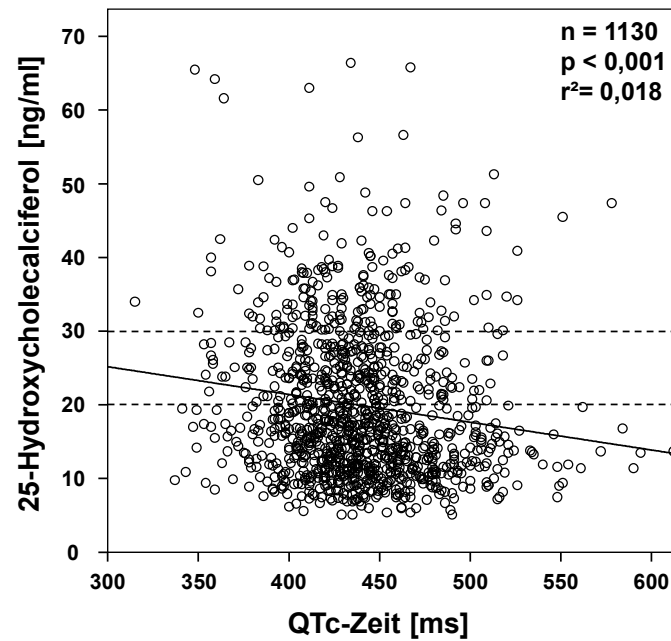


Abbildung 20: Korrelation der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel mit der QTc-Zeit.

Die durchgezogene Linie ist die Korrelationsgerade, die gestrichelten Linien zeigen die 25-Hydroxycholecalciferol-Versorgung bei 30 ng/ml sowie bei 20 ng/ml an.

Die Streuung der Wertepaare ist in der gesamten Graphik hoch. Tendenziell sind sehr lange QTc-Zeiten mit niedrigen 25-Hydroxycholecalciferol-Werten verbunden. Eindrücklicher wird der Zusammenhang sobald man die QTc-Zeit in Klassen aufteilt und die Mittelwerte vergleicht.

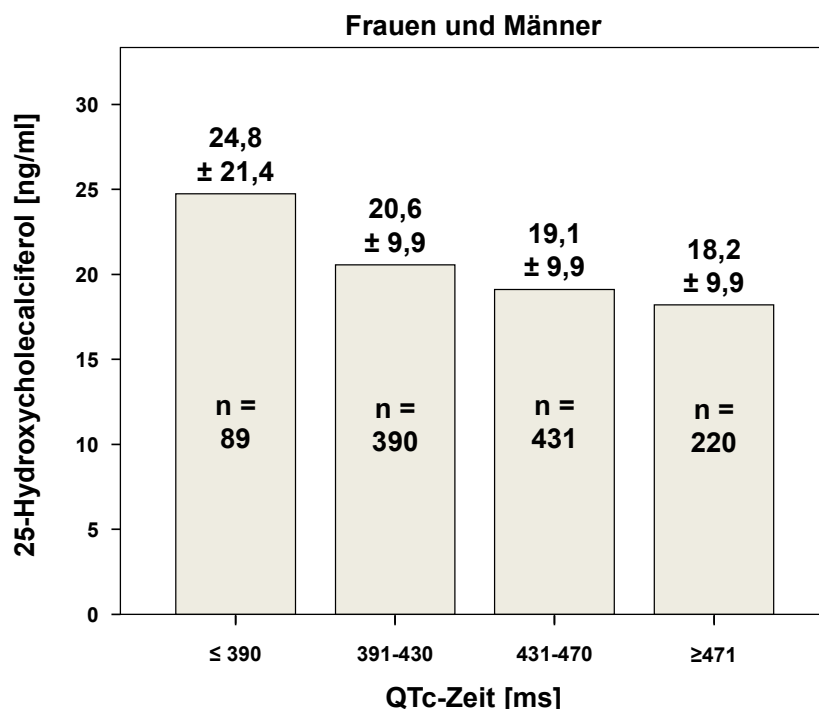


Abbildung 21 Mittlere Verteilung von 25-Hydroxycholecalciferol bei Frauen und Männern mit klassifizierten QTc-Zeiten.

Frauen und Männer	≤ 390 ms	391-430 ms	431-470 ms	≥ 471 ms	p (≤ 390 ms gegen ≥ 471 ms)
Alter (Jahre)	57,2 ± 16,7	58,6 ± 16,8	61,7 ± 15,9	68,1 ± 14,2	< 0,001
BMI (kg/m ²)	28,1 ± 5,6	28,0 ± 6,1	29,1 ± 6,9	29,0 ± 6,9	= 0,459
25-Hydroxycholecalciferol (ng/ml)	24,8 ± 21,4	20,6 ± 9,9	19,1 ± 9,9	18,2 ± 9,9	= 0,001
Kalzium (mmol/l)	2,31 ± 0,32	2,27 ± 0,21	2,21 ± 0,21	2,21 ± 0,18	= 0,010
Kalzium (ionisiert) (mmol/l)	1,18 ± 0,07	1,17 ± 0,12	1,12 ± 0,12	1,10 ± 0,13	= 0,057

Tabelle 10: Deskriptive Daten der Gruppen aus Abbildung 21 sowie der p-Wert nach Mann-Whitney U-Test zum Vergleich von den Gruppen ≤ 390 ms gegen ≥ 471 ms.

Bei den 89 Patienten mit einer QTc-Zeit von ≤390 ms wird mit 24,8 ng/ml der höchste durchschnittliche 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bestimmt. Dieser Spiegel sinkt bis zu einem durchschnittlichen 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel von 18,2 ng/ml bei Patienten mit einer QTc-Zeit ≥471 ms. Tabelle 10 verdeutlicht die deskriptive Statistik einiger ausgewählter Parameter. Mit längerer QTc-Zeit steigt das durchschnittliche Alter der Patienten an und das Gesamtkalzium sinkt.

Die QTc-Zeit ist geschlechtsabhängig (110, 111). Frauen weisen längere QTc-Zeit auf. Daher wurde auch in dieser Arbeit die QTc-Zeit gesondert für Männer und Frauen betrachtet.

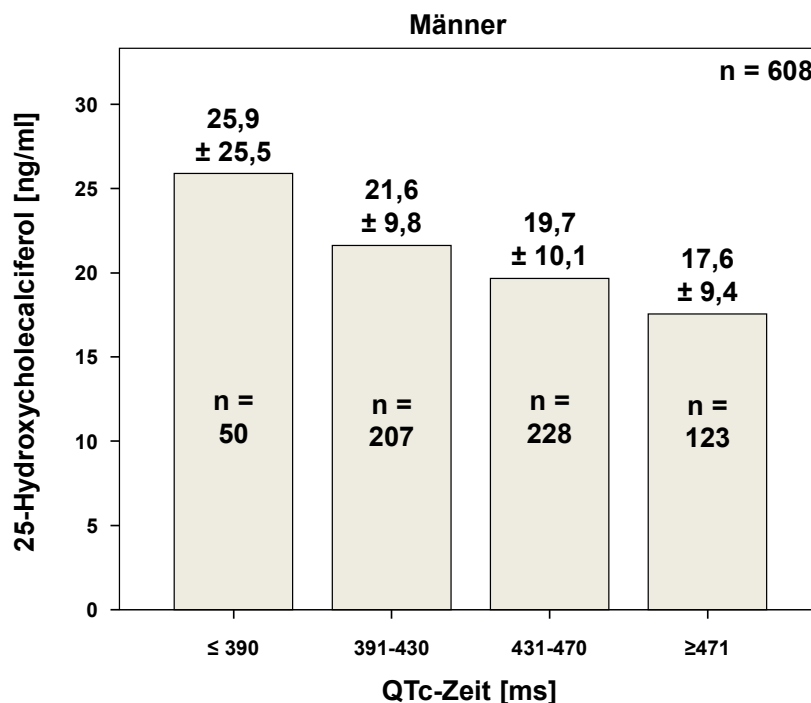


Abbildung 22: Mittlere Verteilung von 25-Hydroxycholecalciferol bei Männern mit klassifizierten QTc-Zeiten.

Männer	≤ 390 ms	391-430 ms	431-470 ms	≥ 471	P (≤ 390 ms gegen ≥ 471 ms)
Alter (Jahre)	55,0 ± 16,3	57,5 ± 16,4	62,2 ± 14,3	65,4 ± 15,5	< 0,001
BMI (kg/m ²)	27,9 ± 4,0	27,5 ± 6,1	28,9 ± 6,6	29,4 ± 7,2	= 0,230
25-Hydroxycholecalciferol (ng/ml)	25,9 ± 25,5	21,9 ± 10,3	19,3 ± 9,6	17,6 ± 9,4	= 0,001
Kalzium (mmol/l)	2,28 ± 0,20	2,27 ± 0,22	2,21 ± 0,20	2,19 ± 0,19	= 0,008
Kalzium (ionisiert) (mmol/l)	1,19 ± 0,09	1,18 ± 0,11	1,12 ± 0,11	1,11 ± 0,12	= 0,136

Tabelle 11: Deskriptive Daten der Gruppen aus Abbildung 22 sowie der p-Wert nach Mann-Whitney U-Test zum Vergleich von den Gruppen ≤ 390 ms gegen ≥ 471 ms.

Besonders bei den 608 Männern sinkt der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei längeren QTc-Zeiten ab. Dies kann -wie Abbildung 23 darstellt- bei Frauen nicht in diesem Maße beobachtet werden.

Bei den 50 männlichen Patienten mit einer QTc-Zeit von ≤ 390 ms wird mit 25,9 ng/ml der höchste durchschnittliche 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bestimmt. Dieser sinkt bei längeren QTc-Zeiten ab, bis er schließlich einen mittleren Wert von 17,6 ng/ml bei Patienten mit QTc-Zeiten ≥ 471 ms erreicht. Die Abnahme der durchschnittlichen 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel ist mit jeweils ca. 2 ng/ml zwischen den einzelnen Gruppen deutlich. Dabei ist die Diskrepanz zwischen Patienten, die eine QTc-Zeit ≤ 390 ms aufweisen, und Patienten, die eine QTc-Zeit zwischen 391-430 ms aufweisen, mit ca. 4 ng/ml sogar noch größer.

Tabelle 11 verdeutlicht, dass bei längerer QTc-Zeit das durchschnittliche Alter in den Gruppen signifikant steigt. Darüber hinaus zeigt sie auf, dass bei längeren QTc-Zeiten der Kalziumspiegel signifikant sinkt.

Bei Frauen lässt sich diese klare monodirektionale Abnahme der mittleren 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel in Bezug auf die QTc-Zeit nicht darstellen.

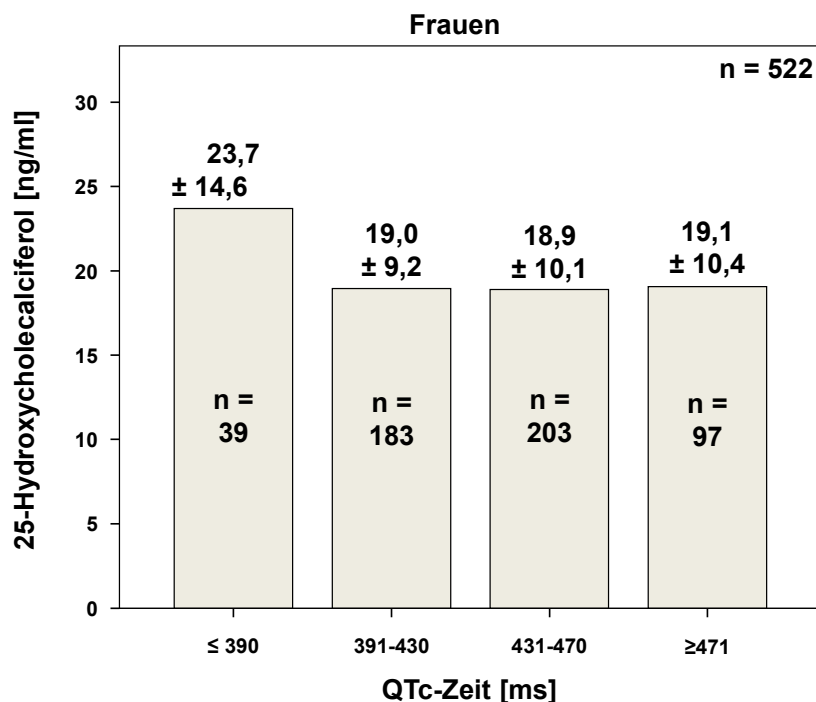


Abbildung 23: Mittlere Verteilung von 25-Hydroxycholecalciferol bei Frauen mit klassifizierter QTc-Zeit.

Frauen	≤ 390 ms	391-430 ms	431-470 ms	≥ 471 ms	P (≤ 390 ms vs. ≥ 471 ms)
Alter (Jahre)	59,2 ± 17,5	60,0 ± 17,3	61,2 ± 17,5	71,6 ± 11,7	< 0,001
BMI (kg/m ²)	28,5 ± 7,3	28,7 ± 6,7	29,3 ± 7,3	28,6 ± 6,5	= 0,990
25-Hydroxycholecalciferol (ng/ml)	23,7 ± 14,6	19,0 ± 9,2	18,9 ± 10,2	19,0 ± 10,4	= 0,027
Kalzium (mmol/l)	2,35 ± 0,43	2,26 ± 0,19	2,21 ± 0,22	2,24 ± 0,18	= 0,323
Kalzium (ionisiert) (mmol/l)	1,17 ± 0,04	1,17 ± 0,13	1,12 ± 0,14	1,08 ± 0,15	= 0,212

Tabelle 12: Deskriptive Daten der Gruppen aus Abbildung 23 sowie der p-Wert nach Mann-Whitney U-Test zum Vergleich von den Gruppen ≤ 390 ms sowie ≥ 471 ms.

Zwar kann auch bei den Patientinnen gezeigt werden, dass die Gruppe mit QTc-Zeiten ≤390 ms mit Abstand den höchsten, durchschnittlichen 25-Hydroxycholecalciferol-Wert mit 23,7 ng/ml aufweist, jedoch unterscheiden sich die Gruppen mit längeren QTc-Zeiten praktisch nicht voneinander. Ihr mittlerer 25-Hydroxycholecalciferol-Wert liegt durchgängig bei ca. 19 ng/ml.

Wie Tabelle 10 geben auch die Tabellen 11 und 12 Aufschluss über das durchschnittliche Alter sowie den Kalziumspiegel in den einzelnen Gruppen. Jedoch sind Tabelle 11 und 12 jeweils für ein Geschlecht entsprechend dargestellt.

Zusammenfassend kann bei dieser Kohorte festgestellt werden, dass insgesamt niedrigere 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel mit einer längeren QTc-Zeit einhergehen. Des Weiteren ist zu beobachten, dass diese Beziehung besonders bei Männern vorliegt. Hier kommen bei längeren QTc-Zeiten deutlich geringere mittlere 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel vor.

3.8 25-Hydroxycholecalciferol-Verteilung bei Diabetes mellitus und Vorhofflimmern

Sowohl Diabetes mellitus als auch Herzrhythmusstörungen wurden in dieser Arbeit getrennt betrachtet. Nun soll eine Zusammenschau der beiden Erkrankungen vorgenommen werden, indem die 25-Hydroxycholecalciferol-Verteilung sowohl bei Diabetes mellitus als auch bei Vorhofflimmern betrachtet wird

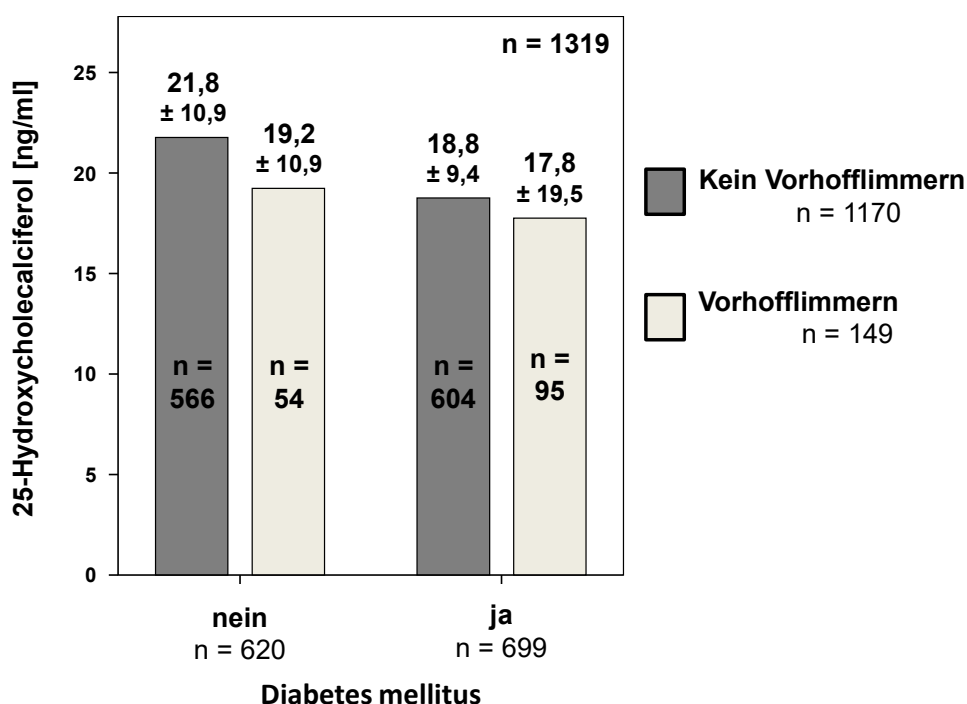


Abbildung 24: Mittlere Verteilung von 25-Hydroxycholecalciferol bei den Diagnosen „Diabetes mellitus“ und „Vorhofflimmern“.

Dargestellt sind Mittelwerte der Patientengruppen, die nicht an Diabetes mellitus erkrankt sind (links) sowie den Patienten, die an „Diabetes“ erkrankt sind (rechts). Die Gruppe ohne Vorhofflimmern ist dunkel dargestellt, die Gruppe mit Vorhofflimmern hell.

Abbildung 24 verdeutlicht, dass Patienten, die keine der beiden Erkrankungen aufweisen, durchschnittlich die höchsten 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel aufweisen. Patienten mit einer hier dargestellten Erkrankung weisen niedrigere 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel auf.

Sind Patienten nur an Vorhofflimmern erkrankt, weisen sie in dieser Kohorte einen durchschnittlichen 25-Hydroxycholecalciferol-Wert von 19,2 ng/ml auf. Leiden sie an Diabetes mellitus, liegt ihr mittlerer 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel niedriger. So lässt sich für Diabetiker ohne Vorhofflimmern ein durchschnittlicher Serumspiegel von 18,8 ng/ml berechnen. Patienten, die an beiden hier dargestellten Erkrankungen leiden, weisen den niedrigsten 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel auf. Ihr durchschnittlicher Spiegel liegt bei 17,8 ng/ml und ist damit im Mittel um ca. 4 ng/ml geringer als bei Patienten, die nicht an einer dieser beiden Krankheiten leiden. Patienten mit Diabetes mellitus und Vorhofflimmern unterscheiden sich ebenfalls signifikant von Patienten, die nur an Diabetes mellitus leiden. Dabei liegt nach dem Mann-Whitney Testverfahren ein p-Wert von 0,006 vor.

Um eine differenziertere Betrachtung zu ermöglichen, ist im Folgenden eine Tabelle erstellt worden, in der die von oben bekannte Einteilung des 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel in „ausreichend“, „insuffizienter“ und „defizitärer“ Versorgung bei den Diagnosen „Diabetes mellitus“ und „Vorhofflimmern“ gestellt wird (Tabelle 13).

25-Hydroxy- cholecalciferol	Kein Diabetes mellitus		Diabetes mellitus		Summe der Zeilen
	ohne VHF	mit VHF	ohne VHF	mit VHF	
ausreichend (> 30 ng/ml)	128 9,7 % (22,6 %) [58,4 %]	7 0,5 % (13,0 %) [3,2 %]	76 5,8 % (12,6 %) [34,7 %]	8 0,6 % (8,4 %) [3,7 %]	219 16,6 % [100 %]
insuffizient (30-20 ng/ml)	133 10,1 % (23,5 %) [42,2 %]	11 0,8 % (20,4 %) [3,5 %]	153 11,6 % (25,3 %) [48,6 %]	18 1,4 % (18,9 %) [5,7 %]	315 23,9 % [100 %]
defizitär (<20 ng/ml)	305 23,1 % (53,9 %) [38,9 %]	36 2,7 % (66,7 %) [4,6 %]	375 28,4 % (62,1 %) [47,8 %]	69 5,2 % (72,6 %) [8,8 %]	785 59,5 % [100 %]
Summe der Spalten	566 42,9 % (100 %)	54 4,1 % (100 %)	604 45,8 % (100 %)	95 7,2 % (100 %)	1319 100 %

Tabelle 13: Diagnosen „Diabetes mellitus“ sowie „Vorhofflimmern“ und Klassifizierung des 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegels in ausreichend, insuffizient und defizitär.

Fettgedruckte Werte sind absolute Patientenzahlen, Prozentzahlen ohne Klammern stehen für den Anteil am Gesamtkollektiv, Angaben in () stehen für Anteile an den Spalten, Angaben in [] stehen für den Anteil in den Zeilen.

Die Tabelle 13 stellt die absolute Zahl der Patienten in den jeweiligen Subgruppen in einfachen Zahlen dar. Relative Größen werden auf drei Weisen dargestellt: Der Anteil an dem Gesamtkollektiv wird in Prozent ohne Klammer dargestellt. Die mit runder Klammer versehenen Prozentzahlen geben die Werte für die jeweilige Spalte an. Sie verdeutlichen, wie sich z.B. die Diabetiker mit Vorhofflimmern prozentual auf die einzelnen Klassen aufteilen. So sind beispielsweise 72,6 % der Diabetiker mit Vorhofflimmern als „defizitär versorgt“ einzustufen. Schließlich geben die Prozentzahlen in den eckigen Klammern die Anteile an den einzelnen Zeilen wieder. Sie stehen für den Anteil der erkrankten Personen innerhalb einer 25-Hydroxycholecalciferol-Klasse. So stellen Patienten, die weder an Diabetes

mellitus noch an Vorhofflimmern leiden, mit 58,4 % den größten Anteil der Patienten mit einer ausreichenden 25-Hydroxycholecalciferol-Versorgung dar.

3.9 25-Hydroxycholecalciferol Spiegel und Leukozytenzahl

Nachfolgend wurde die Leukozytenzahl mit dem 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel korreliert.

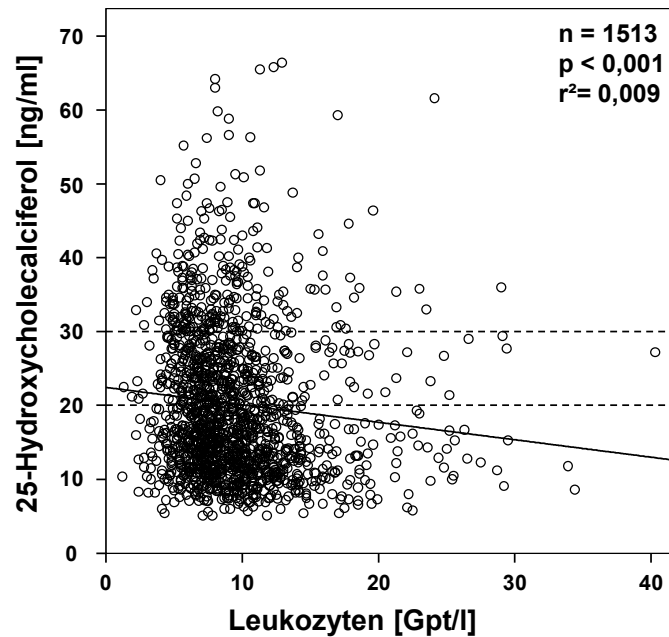


Abbildung 25: Korrelation der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel mit der Leukozytenzahl

Die durchgezogene Linie ist die Korrelationsgerade, die gestrichelten Linien zeigen die 25-Hydroxycholecalciferol-Versorgung bei 30 ng/ml sowie bei 20 ng/ml an.

Aus der Graphik ist zu entnehmen, dass die 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei einer Leukozytenzahl von ca. 5-1 Gpt/l einer hohen Variabilität unterliegen. Deutlich erhöhte Leukozytenzahlen scheinen häufiger bei niedrigeren 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegeln vorzukommen und eine niedrigere Zahl der Leukozyten ist häufiger bei Patienten mit einem sehr hohen 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel zu finden. Dies verdeutlicht auch der Spearman-Korrelationskoeffizient mit $-0,165$. Er beschreibt, dass im Mittel hohe Leukozytenzahlen häufiger mit niedrigen 25-Hydroxycholecalciferol-Werten zusammenhängen. Das Bestimmtheitsmaß ist mit $r^2=0,009$ aufgrund der großen Spannweite beider Parameter gering.

3.10 25-Hydroxycholecalciferol und Elektrolyte

Dass 25-Hydroxycholecalciferol bei der Regulation von Kalzium eine entscheidende Rolle zukommt, ist schon länger bekannt. Da in dieser Arbeit eine genauere Betrachtung auf die Herzrhythmusstörungen und auch auf Veränderungen des EKGs gelegt wurde, die durch Elektrolytverschiebungen beeinflusst werden können, wird ein kurzer Überblick über die Elektrolyte gegeben. Eine gemeinsame Darstellung von 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel mit Kalzium folgt anschließend.

	Anzahl	Mittelwert
25-Hydroxycholecalciferol	1517	20,19 ± 11,25 ng /ml
Kalzium	1511	2,23 ± 0,22 mmol/l
Kalzium (ionisiert)	210	1,13 ± 0,13 mmol/l
Natrium	1511	138 ± 5,54 mmol/l
Kalium	1508	4,54 ± 0,79 mmol/l
Phosphat	979	1,34 ± 0,51 mmol/l
Magnesium	599	0,77 ± 0,12 mmol/l
Standardbicarbonat	792	23,52 ± 4,25 mmol/l

Tabelle 14: Überblick der Anzahl und Mittelwerte von 25-Hydroxycholecalciferol und ausgewählten Elektrolyten.

3.10.1 25-Hydroxycholecalciferol und Kalzium

25-Hydroxycholecalciferol wird als wichtiges kalziumregulierendes Hormon verstanden. Es sorgt einerseits für die intestinale Aufnahme des Kalziums, andererseits für die Rückresorption in der Niere.

Daher besteht ein gut bekannter enger Zusammenhang von 25-Hydroxycholecalciferol und Kalzium. Dieser Zusammenhang konnte ebenfalls in dieser Arbeit nachgewiesen werden.

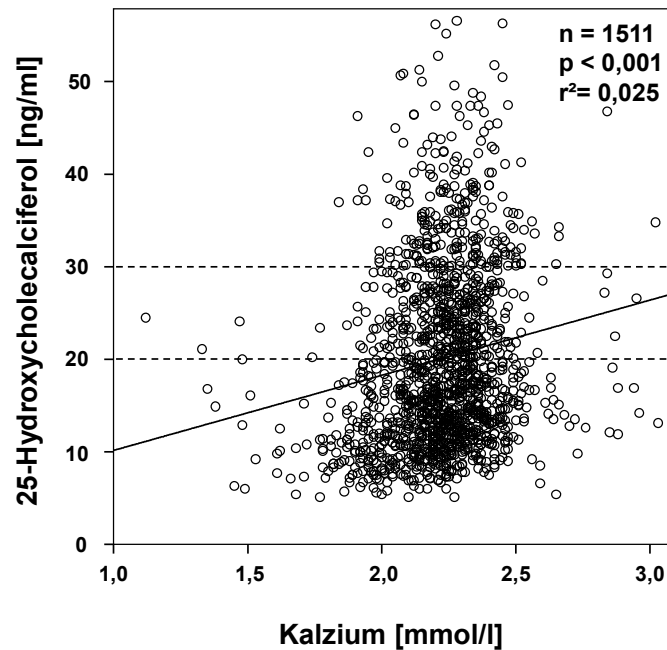


Abbildung 26: Korrelation der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel mit den Kalzium-Serumspiegeln.

Die durchgezogene Linie ist die Korrelationsgerade, die gestrichelten Linien zeigen die 25-Hydroxycholecalciferol-Versorgung bei 30 ng/ml sowie bei 20 ng/ml an.

Wie Abbildung 26 verdeutlicht, besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel und Kalzium. Dabei liegt der p-Wert im hochsignifikanten Bereich ($p=0,000000081$). R^2 ist wegen der weiten Streuung gering. Der Spearman-Korrelationskoeffizient liegt bei 0,220 und verdeutlicht damit den positiven Zusammenhang des 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegels und der Gesamtkalzium-Werte.

3.10.2 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel in Beziehung zu Vorhofflimmern und Elektrolyte

Auch die übrigen oben gezeigten Elektrolyte wurden mit 25-Hydroxycholecalciferol korreliert. EKG-Veränderungen und Herzrhythmusstörungen hängen von den einzelnen Elektrolytkonstellationen ab. Da allerdings die Elektrolytverteilungen bzw. die Beziehung der einzelnen Elektrolyte und 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel nicht der Kern dieser Arbeit sind, werden diese Ergebnisse hier zusammengefasst dargestellt. Ihre Darstellung soll lediglich der Komplettierung der Daten insbesondere einer korrekten Darstellung der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel und der Beziehung zu Herzrhythmusstörungen dienen. Dabei wurde zum einen sowohl eine Korrelation der Elektrolyte zu den 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegeln, sowie zum anderen mit

dem nichtparametrischen Testverfahren nach Mann-Whitney ein Unterschied in der medianen Verteilung bei Vorhofflimmern errechnet.

So konnte gezeigt werden, dass eine positive Beziehung von Natrium und dem 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel in dieser Arbeit besteht. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman liegt bei 0,088 und verdeutlicht, dass im Mittel an höhere 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel höhere Natrium-Spiegel gebunden sind. Der p-Wert lässt sich mit dem nicht-parametrischen Verfahren nach Spearman mit 0,0006 berechnen. In unserer Kohorte konnte kein signifikanter Unterschied in der Verteilung des Natriums bei Patienten mit oder ohne Vorhofflimmern festgestellt werden. Der p-Wert liegt hier innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls und beträgt 0,398. Es besteht also kein signifikanter Unterschied in der Höhe des Natrium-Spiegels bei Patienten mit oder ohne Vorhofflimmern.

Kalium weist ebenfalls eine positive Beziehung zum 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel auf. So ist bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,073 nach Spearman bei höherem Kalium-Spiegel durchschnittlich mit höheren 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel zu rechnen. Der p-Wert beträgt dabei 0,004 und ist damit signifikant. Ein signifikanter Unterschied bei der Kaliumverteilung kann bei Patienten mit Vorhofflimmern und ohne Vorhofflimmern nicht festgestellt werden. Der p-Wert mit 0,057 liegt hier innerhalb des Konfidenzintervalls.

Phosphat weist in unserer Kohorte keine signifikante Korrelation zu 25-Hydroxycholecalciferol auf. Mit einem p-Wert von 0,618 ist von keinem signifikanten Zusammenhang der Phosphat-Spiegel zu den 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegeln auszugehen. Dieses Ergebnis überrascht, da -wie oben bereits beschrieben- 25-Hydroxycholecalciferol bzw. der aktive Metabolit 1,25-Dihydrocholecalciferols für eine höhere Aufnahme aus dem Darm verantwortlich ist und gleichzeitig eine Ausschwemmung von Kalzium und eben Phosphat aus dem Knochen bewirkt. Dennoch kann in unserer Kohorte keine Signifikanz nachgewiesen werden. Es lässt sich allerdings ein signifikanter Unterschied bei der Verteilung des Phosphats bei Patienten mit und ohne Vorhofflimmern feststellen. So weisen im Mittel Patienten ohne Vorhofflimmern mit $1,36 \pm 0,51$ mmol/l einen höheren Phosphatspiegel auf als die 149 Patienten mit Vorhofflimmern. Sie haben durchschnittlich einen Phosphatspiegel von $1,27 \pm 0,49$ mmol/l. Der p-Wert beträgt dabei 0,044.

Magnesium weist keine signifikante Beziehung zum 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel auf. Bei 599 Wertepaaren beträgt der p-Wert 0,916 und verdeutlicht somit, dass kein signifikanter Zusammenhang zum 25-Hydroxycholecalciferol besteht. Ein signifikanter Unterschied bei der Magnesiumverteilung kann bei Patienten mit Vorhofflimmern und ohne Vorhofflimmern ebenfalls nicht festgestellt werden. Der p-Wert mit 0,085 liegt hier innerhalb des Konfidenzintervalls.

Das Standardbikarbonat weist keine signifikante Korrelation zu 25-Hydroxycholecalciferol auf. Der p-Wert ist 0,324 und liegt damit innerhalb des Konfidenzintervalls. Ebenfalls lassen sich bei unserer Kohorte keine Unterschiede in der Verteilung des Standardbikarbonates bei Patienten mit oder ohne Vorhofflimmern feststellen. Auch hier bestehen keine signifikanten Abweichungen bei einem p-Wert von 0,118.

4 DISKUSSION

In dieser Arbeit konnte an einem endokrinologisch und nephrologisch geprägten Patientenkollektiv aus Magdeburg gezeigt werden, dass der durchschnittliche 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei $20,2 \pm 11,3$ ng/ml liegt. Dabei weisen nur 17,4 % eine ausreichende Versorgung mit Vitamin-D (>30 ng/ml) auf und 58,7 % haben einen Vitamin-D-Defizit. Die Versorgung unseres Kollektivs mit Vitamin-D ist also unzureichend.

In einer Studie aus Norddeutschland zeigen Kramer et al., dass bei 99.284 Patienten aus den Regionen Bremen, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen und Schleswig-Holstein lediglich 15-20 % einen ausreichenden Vitamin-D-Spiegel (>30 ng/ml) und 50-60 % einen Vitamin-D-Mangel (<20 ng/ml) aufwiesen (112).

In Deutschland stellt sich nach Daten des Robert-Koch Instituts die Situation ähnlich dar (96): Es wurden bundesweit 6.995 erwachsene Probanden zwischen 2008-2011 untersucht. Der mittlere 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel betrug 18,4 ng/ml und bei 61,6 % konnte ein Vitamin-D-Defizit nachgewiesen werden. Dabei konnte man feststellen, dass sich der durchschnittliche Spiegel mit dem Breitengrad verändert. Dieser Unterschied wird bei Männern ganzjährig und bei Frauen vor allem in Herbst und Winter beobachtet. Insbesondere im Frühling und Sommer zeigen Probanden zwischen dem 50° - 51° Breitengrad niedrige Serumspiegel (Magdeburg $52,1^{\circ}$, Flensburg $54,7^{\circ}$, München $48,1^{\circ}$).

Wir konnten eine hohe Korrelation von verringerten 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegeln und erhöhten Body Mass Index (BMI) finden. Dies steht im Einklang mit anderen Studien (56-58, 61, 106). Dabei stellt die Theorie der volumetrischen Verdünnung eine plausible Erklärung dar (60). Das fettlösliche Vitamin-D wird bei Adipositas in den großen Fettdepots gespeichert und steht in der Folge nicht mehr systemisch zur Verfügung. Blum et al. konnten an adipösen Leichen zeigen, dass die Konzentration von 25-Hydroxycholecalciferol in menschlichem subkutanem Fettgewebe ($102,8 \pm 42,0$ nmol/kg) deutlich höher als der Serumspiegel ($7,8 \pm 4,0$ nmol/l) ist. Auch wenn die Anzahl der Biopsien mit 15 Stück gering ist, gibt sie doch Hinweise darauf, dass Fettgewebe einen guten Speicherort für Vitamin-D darstellt.

Weitere Theorien bedienen sich des Stigmas, dass Fettleibige weniger Zeit an der Sonne verbringen und sich weniger gesund ernähren, was jedoch bislang noch in keiner soliden wissenschaftlichen Studie nachwiesen wurde.

Die Umsetzung zu 25-Hydroxycholecalciferol geschieht vorwiegend in der Leber. Neuere Erkenntnisse zeigen, dass auch das subkutane Fettgewebe 25-Hydroxycholecalciferol synthetisieren kann. Dabei ist die Expression von der 25-Hydroxylase bei adipösen Probanden vermindert (113). Schlussendlich wird auch diskutiert, ob bei Fettleibigkeit die Kapazität der Leber eingeschränkt ist und so weniger 25-Hydroxycholecalciferol gebildet wird. Diese Theorie wurde jedoch ebenfalls bislang nicht wissenschaftlich in Studien untersucht. Insgesamt gibt es nur wenige Daten über die Ursachen der positiven Korrelation von niedrigen 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegeln und erhöhtem BMI bzw. Adipositas.

4.1 Vitamin-D Versorgung und Diabetes mellitus

Für 25-Hydroxycholecalciferol wird diskutiert, dass es die Insulinsensitivität steigert und daher einer diabetischen Stoffwechsellage entgegenwirkt. So konnte die „*EURODIAB Substudy*“ bereits 1998 einen möglichen protektiven Effekt von 25-Hydroxycholecalciferol bei der Entstehung von Diabetes mellitus Typ I aufzeigen (114). Dies bestätigten Hyppönen et al. an einer finnischen Geburtskohorte aus dem Jahr 2001 (50). Dabei wurde aufgezeigt, dass eine Supplementierung mit Vitamin-D-Analoga im ersten Lebensjahr mit einer deutlich niedrigeren Inzidenz von Typ I Diabetes mellitus assoziiert ist.

Auch in Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass eine kurze Behandlung von nicht-fettleibigen diabetischen Mäusen („*NOD-mouse*“) mit einem 1,25-Dihydroxycholecalciferol-Analoga das Fortschreiten von Diabetes mellitus Typ I aufhalten kann (100). Die Autoren bringen dies vor allem mit der Beeinflussung des Immunsystems durch 25-Hydroxycholecalciferol-Derivate in Zusammenhang, so wird durch das 1,25-Dihydroxycholecalciferol die IL-12 Produktion inhibiert, die Infiltration von TH1-Zellen ins Pankreasgewebe sowie das Fortschreiten der Insulinitis blockiert und ein Anstieg der CD4+ sowie der CD25+ Zellen bewirkt, was im Zusammenspiel das Fortschreiten des Diabetes mellitus Typ I hemmt. Diese Ergebnisse konnten in weiteren Studien an NOD-Mäusen bestätigt werden (47-49).

Zudem konnte bei einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie festgestellt werden, dass bei kürzlich an Diabetes mellitus erkrankten jungen Menschen der Verlust von weiteren Beta-Zellen durch eine adjustierte Vitamin-D-Therapie vermindert wird (51).

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei Typ I Diabetiker ein signifikant niedrigerer 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel als bei Patienten ohne Diabetes vorliegt, ähnlich zu anderen Studien aus der Literatur. Pozzilli et al. konnten nachweisen, dass bei jungen Typ I Diabetikern in Italien der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel signifikant niedriger im Vergleich zur altersentsprechenden Kontrollgruppe ist (115). Ähnliches konnten auch Borkar und Kollegen in Nordindien nachweisen (116). Bei ihrer Studie wurde bei 58 % der jungen Typ I Diabetiker ein 25-Hydroxycholecalciferol-Defizit im Vergleich zu 32 % bei der gesunden Kontrollgruppe festgestellt.

In einer aus der Schweiz stammenden Studie von Janner und Kollegen konnten ähnliche Prozentzahlen ermittelt werden, hier wurde bei 60,5 % der jungen Typ I Diabetiker ein Vitamin-D-Defizit (<20 ng/ml) festgestellt.

Einen deutlich geringeren Anteil an 25-Hydroxycholecalciferol-defizitären Typ I Diabetikern wies hingegen eine Studie aus Boston auf (117). Durch Svoren et al. konnte bei einem Kollektiv von 128 Probanden lediglich bei 15 % ein Defizit, jedoch bei 61 % eine Insuffizienz (20-30 ng/ml) von 25-Hydroxycholecalciferol aufgezeigt werden. Auch wenn sich mitunter die relativen Anteile der 25-Hydroxycholecalciferol-defizitären Diabetiker unterscheiden, scheinen die Studien jedoch ein ähnliches Bild über die Zusammenhänge wiederzugeben.

Der pathophysiologische Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und einem 25-Hydroxycholecalciferol-Defizit ist noch weitgehend unbekannt. Dem Megalin oder auch „*low-density lipoprotein-related protein 2 (LRP2)*“ scheint dabei eine entscheidende Rolle zu zukommen. Das ca. 600-kDa schwere transmembrane Glycoprotein ist im proximalen Tubulus unter anderem für die Rückresorption des Vitamin-D-bindenden Proteins, Albumin sowie weiterer Hormone und Enzyme verantwortlich. Im Tierversuch konnte nachgewiesen werden, dass Megalin-defizitäre Mäuse an einer höheren Ausscheidung des Vitamin-D-bindenden Proteins, an einem Vitamin-D-Defizit sowie Osteomalazie leiden (6, 118).

Diabetiker könnten einen derzeit noch ungeklärten Funktionsverlust bzw. Verlust des Megalins aufzuweisen, was dann in niedrigeren Serumspiegeln des 25-Hydroxycholecalciferols münden könnte.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus und einer diabetischen Nephropathie weisen im Vergleich zu Patienten, die zwar einen Diabetes jedoch keine Nephropathie

aufweisen bzw. einer gesunden Kontrollgruppe die höchste Konzentration von Vitamin-D-bindendem Protein im Urin auf (119).

Einen Zusammenhang von Diabetes mellitus Typ I sowie dem Verlust an Vitamin-D-bindenden Protein wurde erstmalig in den USA erbracht. Die Arbeitsgruppe um Thraillkill und Kollegen (120) konnte in einer retrospektiven Studie nachweisen, dass bei 115 jungen Patienten mit Diabetes mellitus Typ I im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit 55 altersentsprechenden Probanden ein deutlich höherer Verlust an Vitamin-D-bindendem Protein besteht. Dieser Umstand wird durch eine Albuminurie noch verstärkt. Typ I Diabetiker weisen somit niedrigere VDBP-Spiegel auf (121).

Neben dem positiven Einfluss des Vitamin D auf den Progress des Diabetes mellitus Typ I liegen auch Studien zum protektiven Effektes des 25-Hydroxycholecalciferols auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II vor. In einer doppelblinden randomisierten Studie durch P.R. von Hurst et al. konnte 2010 an 81 in Neuseeland lebenden Südasiatinnen durch die tägliche Einnahme von 4.000 IE Vitamin-D gezeigt werden, dass die Insulinsensitivität innerhalb von 6 Monaten gesteigert und die Nüchtern glukose gesenkt werden kann.

In einer prospektiven Follow-up-Studie führte eine hochdosierte Vitamin-D Supplementierung von 2x300.000 IE für einen Monat als Bolus und anschließend 800 bis 1000 IE täglich über 6 Monate bei Patienten mit Prädiabetes und Vitamin-D-Spiegeln <25 ng/ml zu einer Senkung der Insulinresistenz, des HbA1c-Wertes und der Nüchtern glukose (52).

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten prospektiven Studie von Jehle et al. führte die parenterale Gabe von 300.000 IE Vitamin D (nach 3 Monaten erneute Gabe von 150.000 IE im Vitamin D-Arm bei Spiegeln <32 ng/ml) zur Besserung von HbA1c, der Insulinresistenz und Albumin-Sekretion im 24h-Urin im Vergleich zur Kontrollgruppe (54). In einer weiteren offen randomisierten prospektiven Studie bei Patienten mit Prädiabetes und Vitamin D-Insuffizienz oder Mangel zeigte sich, dass eine hochdosierte (60.000 IE wöchentlich für 8 Woche) und anschließend einmal monatliche Vitamin-D-Supplementierung zu einem vermindertem Progress des Diabetes mellitus Typ II und zur Besserung von Insulinresistenz und systemischer Inflammation führt (55).

Jedoch gibt es auch Hinweise, dass eine Supplementierung mit Vitamin-D-Derivat nicht die Entwicklung bzw. das Fortschreiben eines Diabetes mellitus Typ II

beeinflusst. Eine Placebo-kontrollierte Interventionsstudie mit älteren Patienten kommt zu dem Ergebnis, dass bei den 2.447 untersuchten Probanden eine Supplementierung mit 800 IU pro Tag sowie 1000 mg Kalzium nicht die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II verhindern kann (122). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine Studie im Zuge der „*Woman's Health Initiative*“, bei der 33.951 postmenopausalen Frauen untersucht wurden. Bei einer täglichen Einnahme von 400 IU Vitamin-D sowie 1000 mg Kalzium konnte nach sieben Jahren keine Reduktion des Risikos zur Entwicklung von Diabetes mellitus Typ II festgestellt werden (123).

Es gibt also Hinweise für einen möglichen Nutzen bzw. positive Beeinflussung bei der Entwicklung von Diabetes mellitus durch Vitamin-D, wie auch Hinweise, dass dieser Einfluss nicht gegeben ist. Kritisch anzumerken ist, dass bei den beiden letztgenannten Studien, die keine Beeinflussung des Diabetes mellitus durch Vitamin-D nachweisen konnten, die Dosierungen sehr niedrig und somit unzureichend gewesen sein könnten.

Die Bedeutung eines 25-Hydroxycholecalciferol-Defizits bei Diabetikern, insbesondere Typ II Diabetikern, in Bezug auf Komplikationen des Diabetes mellitus stellen neuere Untersuchungen heraus. So konnten Jung et al. in einer retrospektiven Studie aus Korea einen Zusammenhang zwischen einer diabetischen Polyneuropathie und einem 25-Hydroxycholecalciferol-Defizit bei Männern sowie bei Frauen eine Verbindung von diabetischer Nephropathie und 25-Hydroxycholecalciferol-Defizit herstellen (124).

Der gleiche Autor veröffentliche zudem eine Studie, in der ein Zusammenhang von einem Vitamin-D-Defizit bei Typ II Diabetikern mit Änderungen des autonomen Nervensystems des Herzens untersucht wurde (125). Dabei konnte die Studie erstmalig einen Zusammenhang von 25-Hydroxycholecalciferol-Defizit bei Diabetikern und einer kardialen autonomen Neuropathie herstellen, wobei einschränkend erwähnt werden muss, dass nur einige Parameter der kardialen Neuropathie signifikant mit den 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegeln korrelierten.

He et al. konnten bei 1.520 chinesischen Patienten feststellen, dass ein 25-Hydroxycholecalciferol-Defizit bei Typ II Diabetikern einen unabhängigen Risikofaktor für eine Retinopathie darstellt (126). Kim et al. beschrieben, dass bei männlichen Typ II Diabetikern ein inverser Zusammenhang von vertebrealen

Frakturen und einem 25-Hydroxycholecalciferol-Defizit besteht (127). In derselben Studie konnte dieser Zusammenhang allerdings bei Frauen nicht gefunden werden. Somit belegen einige Studien, dass die Versorgung mit 25-Hydroxycholecalciferol bei der Progression sowohl von Diabetes mellitus Typ I wie auch Typ II eine Rolle spielt. In der vorliegenden Arbeit lagen ebenso erniedrigte Serumspiegel des 25-Hydroxycholecalciferol bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ I bzw. Typ II vor.

4.2 Vitamin-D Versorgung und Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung, weist eine Prävalenz von 0,4 % bis zu 2,1 % auf und tritt mit zunehmendem Alter gehäuft auf. Vorhofflimmern erhöht das Risiko für Mortalität, Schlaganfälle und Herzinsuffizienz nachweislich und verursacht erhebliche Kosten in den Gesundheitssystemen (128-130). In der Literatur sind direkte und indirekte Wirkungen des 25-Hydroxycholecalciferol beim Entstehen des Vorhofflimmerns bekannt. So gibt es Belege für eine direkte Wirkung am Herzen. Es konnte der Nachweis der Expression eines 1,25-Dihydroxycholecalciferol-Rezeptors in Kardiomyozyten (30), vaskulärer glatter Muskulatur (29) sowie Endothelzellen (28, 31, 32) erbracht werden. Durch 1,25-Dihydroxycholecalciferol wird die Proliferation von vaskulären glatten Muskelzellen sowie die Expression von „*vascular endothelial growth factor*“ nachweislich erhöht und die Proliferation von Kardiomyozyten inhibiert (28, 63). Zudem wurde in einer experimentellen Arbeit an Kaninchen ein direkter elektromechanischer Effekt von 1,25-Dihydroxycholecalciferol auf den linken Vorhof und einem möglichen protektiven Effekt auf die Entstehung von Vorhofflimmern von Hanaf et al. nachgewiesen (65).

Neben dem direkten Effekt bestehen auch einige indirekte Wirkungen, die Einfluss auf das Entstehen von Vorhofflimmern haben können.

Durch 25-Hydroxycholecalciferol kann das *Renin-Angiotensin-Aldosteron-System* (RAAS) inhibiert werden (72, 73). Angiotensin-II hat *in vitro* einen direkten Einfluss auf den Kalziumstoffwechsel und die Elektrophysiologie von Vorhofzellen und kann Vorgänge auslösen, die das Entstehen von Vorhofflimmern begünstigen (131). Des Weiteren werden durch Angiotensin II unterschiedliche Ionenkanäle der Kardiomyozyten beeinflusst und durch den AT1-Rezeptor eine Verbindung zu zellulärer Hypertrophie, Apoptose sowie interstitieller Fibrose hergestellt (77). Angiotensin II kann direkt zur Apoptose von Kardiomyozyten führen und damit die

Struktur der Vorhöfe verändern (76). Weiter kann durch die Antagonisierung von Angiotensin II gezeigt werden, dass ein „*electrical atrial remodeling*“, wie es bei bei Vorhofflimmern vorkommt, verhindert wird (78). Damit kann das Risiko, ein Vorhofflimmern zu entwickeln, reduziert werden (75).

Der Verlust der α 1-Hydroxylase in *knock-out* Mäusen führt zu einer Erniedrigung des aktiven Metaboliten 1,25-Dihydroxycholecalciferol. In diesen Tieren liegt eine höhere RAAS-Aktivität, ein höherer Blutdruck und eine kardiale Hypertrophie vor (74), die wiederum Risikofaktoren für das VHF darstellen (132). Eine erhöhte RAAS-Aktivität kann zu oxidativem Stress sowie einem inflammatorischen Geschehen und somit zum Vorhofflimmern beitragen (67, 75, 133, 134).

25-Hydroxycholecalciferol beeinflusst nicht nur das RAAS, sondern spielt auch unabhängig von diesem System bei Entzündungsprozessen eine wichtige Rolle, die ebenfalls zum Entstehen von Vorhofflimmern beitragen (130). So werden proinflammatorische Interleukine in ihrer Synthese gehemmt und es kommt zu einem Anstieg der Serumspiegel von antiinflammatorischem Interleukin 10 (35, 36, 43, 135). Schlussendlich ist ein 25-Hydroxycholecalciferol-Defizit mit Krankheiten assoziiert, die als Risikofaktoren für Vorhofflimmern gelten. Unterschiedliche Studien zeigen, dass ein 25-Hydroxycholecalciferol-Defizit bei Myokardinfarkt (136, 137), Herzinsuffizienz (138), Bluthochdruck (139), Adipositas (56) und, wie auch in der vorliegenden Arbeit, bei Diabetes mellitus (50, 140) vorkommt.

Wir haben die Beziehung von 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegeln und dem Vorliegen von Vorhofflimmern in dieser Arbeit eingehender untersucht. Wir konnten in unserer Querschnittsstudie zeigen, dass Patienten mit Vorhofflimmern signifikant niedrigere 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel im Vergleich zu Patienten ohne Vorhofflimmern aufweisen ($18,3 \pm 16,9$ ng/ml vs. $20,2 \pm 10,2$ ng/ml).

In der Literatur besteht in Bezug auf niedrige 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel und dem Auftreten bzw. dem Entwickeln von Vorhofflimmern derzeit eine uneinheitliche und kontrovers geführte Diskussion. Demir et al. untersuchten in der Türkei 298 Patienten und konnten bei diesen einen niedrigeren mittleren 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern feststellen (63). Dies konnten Chen et al. an 322 chinesischen Patienten mit Vorhofflimmern bestätigen (62). Beide Studien wurden vorwiegend in den Wintermonaten durchgeführt, um besonders defiziente Patienten identifizieren zu können. Ebenso wurden bei beiden Studien Probanden ausgeschlossen, die andere kardiovaskuläre

Erkrankungen hatten. Als Kontrollgruppen dienten jeweils altersentsprechende Probanden. Dabei war der durchschnittliche 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei Demir et al. $11,2 \pm 6,7$ ng/ml bei Probanden ohne Vorhofflimmern, bei nicht-valvulären Vorhofflimmern-Patienten bei $6,5 \pm 4,9$ ng/ml sowie bei valvulärem Vorhofflimmern $9,2 \pm 7,3$ ng/ml (BioSource 25-OH-Vit.D3-Ria-CT Kit) und bei Chen et al. $21,4 \pm 10,7$ ng/ml bei Patienten ohne Vorhofflimmern sowie $18,5 \pm 10,3$ ng/ml bei Patienten mit Vorhofflimmern (Chemiluminescence assay, Liaison; DiaSorin).

Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen veröffentlichten Ozcan et al. (64) ebenfalls in der Türkei eine Studie mit 227 Patienten bei der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel von 137 Hypertonikern mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern und 90 Hypertonikern ohne Vorhofflimmern verglichen wurden. Dabei wurde ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern derart definiert, dass es erstmalig im EKG oder in ambulanten Langzeit-EKGs nachgewiesen wurde. Anschließend erfolgte die Entnahme der Blutprobe. Die Arbeitsgruppe konnte einen signifikanten Unterschied eines 25-Hydroxycholecalciferol-Defizits bei Hypertonikern mit neu auftretendem Vorhofflimmern zu Hypertonikern ohne Vorhofflimmern feststellen. Die durchschnittlichen 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel der Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern lagen bei $16,8 \pm 8,5$ ng/ml und bei Hypertonikern ohne Vorhofflimmern bei $19,7 \pm 12,1$ ng/ml.

Demgegenüber steht die Arbeit von Rienstra et al. (66). Sie bedient sich der „*Framingham Heart Study*“ aus Massachusetts. Bei 2.930 Patienten, einer mittleren Nachbeobachtungszeit von $9,9 \pm 4,0$ Jahren und unter Verwendung einer Cox-Regression konnte kein signifikanter Bezug zwischen dem 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel und dem vermehrten Auftreten von Vorhofflimmern hergestellt werden. In diesem Zeitraum entwickelten 425 Probanden ein Vorhofflimmern. Rienstra und Kollegen rekrutieren ihre Probanden aus der 1948 begonnenen „*Framingham Heart Study*“, die aus zwei großen Populationen besteht. Einerseits aus der Ursprungspopulation mit 1.046 Probanden, bei denen zwischen 1988-1989 der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bestimmt wurde, und zum anderen aus der Nachkommen-Generation, bei der von 1.884 Probanden zwischen 1996 und 2001 die 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel bestimmt wurden. Es wurden jeweils Probanden mit vorhandenem Vorhofflimmern ausgeschlossen und für beide Populationen unterschiedliche Assay zur Bestimmung des 25-Hydroxycholecalciferol benutzt (Ursprungspopulation (88-89) mit einem „*competitive protein-binding assay*“,

mittlere 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel von $29,2 \pm 12,6$ ng/ml sowie der Nachfolge-Generation (96-01) mit einem „radioimmunoassay“ und einem durchschnittlichen 25-Hydroxycholecalciferol-Wert von $19,6 \pm 7,4$ ng/ml).

Zu gleichen Ergebnissen wie Rienstra und Kollegen kommt auch die Arbeitsgruppe von Vitezova et al. (67), die mit Daten aus der „Rotterdam study“ gearbeitet hat. Es wurden 3.395 Patienten (mittleres Alter 71,0 Jahre, mittlerer 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel 19,6 ng/ml) ohne Vorhofflimmern untersucht. Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 12,0 Jahren konnte bei 263 Probanden ein VHF festgestellt werden. Dabei wurde ebenfalls eine Cox-Regression angewendet, um den Zusammenhang zwischen 25-Hydroxycholecalciferol und Vorhofflimmern zu untersuchen. Hierbei konnte keine Assoziation des 25-Hydroxycholecalciferol-Status mit Vorhofflimmern (selbst bei unterschiedlicher Berücksichtigung weiterer Einflussgrößen) gezeigt werden.

Qayyum et al. (141) aus Dänemark zeigen bei 258 Patienten mit unterschiedlichen Vorhofflimmern (paroxysmal, persistent, permanent), dass keine signifikante Assoziation von 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegeln mit der Art des Vorhofflimmerns besteht. Ein Vergleich zu einer gesunden Kohorte erfolgte hier nicht. Wie die hier angeführten Studien verdeutlichen, gibt es derzeit keine einheitliche Aussage über das Zusammenwirken von 25-Hydroxycholecalciferol und Vorhofflimmern. Sowohl Vitezova et al. wie auch Rienstra et al. haben mit ihren großen Studien keinen Zusammenhang herstellen können. Jedoch ist bei beiden kritisch anzumerken, dass nur eine einmalige 25-Hydroxycholecalciferol-Bestimmung stattfand und bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von zehn bis zwölf Jahren die 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel zum Zeitpunkt des Auftretens des Vorhofflimmerns wahrscheinlich nicht mehr mit den vor Jahren gemessenen Werten übereinstimmen. Des Weiteren fallen bei der Arbeit von Rienstra et al. teilweise sehr hohe durchschnittliche 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel ($29,2 \pm 12,6$ ng/ml) auf. Letztendlich muss in diesem Zusammenhang die Validität der Testsysteme kritisch hinterfragt werden, ein offener Punkt vieler Diskussionen zu dem Thema Vitamin D.

Bei den Veröffentlichungen von Demir et al., Chen et al. und dieser Dissertation ist kritisch zu bemerken, dass zwar Patienten mit Vorhofflimmern niedrigere 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel im Vergleich zu Patienten ohne Vorhofflimmern aufweisen, jedoch auch hier der Zusammenhang, dass niedrige 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel zu Vorhofflimmern führen, nicht dargestellt werden

kann. Wir können nicht zeigen, ob zuerst ein Vitamin-D-Defizit oder zuerst ein Vorhofflimmern besteht. Des Weiteren ist darauf hinzuweisen, dass durch die unterschiedlichen mittleren 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel von Demir ($6,5 \pm 4,9$ ng/ml mit nicht-valvulären Vorhofflimmern) zu Chen ($18,5 \pm 10,3$ ng/ml mit Vorhofflimmern) und dieser Arbeit ($18,3 \pm 16,9$ ng/ml mit Vorhofflimmern) möglicherweise bedingt durch unterschiedliche Messmethoden die Ergebnisse nicht vergleichbar sind.

Insgesamt bleibt die Datenlage zur Assoziation von 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel und Vorhofflimmern kontrovers. Erstens ist in den hier dargestellten Arbeiten jeweils nur eine Population aus bestimmten Regionen dargestellt. Zweitens tritt Vorhofflimmern häufig auch asymptomatisch auf und kommt daher häufiger unbemerkt vor. Drittens unterliegt der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel nicht nur saisonalen Schwankungen, sondern ist auch durch Veränderungen der Lebens- und Ernährungsgewohnheiten beeinflussbar.

Es werden weitere prospektive Studien benötigt, die größere Probandenzahlen, wiederholte 25-Hydroxycholecalciferol-Bestimmungen mit standardisierten Messmethoden beinhalten. Noch besser wäre eine Intervention mit Vitamin-D in einer Kohorte versus einer Vergleichskohorte zur Erlangung von ausreichenden Vitamin-D-Spiegeln im Blut. Durch eine derartige Intervention könnte getestet werden, ob kardiale Erkrankungen seltener mit ausreichender Versorgung eintreten und ein Vorhofflimmern seltener entsteht. Bei den Beobachtungsstudien liegen ausschließlich korrelative Analysen vor, die keine Aussage über die Kausalität zulassen.

4.3 Vitamin-D Versorgung und Herzfrequenz

Zahlreiche große Studien belegen den Zusammenhang der Herzfrequenz zur kardiovaskulären Sterblichkeit wie auch zur Gesamtsterblichkeit. Dabei gilt ein hoher Ruhepuls als unabhängiger Risikofaktor bei koronaren Erkrankung, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz (142-145). Die Herzfrequenz ist eine leicht zu bestimmende und kostengünstige Messgröße. Aufgrund ihrer klinischen Relevanz und ihrer prognostischen Bedeutung wird auch in dieser Arbeit die Herzfrequenz anhand des Elektrokardiogramms (EKG) bestimmt und anschließend mit dem 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel korreliert.

Wie und in welchem Umfang 25-Hydroxycholecalciferol die Herzfrequenz beeinflusst, ist noch weitestgehend ungeklärt. Dabei scheint jedoch dem vegetativen Nervensystem eine entscheidende Rolle zuzukommen.

Wie durch Mann und Kollegen (146, 147) gezeigt werden konnte, ist der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel mit einem positiven Effekt auf das vegetative Nervensystem des Herzens assoziiert. Zunächst wurde im Jahr 2013 von Mann et. al. eine Studie veröffentlicht, bei der gezeigt werden konnte, dass Patienten mit einem 25-Hydroxycholecalciferol-Defizit (<20 ng/ml) ein niedrigeres Niveau einer sympathovagalen Balance im Vergleich zu Patienten, die ausreichend mit 25-Hydroxycholecalciferol versorgt sind, aufweisen. Weiter konnte in der Studie festgestellt werden, dass Patienten mit einem 1,25-Dihydroxycholecalciferol-Spiegel unter der 25-%-Perzentile auf den Stressor Angiotensin II mit einer stärkeren Sympathikusaktivität und einem relativen Verlust des vagalen Einflusses reagieren.

In der Folgestudie, die 2014 veröffentlicht wurde (148) konnte an einer kleinen Gruppe von 13 gesunden Probanden gezeigt werden, dass auf den physiologischen Stressor Angiotensin II das vegetative Nervensystem unterschiedlich reagiert, je nachdem, ob zuvor eine 28-tägigen Substitution mit Vitamin-D3-Präparaten erfolgte oder nicht. Dabei verschob sich die Balance zwischen Vagus und Sympathikus unter dem Stressor Angiotensin II zu Gunsten des Sympathikus. Dieser Effekt blieb allerdings weitgehend aus, wenn die Probanden zuvor mit 25-Hydroxycholecalciferol vier Wochen lang substituiert wurden und folglich einen signifikant höheren 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel aufwiesen. Somit scheint das 25-Hydroxycholecalciferol einen positiven Einfluss auf die Regulation des vegetativen Nervensystems des Herzens und auf die Herzfrequenz zu haben.

Desweiteren besteht, wie Puchacz et. al. in Tierexperimenten zeigen konnten, ein direkter Zusammenhang von 1,25-Dihydroxycholecalciferol zur Expression von Tyrosinhydroxylase im Nebennierenmark. (148). Dabei wird Tyrosinhydroxylase durch den Einfluss von 1,25-Dihydroxycholecalciferol vermehrt exprimiert. Das Enzym ist geschwindigkeitsbestimmend bei der Herstellung von Katecholaminen. Somit kann 1,25-Dihydroxycholecalciferol die Synthese von Katecholaminen beeinflussen. Dieser Zusammenhang passt zu den oben beschriebenen Ergebnissen von Mann et. al., wonach Patienten mit höherem 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel ein höheres Niveau der sympathovagalen Balance aufweisen.

Dialysepflichtige Patienten geben weitere Hinweise. Die Erkrankten weisen einen geringeren Umsatz von 25-Hydroxycholecalciferol zu 1,25-Dihydroxycholecalciferol auf. Dabei konnten Chan et al. nachweisen, dass in diesem Patientenkollektiv eine erhöhte Sinusknotenaktivität und ein reduzierter Vagotonus vorliegen (149). Eine Dysbalance des vegetativen Nervensystems führt zu einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität (150, 151), was eine Erklärung für die Studie von Drechsler et. al. geben könnte, in der eine 25-Hydroxycholecalciferol-Defizienz bei dialysepflichtigen Nierenerkrankten mit plötzlichem Herztod, kardiovaskulären Ereignissen sowie einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (152). Den positiven Einfluss einer Vitamin-D-Substitution bei Dialysepatienten auf die Mortalitätsrate konnten unter anderem Teng et al. finden (83).

25-Hydroxycholecalciferol hemmt das *Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS)* in der Normalbevölkerung (72) und beeinflusst den Blutdruck und die Herzfrequenz. 1,25--Dihydroxycholecalciferol hat einen direkten Einfluss auf die kardiale vegetative Nervenaktivität, wie Tishkoff und Kollegen experimentell an isolierten Myozyten von Mäusen zeigten (70). Zusammenfassend beeinflusst Vitamin-D die Herzfrequenz auf unterschiedliche Weise.

Nur wenige Studien haben die Herzfrequenz mit der 25-Hydroxycholecalciferol Serumkonzentration korreliert. Der „*National Health and Nutrition Examination Survey*“ (NHANES) mit einer Studienpopulation von 27.153 Amerikanern unterschiedlicher Ethnien wurde als retrospektive Analyse geplant und beschreibt ebenfalls eine signifikant höhere Herzfrequenz bei niedrigen 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegeln (69). Liang Ke et al. (153) zeigen in einer Follow-Up-Studie von vier Jahren an 1.957 finnischen Rauchern mittleren Alters ähnliche Ergebnisse. Niedrige 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel waren häufiger mit höheren Herzfrequenzen assoziiert. Das Ergebnis einer linearen Regression ($r=-0,077$, $p=0,001$), die zum Zeitpunkt der Wiedereinstellung nach vier Jahren erhoben wurde, deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ($r=-0,099$, $p<0,001$).

Unsere Ergebnisse werden durch eine randomisierte, Placebo-kontrollierte und doppelblinde Studie aus Deutschland gestützt. Hierbei untersuchten Pfeifer et al. (68) den Effekt von kurzzeitiger Vitamin-D- und Calciumsubstitution auf den Blutdruck und den Parathormon-Spiegel, wobei die Herzfrequenz ebenfalls bestimmt wurde. Nach einer achtwöchigen Einnahme von Vitamin-D3 Präparaten plus Kalzium oder lediglich

von Kalzium konnte nur in der Vitamin-D-substituierten-Gruppe eine signifikant niedrigere Herzfrequenz festgestellt werden.

4.4 Vitamin-D Versorgung und die QTc-Zeit

Eine verlängerte QTc-Zeit ist mit einem ansteigenden Risiko für koronare Herzkrankheiten, kardiovaskuläre Erkrankungen, plötzlichem Herztod, Schlaganfall und der Gesamtsterblichkeit assoziiert (154-157). Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass die QT-Zeitverlängerung mit einer (subklinischen) Atherosklerose positiv korreliert (158, 159). Insgesamt wird eine verlängerte QTc-Zeit als prognostisch ungünstig verstanden.

Der Einfluss von Vitamin-D auf das Herz wurde oben bereits ausführlich dargestellt. Dabei beeinflusst Vitamin-D einerseits durch die Vitamin-D-Rezeptoren kardiovaskulären Zellen direkt und andererseits beeinflusst das Vitamin auf systemischer Ebene durch eine erhöhte RAAS-Aktivität, Elektrolytveränderungen, vermehrten oxidativen Stress und ein moduliertes Immunsystem das Herz indirekt. Im Zusammenspiel wird so die kardiale Elektromechanik und folglich auch die QTc-Zeit beeinflusst (29-31, 72, 73, 75, 77, 130, 133).

Insgesamt ist die Elektrophysiologie des Herzens sehr komplex. So können das vegetative Nervensystem (160), Genmutationen für Elektrolytkanäle (161), Elektrolytveränderungen (162), Narben und strukturelle Veränderungen nach einem Herzinfarkt (163, 164), hohe Glucose und Insulin-Spiegel (165-167) sowie Fettleibigkeit (168, 169) Einfluss auf die kardiale Erregung und die QT-Zeit nehmen. Bei Dialysepatienten wurde darüber hinaus durch Di Iorio und Kollegen eine verlängerte QT-Zeit bei vaskulärer Verkalkung beobachtet (170, 171). Die Beeinflussung der QT-/QTc-Zeit ist zusammenfassend komplex und unterliegt mannigfaltigen Faktoren. Insgesamt ist dabei der Einfluss von Vitamin-D auf die QTc-Zeit kaum untersucht worden.

Im Jahr 2010 wurde in Folge des dritten „*National Health and Nutrition Survey*“ (*NHANES III*) der Vereinigten Staaten eine Untersuchung veröffentlicht, bei der von 7.312 Probanden der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel mit der QT-Zeit in Verbindung gebracht wurden (101). Bei dieser Studie konnte keine signifikante Assoziation von 25-Hydroxycholecalciferol zu der QT-Zeit hergestellt werden. Das Patientenkollektiv im 25%-Quantil mit dem höchsten 25-Hydroxycholecalciferol-

Spiegel unterschied sich dabei nicht signifikant von den Patienten, die im untersten 25%-Quantil den niedrigsten 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel aufwiesen.

Demgegenüber steht eine kleinere Studie aus der Türkei mit 423 Patienten, die kürzlich veröffentlicht wurde (71). Dabei konnte durch Yetkin und Kollegen gezeigt werden, dass bei Typ II Diabetikern ein verlängertes QT-Intervall signifikant häufiger mit einem 25-Hydroxycholecalciferol-Defizit einhergeht.

Wir können durch eine Korrelation einen klaren Zusammenhang von niedrigen 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegeln mit höheren QTc-Zeiten darstellen und einen weiteren Beweis für den Zusammenhang von 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegeln und der QTc-Zeit erbringen.

Dabei ist eine geschlechterspezifische Betrachtung bei der QTc-Zeit sinnvoll. Bereits 1920 stellte H. C. Bazett in seiner berühmten Veröffentlichung zur Analyse der Zeitabstände im EKG fest, dass „normale Frauen ein sehr ähnliches Bild abgeben wie Männer, mit der Ausnahme, dass die Dauer des Ventrikelkomplexes länger ist“ (102). Noch heute wird bei der QT-Zeit zwischen Frauen und Männern unterschieden. So gilt bei Frauen eine QTc-Zeit von <450 ms als normal, wohingegen bei Männern eine Zeit von <430 ms als normwertig angesehen wird (172-174). Auch in dieser Arbeit fällt ein Unterschied zwischen Frauen und Männern auf. So weisen Frauen ab einer QTc-Zeit >390 ms einen weitgehend gleichhohen 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel auf, wohingegen bei Männern signifikant niedrigere 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel bei längeren QTc-Zeiten nachweisbar sind. Unsere Daten belegen erstmalig einen Unterschied zwischen Frauen und Männern hinsichtlich Änderungen der QTc-Zeit in Abhängigkeit von den 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegeln.

Da eine der bedeutendsten physiologischen Aufgaben von Vitamin-D die Kalziumaufnahme ist und ein erhöhter Kalzium-Serumspiegel zu einer kürzeren QTc-Zeit führen kann, wird dieser Umstand im Folgenden besonders betrachtet. Es stellt sich also die Frage, ob die Wirkung von Vitamin-D auf die QTc-Zeit in der hier vorgelegten Arbeit durch Kalzium hervorgerufen wird.

In dieser Arbeit gingen zwei Formen von Kalzium ein. Einerseits das Gesamtkalzium, das die Summe des proteingebundenen (45%), des ionisierten (50%) und des komplexierten (5%) Kalziums darstellt, und andererseits das ionisierte oder freie Kalzium, das nur den nicht gebundenen und aktiven Teil des Elektrolyts darstellt.

Bei den Patienten besteht ein signifikanter Unterschied im Gesamtkalziumspiegel zwischen der Gruppe mit dem kürzesten QTc-Intervall zur Gruppe mit dem längsten QTc-Intervall. Das ionisierte Kalzium hingegen unterscheidet sich nicht signifikant bei diesen Gruppen (siehe Tabelle 10). Damit bleibt es unklar, ob der Einfluss des Vitamin-D auf die QTc-Zeit durch Kalzium verursacht wird oder nicht. Zwar wird das ionisierte Kalzium als die aktive Form des Elektrolyts verstanden jedoch ist in dieser Arbeit die Kohorte bezüglich des ionisierten Kalzium deutlich geringer als die Anzahl der Gesamtkalzium-Serumspiegel. Unsere Studie konnte aufzeigen, dass eine Korrelation zwischen dem 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel und der QTc-Zeit vorliegt. Weiterführende Studien sollten untersuchen, ob und wenn wie weit dieser Umstand durch Kalzium vermittelt wird oder eine direkte Wirkung an den Kardiomyozyten durch Vitamin-D einen positiven Einfluss auf die Elektrophysiologie des Herzens hat.

4.5 Klinische Studien zur Vitamin-D Versorgung und Erkrankungen

Sämtliche Korrelationsstudien haben den Nachteil, dass Kausalitäten nicht belegt werden können. Für die Vitamin-D-Versorgung und mögliche Erkrankungen bei Mangel gilt dies in besonderem Maße, da die UV-Exposition von Erkrankten bei eingeschränkter Mobilität geringer sein dürfte. Dieser Umstand erschwert die Bestimmung optimaler 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel.

Interventionsstudien der Vergangenheit sahen oftmals eine relativ geringe Vitamin-D Dosis zur Substitution vor, die unter 600 IE lag. Nach heutigem Verständnis ist diese Dosis zu niedrig, um ein Anheben der Vitamin-D-Spiegel auf 40 ng/ml zu erreichen. Aktuell laufen zwei klinische Studien mit höheren Vitamin D Substitutionsdosen.

Die *VITAL-Studie* wird derzeit in Amerika durchgeführt und umfasst 25.874 Frauen (älter 55 Jahre) und Männer (älter 50 Jahre). Die Teilnehmer erhalten je nach Studienarm entweder 2.000 IE Vitamin-D täglich, Omega 3 Fettsäuren (1g Fischöl), sowohl Vitamin-D wie auch Omega-3-Fettsäuren oder Placebo.

Bei der aus Großbritannien stammenden *VIDAL-Studie* wurden ebenfalls mehr als 20.000 Teilnehmer rekrutiert, die je nach Studienarm 100.000 IE Vitamin-D im Monat oder ein Placebo erhalten. Dabei müssen die Teilnehmer zum Beginn der Studien zwischen 65-85 Jahren alt sein.

Beide Studien untersuchen also vor allem ältere Teilnehmer. Ein möglicher präventiver Effekt durch eine frühzeitige Vitamin-D-Substitution oder der Einfluss

einer Primärprävention wird so von den Studien nicht erbracht werden können. Sowohl in der amerikanischen als auch in der britischen Studie ist erst in einigen Jahren mit Ergebnissen zu rechnen.

Patienten mit einem hohen kardiovaskularen Risiko scheinen insgesamt von einer Vitamin-D-Substitution und einem höheren 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel zu profitieren. Wir können in unserer Arbeit darstellen, dass die Versorgung mit Vitamin-D in Magdeburg und Umgebung ungenügend ist. Weiter besteht ein statistischer Zusammenhang von niedrigen Serumspiegeln und erhöhtem BMI, Diabetes mellitus, Tachykardie, verlängerter QTc-Zeit und Vorhofflimmern. Insbesondere Patienten, die sowohl an Diabetes mellitus als auch an Vorhofflimmern erkrankt sind weisen niedrige Spiegel auf.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Vitamin-D₃ ist ein zu 90 % in der Haut bei UV-Lichtexposition gebildeter physiologischer Regulator der Kalzium- und Phosphathomöostase mit pleiotropen Wirkungen in der Physiologie des Darms, Knochen, der Nieren und des Immunsystems. Die Liste der zellulären Effekte ist weitreichend, klinisch stehen dem Mangel an Vitamin-D neben der klassischen Rachitis Volkskrankheiten wie Diabetes mellitus und Bluthochdruck gegenüber. Hinsichtlich der Effekte von Vitamin-D auf kardiovaskuläre Erkrankungen besteht Dissens, da direkte, indirekte und zufällige Effekte wenig klar unterschieden werden können.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Versorgung mit Vitamin-D in der Region Magdeburg anhand des Patientenkollektivs der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie über einen Zeitraum von 2 Jahren erfasst. Zum Zeitpunkt der Serumanalytik erfolgten klinische Untersuchungen, Anamnese und die Bestimmung eines Elektrokardiogramms. Ziel war es, die geschlechtsspezifische Versorgung zu untersuchen und Korrelationen mit Erkrankungen sowie Merkmalen der Herzaktivität nachzuweisen.

Bei der 1.517 Patienten umfassenden Kohorte betrug der durchschnittliche 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel $20,2 \pm 11,3$ ng/ml. Es lag in 82,9 % ein 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel <30 ng/ml (Insuffizienz) und bei 58,7 % ein Spiegel <20 ng/ml (Defizit) vor.

Weiter wurde die Frage gestellt, ob der Vitamin-D-Status mit Komorbiditäten wie Adipositas, Diabetes mellitus und Herzerkrankungen assoziiert ist. In dieser Arbeit konnte ein signifikanter Zusammenhang von niedrigen 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel bei Patienten mit erhöhtem BMI, Diabetes mellitus und Vorhofflimmern nachgewiesen werden. Diabetes mellitus Subentitäten unterscheiden sich jedoch nicht signifikant voneinander. Insulinpflichtige Diabetiker wiesen signifikant niedrigere 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel im Vergleich zu Patienten ohne Insulintherapie auf.

Darüber hinaus war der Zusammenhang des 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegels mit EKG-Veränderungen - insbesondere der QTc-Zeit - weitestgehend unbekannt. Wir konnten erstmalig eine signifikante Korrelation des 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegels mit der QTc-Zeit nachweisen. So gehen niedrige 25-Hydroxycholecalciferol-

Serumspiegel mit längeren QTc-Zeiten einher. Dieser Zusammenhang ist geschlechtsabhängig und spielt besonders bei Männern eine Rolle.

Zusammenfassend kann dargestellt werden, dass der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel einen signifikanten Einfluss auf die QTc-Zeit und Vorhofflimmern hat. Interventionsstudien können nun einen kausalen Zusammenhang weiter untersuchen.

6 LITERATUR

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine*. 2007;357(3):266-81.
2. MacLaughlin JA, Anderson RR, Holick MF. Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D3 and its photoisomers in human skin. *Science*. 1982;216(4549):1001-3.
3. Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, Holick SA, Potts JT, Jr., Anderson RR, et al. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science*. 1980;210(4466):203-5.
4. Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin: multifunctional endocytic receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3(4):256-66.
5. Negri AL. Proximal tubule endocytic apparatus as the specific renal uptake mechanism for vitamin D-binding protein/25-(OH)D3 complex. *Nephrology*. 2006;11(6):510-5.
6. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, Jacobsen C, Herz J, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell*. 1999;96(4):507-15.
7. White P, Cooke N. The multifunctional properties and characteristics of vitamin D-binding protein. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11(8):320-7.
8. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. 2016;96(1):365-408.
9. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. The vitamin D receptor in the proximal renal tubule is a key regulator of serum 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3). *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015;308(3):25.
10. Garabedian M, Holick MF, Deluca HF, Boyle IT. Control of 25-hydroxycholecalciferol metabolism by parathyroid glands. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1972;69(7):1673-6.
11. Healy KD, Zella JB, Prahil JM, DeLuca HF. Regulation of the murine renal vitamin D receptor by 1,25-dihydroxyvitamin D3 and calcium. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(17):9733-7.
12. Horiuchi N, Suda T, Takahashi H, Shimazawa E, Ogata E. In vivo evidence for the intermediary role of 3',5'-cyclic AMP in parathyroid hormone-induced stimulation

- of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ synthesis in rats. *Endocrinology*. 1977;101(3):969-74.
13. Shigematsu T, Horiuchi N, Ogura Y, Miyahara T, Suda T. Human parathyroid hormone inhibits renal 24-hydroxylase activity of 25-hydroxyvitamin D₃ by a mechanism involving adenosine 3',5'-monophosphate in rats. *Endocrinology*. 1986;118(4):1583-9.
 14. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(7):1911-30. Epub 2011/06/08.
 15. Holick MF. The photobiology of vitamin D and its consequences for humans. *Ann N Y Acad Sci*. 1985;453:1-13.
 16. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *The Journal of clinical investigation*. 1985;76(4):1536-8.
 17. Matsuoka LY, Wortsman J, Haddad JG, Kolm P, Hollis BW. Racial pigmentation and the cutaneous synthesis of vitamin D. *Arch Dermatol*. 1991;127(4):536-8.
 18. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1988;67(2):373-8.
 19. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr*. 2005;135(2):317-22.
 20. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr*. 2003;22(2):142-6.
 21. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(8):2062-72.
 22. Diaz de Barboza G, Guizzard S, Tolosa de Talamoni N. Molecular aspects of intestinal calcium absorption: *World J Gastroenterol*. 2015 Jun 21;21(23):7142-54. Epub 2015 Jun 21 doi:10.3748/wjg.v21.i23.7142.
 23. Kumar R, Tebben PJ, Thompson JR. Vitamin D and the kidney. *Arch Biochem Biophys*. 2012;523(1):77-86.

24. Yamamoto Y, Yoshizawa T, Fukuda T, Shirode-Fukuda Y, Yu T, Sekine K, et al. Vitamin D receptor in osteoblasts is a negative regulator of bone mass control. *Endocrinology*. 2013;154(3):1008-20.
25. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *The New England journal of medicine*. 1992;327(23):1637-42.
26. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *The New England journal of medicine*. 1997;337(10):670-6.
27. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev*. 1998;78(4):1193-231.
28. Cardus A, Parisi E, Gallego C, Aldea M, Fernandez E, Valdivielso JM. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates vascular smooth muscle cell proliferation through a VEGF-mediated pathway. *Kidney Int*. 2006;69(8):1377-84.
29. Somjen D, Weisman Y, Kohen F, Gayer B, Limor R, Sharon O, et al. 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation*. 2005;111(13):1666-71.
30. Walters MR, Wicker DC, Riggle PC. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors identified in the rat heart. *J Mol Cell Cardiol*. 1986;18(1):67-72.
31. Wong MS, Delansorne R, Man RY, Vanhoutte PM. Vitamin D derivatives acutely reduce endothelium-dependent contractions in the aorta of the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295(1):16.
32. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):1689S-96S.
33. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science*. 1983;221(4616):1181-3.
34. Darwish HM, DeLuca HF. Identification of a transcription factor that binds to the promoter region of the human parathyroid hormone gene. *Arch Biochem Biophys*. 1999;365(1):123-30.
35. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013;5(7):2502-21.
36. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10(4):482-96.

37. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Faseb J.* 2005;19(9):1067-77.
38. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol.* 2004;173(5):2909-12.
39. White JH. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Rev Endocr Metab Disord.* 2012;13(1):21-9.
40. Adorini L, Penna G, Giarratana N, Uskokovic M. Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting allograft rejection and autoimmune diseases. *J Cell Biochem.* 2003;88(2):227-33.
41. Ferreira GB, van Etten E, Verstuyf A, Waer M, Overbergh L, Gysemans C, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 alters murine dendritic cell behaviour in vitro and in vivo. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(8):933-41.
42. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(9):685-98.
43. Muller K, Diamant M, Bendtzen K. Inhibition of production and function of interleukin-6 by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Immunol Lett.* 1991;28(2):115-20.
44. Penna G, Amuchastegui S, Giarratana N, Daniel KC, Vulcano M, Sozzani S, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol.* 2007;178(1):145-53.
45. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol.* 2007;179(3):1634-47.
46. Lemire JM, Adams JS, Kermani-Arab V, Bakke AC, Sakai R, Jordan SC. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. *J Immunol.* 1985;134(5):3032-5.
47. Giulietti A, Gysemans C, Stoffels K, van Etten E, Decallonne B, Overbergh L, et al. Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia.* 2004;47(3):451-62.
48. Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia.* 1994;37(6):552-8.

49. Zella JB, McCary LC, DeLuca HF. Oral administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 completely protects NOD mice from insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Biochem Biophys*. 2003;417(1):77-80.
50. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet (London, England)*. 2001;358(9292):1500-3. Epub 2001/11/14.
51. Gabbay MA, Sato MN, Finazzo C, Duarte AJ, Dib SA. Effect of cholecalciferol as adjunctive therapy with insulin on protective immunologic profile and decline of residual beta-cell function in new-onset type 1 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(7):601-7.
52. H P, O C, Da U, O G, Ng D. The impact of Vitamin D Replacement on Glucose Metabolism. *Pakistan journal of medical sciences*. 2013;29(6):1311-4.
53. von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr*. 2010;103(4):549-55.
54. Jehle S, Lardi A, Felix B, Hulter HN, Stettler C, Krapf R. Effect of large doses of parenteral vitamin D on glycaemic control and calcium/phosphate metabolism in patients with stable type 2 diabetes mellitus: a randomised, placebo-controlled, prospective pilot study. *Swiss medical weekly*. 2014;144:w13942.
55. Dutta D, Mondal SA, Choudhuri S, Maisnam I, Hasanoor Reza AH, Bhattacharya B, et al. Vitamin-D supplementation in prediabetes reduced progression to type 2 diabetes and was associated with decreased insulin resistance and systemic inflammation: an open label randomized prospective study from Eastern India. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(3):e18-23.
56. Cheng S, Massaro JM, Fox CS, Larson MG, Keyes MJ, McCabe EL, et al. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. *Diabetes*. 2010;59(1):242-8.
57. Hannemann A, Thuesen BH, Friedrich N, Volzke H, Steveling A, Ittermann T, et al. Adiposity measures and vitamin D concentrations in Northeast Germany and Denmark. *Nutr Metab*. 2015;12(24):015-0019.
58. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):690-3.

59. Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J, et al. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine*. 2008;33(1):90-4.
60. Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity*. 2012;20(7):1444-8.
61. Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *The Journal of clinical investigation*. 1985;76(1):370-3. Epub 1985/07/01.
62. Chen WR, Liu ZY, Shi Y, Yin da W, Wang H, Sha Y, et al. Relation of low vitamin D to nonvalvular persistent atrial fibrillation in Chinese patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014;19(2):166-73.
63. Demir M, Uyan U, Melek M. The effects of vitamin D deficiency on atrial fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014;20(1):98-103.
64. Ozcan OU, Gurlek A, Gursoy E, Gerede DM, Erol C. Relation of vitamin D deficiency and new-onset atrial fibrillation among hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(4):307-12.
65. Hanafy DA, Chang SL, Lu YY, Chen YC, Kao YH, Huang JH, et al. Electromechanical effects of 1,25-dihydroxyvitamin d with antiatrial fibrillation activities. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(3):317-23.
66. Rienstra M, Cheng S, Larson MG, McCabe EL, Booth SL, Jacques PF, et al. Vitamin D status is not related to development of atrial fibrillation in the community. *Am Heart J*. 2011;162(3):538-41.
67. Vitezova A, Cartolano NS, Heeringa J, Zillikens MC, Hofman A, Franco OH, et al. Vitamin D and the Risk of Atrial Fibrillation - The Rotterdam Study. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0125161.
68. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(4):1633-7.
69. Scragg RK, Camargo CA, Jr., Simpson RU. Relation of serum 25-hydroxyvitamin D to heart rate and cardiac work (from the National Health and Nutrition Examination Surveys). *Am J Cardiol*. 2010;105(1):122-8.

70. Tishkoff DX, Nibbelink KA, Holmberg KH, Dandu L, Simpson RU. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. *Endocrinology*. 2008;149(2):558-64.
71. Yetkin DO, Kucukkaya B, Turhan M, Oren M. The effect of 25-hydroxyvitamin D levels on QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients. *Croat Med J*. 2015;56(6):525-30.
72. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *The Journal of clinical investigation*. 2002;110(2):229-38.
73. Qiao G, Kong J, Uskokovic M, Li YC. Analogs of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) as novel inhibitors of renin biosynthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;96(1):59-66.
74. Zhou C, Lu F, Cao K, Xu D, Goltzman D, Miao D. Calcium-independent and 1,25(OH)2D3-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1alpha-hydroxylase knockout mice. *Kidney Int*. 2008;74(2):170-9.
75. Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2006;152(2):217-22.
76. Cardin S, Li D, Thorin-Trescases N, Leung TK, Thorin E, Nattel S. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and -independent pathways. *Cardiovasc Res*. 2003;60(2):315-25.
77. Goette A, Lendeckel U. Electrophysiological effects of angiotensin II. Part I: signal transduction and basic electrophysiological mechanisms. *Europace*. 2008;10(2):238-41.
78. Nakashima H, Kumagai K, Urata H, Gondo N, Ideishi M, Arakawa K. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;101(22):2612-7.
79. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2008;168(12):1340-9.
80. Inaguma D, Nagaya H, Hara K, Tatematsu M, Shinjo H, Suzuki S, et al. Relationship between serum 1,25-dihydroxyvitamin D and mortality in patients with pre-dialysis chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2008;12(2):126-31.

81. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med.* 2008;168(4):397-403.
82. Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH, Young B, Kestenbaum B. Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(8):1613-9.
83. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernan MA, Camargo CA, Jr., et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):1115-25.
84. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat.* 2005;29(1):21-30.
85. Gloth FM, 3rd, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *J Nutr Health Aging.* 1999;3(1):5-7.
86. Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2003;88(1):185-91.
87. Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE. Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(1):67-71.
88. Maggio D, Cherubini A, Lauretani F, Russo RC, Bartali B, Pierandrei M, et al. 25(OH)D Serum levels decline with age earlier in women than in men and less efficiently prevent compensatory hyperparathyroidism in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60(11):1414-9.
89. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92(1):26-32.
90. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med.* 2004;116(9):634-9.
91. Lamberg-Allardt CJ, Outila TA, Karkkainen MU, Rita HJ, Valsta LM. Vitamin D deficiency and bone health in healthy adults in Finland: could this be a concern in other parts of Europe? *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research.* 2001;16(11):2066-73.

92. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 1997;7(5):439-43.
93. Heaney RP. 25-Hydroxyvitamin D and calcium absorption: *Am J Clin Nutr.* 2011 Jan;93(1):220-1; author reply 221. doi: 10.3945/ajcn.110.004838. Epub 2010 Nov 10.
94. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(1):18-28.
95. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014;111(1):23-45.
96. Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Rieckmann N, Hintzpeter B, Mensink GB. Vitamin D status among adults in Germany--results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *BMC Public Health.* 2015;15(641):015-2016.
97. Zittermann A. The estimated benefits of vitamin D for Germany. *Mol Nutr Food Res.* 2010;54(8):1164-71.
98. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2014;103(2):137-49.
99. Littorin B, Blom P, Scholin A, Arnqvist HJ, Blohme G, Bolinder J, et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia.* 2006;49(12):2847-52.
100. Gregori S, Giarratana N, Smirolto S, Uskokovic M, Adorini L. A 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes.* 2002;51(5):1367-74.
101. Zhang Y, Post WS, Dalal D, Bansal S, Blasco-Colmenares E, Jan De Beur S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium, phosphorus, and electrocardiographic QT interval duration: findings from NHANES III and ARIC. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2011;96(6):1873-82.

102. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920;7:353-70.
103. Annweiler C, Beauchet O. Vitamin d in older adults: the need to specify standard values with respect to cognition. *Front Aging Neurosci*. 2014;6(72).
104. Annweiler C, Souberbielle JC, Schott AM, de Decker L, Berrut G, Beauchet O. [Vitamin D in the elderly: 5 points to remember]. *Geriatric et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement*. 2011;9(3):259-67. Epub 2011/09/08. Vitamine D chez la personne agee : les 5 points a retenir.
105. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2009;20(11):1807-20. Epub 2009/06/23.
106. Compston JE, Vedi S, Ledger JE, Webb A, Gazet JC, Pilkington TR. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *Am J Clin Nutr*. 1981;34(11):2359-63.
107. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5):820-5.
108. Manolagas SC, Provvedini DM, Tsoukas CD. Interactions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the immune system. *Mol Cell Endocrinol*. 1985;43(2-3):113-22.
109. Labudzynskyi DO, Zaitseva OV, Latyshko NV, Gudkova OO, Veliky MM. Vitamin D3 Contribution to the Regulation of Oxidative Metabolism in the Liver of Diabetic Mice. *Ukr Biochem J*. 2015;87(3):75-90.
110. Shin HS, Lee WY, Kim SW, Jung CH, Rhee EJ, Kim BJ, et al. Sex difference in the relationship between insulin resistance and corrected QT interval in non-diabetic subjects. *Circ J*. 2005;69(4):409-13.
111. Viskin S. The QT interval: too long, too short or just right. *Heart Rhythm*. 2009;6(5):711-5.
112. Kramer J, Diehl A, Lehnert H. [Epidemiological study on the dimension of vitamin D deficiency in North Germany]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2014;139(10):470-5.

113. Wamberg L, Christiansen T, Paulsen SK, Fisker S, Rask P, Rejnmark L, et al. Expression of vitamin D-metabolizing enzymes in human adipose tissue -- the effect of obesity and diet-induced weight loss. *Int J Obes*. 2013;37(5):651-7.
114. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999;42(1):51-4.
115. Pozzilli P, Manfrini S, Crino A, Picardi A, Leomanni C, Cherubini V, et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm Metab Res*. 2005;37(11):680-3.
116. Borkar VV, Devidayal, Verma S, Bhalla AK. Low levels of vitamin D in North Indian children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2010;11(5):345-50.
117. Svoren BM, Volkening LK, Wood JR, Laffel LM. Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2009;154(1):132-4.
118. Leheste JR, Melsen F, Wellner M, Jansen P, Schlichting U, Renner-Muller I, et al. Hypocalcemia and osteopathy in mice with kidney-specific megalin gene defect. *Faseb J*. 2003;17(2):247-9.
119. Tian XQ, Zhao LM, Ge JP, Zhang Y, Xu YC. Elevated urinary level of vitamin D-binding protein as a novel biomarker for diabetic nephropathy. *Exp Ther Med*. 2014;7(2):411-6.
120. Thrailkill KM, Jo CH, Cockrell GE, Moreau CS, Fowlkes JL. Enhanced excretion of vitamin D binding protein in type 1 diabetes: a role in vitamin D deficiency? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(1):142-9.
121. Blanton D, Han Z, Bierschenk L, Linga-Reddy MV, Wang H, Clare-Salzler M, et al. Reduced serum vitamin D-binding protein levels are associated with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2011;60(10):2566-70.
122. Avenell A, Cook JA, MacLennan GS, McPherson GC. Vitamin D supplementation and type 2 diabetes: a substudy of a randomised placebo-controlled trial in older people (RECORD trial, ISRCTN 51647438). *Age and ageing*. 2009;38(5):606-9.
123. de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care*. 2008;31(4):701-7.

124. Jung CH, Kim KJ, Kim BY, Kim CH, Kang SK, Mok JO. Relationship between vitamin D status and vascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Res.* 2016;36(2):117-24.
125. Jung CH, Jung SH, Kim KJ, Kim BY, Kim CH, Kang SK, et al. The relationship between vitamin D status and cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res.* 2015;12(5):342-51.
126. He R, Shen J, Liu F, Zeng H, Li L, Yu H, et al. Vitamin D deficiency increases the risk of retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* 2014;31(12):1657-64.
127. Kim YJ, Park SO, Kim TH, Lee JH, Kim SH. The association of serum 25-hydroxyvitamin D and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. *Endocr J.* 2013;60(2):179-84.
128. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama.* 2001;285(18):2370-5.
129. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace.* 2013;15(4):486-93.
130. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(4):854-906.
131. Gassanov N, Brandt MC, Michels G, Lindner M, Er F, Hoppe UC. Angiotensin II-induced changes of calcium sparks and ionic currents in human atrial myocytes: potential role for early remodeling in atrial fibrillation. *Cell Calcium.* 2006;39(2):175-86.
132. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *Jama.* 1994;271(11):840-4.

133. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96(4):1180-4.
134. Kim YM, Guzik TJ, Zhang YH, Zhang MH, Kattach H, Ratnatunga C, et al. A myocardial Nox2 containing NAD(P)H oxidase contributes to oxidative stress in human atrial fibrillation. *Circ Res*. 2005;97(7):629-36.
135. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(4):754-9.
136. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4):503-11.
137. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med*. 2008;168(11):1174-80.
138. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Korfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(1):105-12.
139. Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Ribak J. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension*. 1997;30(5):1289-94.
140. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2006;29(3):650-6.
141. Qayyum F, Landex NL, Agner BR, Rasmussen M, Jons C, Dixen U. Vitamin D deficiency is unrelated to type of atrial fibrillation and its complications. *Dan Med J*. 2012;59(9).
142. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *The New England journal of medicine*. 2005;352(19):1951-8.
143. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Jr., Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1987;113(6):1489-94.
144. Kaplan JR, Manuck SB, Clarkson TB. The influence of heart rate on coronary artery atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1987;10(2).

145. Palatini P. Heart rate as a risk factor for atherosclerosis and cardiovascular mortality: the effect of antihypertensive drugs. *Drugs*. 1999;57(5):713-24.
146. Mann MC, Exner DV, Hemmelgarn BR, Turin TC, Sola DY, Ellis L, et al. Vitamin D supplementation is associated with improved modulation of cardiac autonomic tone in healthy humans: *Int J Cardiol*. 2014 Mar 15;172(2):506-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.01.058. Epub 2014 Jan 23.
147. Mann MC, Exner DV, Hemmelgarn BR, Sola DY, Turin TC, Ellis L, et al. Vitamin D levels are associated with cardiac autonomic activity in healthy humans. *Nutrients*. 2013;5(6):2114-27.
148. Puchacz E, Stumpf WE, Stachowiak EK, Stachowiak MK. Vitamin D increases expression of the tyrosine hydroxylase gene in adrenal medullary cells. *Brain Res Mol Brain Res*. 1996;36(1):193-6.
149. Chan CT, Levin NW, Chertow GM, Larive B, Schulman G, Kotanko P. Determinants of cardiac autonomic dysfunction in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1821-7.
150. Thayer JF, Lane RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol*. 2007;74(2):224-42.
151. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol*. 2010;141(2):122-31.
152. Drechsler C, Pilz S, Obermayer-Pietsch B, Verduijn M, Tomaschitz A, Krane V, et al. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. *Eur Heart J*. 2010;31(18):2253-61.
153. Ke L, Graubard BI, Albanes D, Fraser DR, Weinstein SJ, Virtamo J, et al. Hypertension, pulse, and other cardiovascular risk factors and vitamin D status in Finnish men. *Am J Hypertens*. 2013;26(8):951-6.
154. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE. Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 1999;20(4):278-84.
155. Dekker JM, Crow RS, Hannan PJ, Schouten EG, Folsom AR. Heart rate-corrected QT interval prolongation predicts risk of coronary heart disease in black and white middle-aged men and women: the ARIC study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(4):565-71.

156. Montanez A, Ruskin JN, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH. Prolonged QTc interval and risks of total and cardiovascular mortality and sudden death in the general population: a review and qualitative overview of the prospective cohort studies. *Arch Intern Med.* 2004;164(9):943-8.
157. Soliman EZ, Howard G, Cushman M, Kissela B, Kleindorfer D, Le A, et al. Prolongation of QTc and risk of stroke: The REGARDS (REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(16):1460-7.
158. Festa A, D'Agostino R, Jr., Rautaharju P, O'Leary DH, Rewers M, Mykkanen L, et al. Is QT interval a marker of subclinical atherosclerosis in nondiabetic subjects? The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke.* 1999;30(8):1566-71.
159. Strohmer B, Pichler M, Iglseder B, Paulweber B. Relationship of QT interval duration with carotid intima media thickness in a clinically healthy population undergoing cardiovascular risk screening. *J Intern Med.* 2005;257(3):238-46.
160. Magnano AR, Holleran S, Ramakrishnan R, Reiffel JA, Bloomfield DM. Autonomic nervous system influences on QT interval in normal subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(11):1820-6.
161. Roden DM, Spooner PM. Inherited long QT syndromes: a paradigm for understanding arrhythmogenesis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10(12):1664-83.
162. Genovesi S, Dossi C, Viganò MR, Galbiati E, Prolo F, Stella A, et al. Electrolyte concentration during haemodialysis and QT interval prolongation in uraemic patients. *Europace.* 2008;10(6):771-7.
163. Glancy JM, Garratt CJ, Woods KL, de Bono DP. QT dispersion and mortality after myocardial infarction. *Lancet (London, England).* 1995;345(8955):945-8.
164. Schwartz PJ, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation.* 1978;57(6):1074-7.
165. Marfella R, Nappo F, De Angelis L, Siniscalchi M, Rossi F, Giugliano D. The effect of acute hyperglycaemia on QTc duration in healthy man. *Diabetologia.* 2000;43(5):571-5.
166. Dekker JM, Feskens EJ, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Kromhout D. QTc duration is associated with levels of insulin and glucose intolerance. The Zutphen Elderly Study. *Diabetes.* 1996;45(3):376-80.
167. Gastaldelli A, Emdin M, Conforti F, Camastra S, Ferrannini E. Insulin prolongs the QTc interval in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;279(6):R2022-5.

168. Frank S, Colliver JA, Frank A. The electrocardiogram in obesity: statistical analysis of 1,029 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7(2):295-9.
169. Carella MJ, Mantz SL, Rovner DR, Willis PW, 3rd, Gossain VV, Bouknight RR, et al. Obesity, adiposity, and lengthening of the QT interval: improvement after weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1996;20(10):938-42.
170. Di Iorio B, Nargi O, Cucciniello E, Bellizzi V, Torraca S, Russo D, et al. Coronary artery calcification progression is associated with arterial stiffness and cardiac repolarization deterioration in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2011;34(3):180-7.
171. Di Iorio BR, Bortone S, Piscopo C, Grimaldi P, Cucciniello E, D'Avanzo E, et al. Cardiac vascular calcification and QT interval in ESRD patients: is there a link? *Blood Purif.* 2006;24(5-6):451-9.
172. Johnson JN, Ackerman MJ. QTc: how long is too long? *Br J Sports Med.* 2009;43(9):657-62.
173. Lewalter T, Englisch S, Jahr S, Schumacher B, Jung W, Hesch RD, et al. [QT syndrome: new diagnostic possibilities]. *Z Kardiol.* 1998;87(7):517-21.
174. Stramba-Badiale M, Locati EH, Martinelli A, Courville J, Schwartz PJ. Gender and the relationship between ventricular repolarization and cardiac cycle length during 24-h Holter recordings. *Eur Heart J.* 1997;18(6):1000-6.

7 ANHANG

7.1 Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei folgenden Personen für die wichtige Hilfestellung bedanken:

- Prof. Dr. med. Peter Renè Mertens
- Claudia Piehler
- Dr med. George Vlotides
- Prof. Dr. rer. Nat. Siegfried Kropf
- Dr. rer. Nat. Annelore Ittenson
- Prof. Dr. med. Dirk Reinhold
- Malte Schöps
- Kai Bliefenicht
- Steffen Wolters
- Simon Schöps
- Claudia Kluge

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Evelyn Wolters und Dr. med. Diethart Wolters, die mich während meiner Dissertation fortwährend gefördert haben. Eure Unterstützung gibt mir einen tiefen Rückhalt in allen Situationen in meinem Leben. Ich bin euch unendlich dankbar, dass ich mich immer auf euch verlassen kann.

7.2 Ehrenerklärung

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

“Korrelationen der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel mit dem Eintreten von Diabetes mellitus und Herzrhythmusstörungen“

aus der Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Peter Renè Mertens, Claudia Piehler, Dr. med. George Vlotides, Prof. Dr. rer. Nat. Siegfried Kropf, Dr. rer. Nat. Annelore Ittenson, Prof. Dr. med. Dirk Reinhold, Malte Schöps, Kai Bliefenicht, Steffen Wolters, Simon Schöps, Claudia Kluge, Evelyn Wolters und Diethart Wolters 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 und ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Essen, den 08.04.2017



(Eike Wolters)

7.3 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Eike Kristof Wolters
 Geburtsdatum: 13.06.1987
 Geburtsort: Bremen
 Familienstand: ledig
 Geschwister: 4 Brüder



Arbeitsstelle

11/2016 Assistenzarzt in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Essen

Studium

12/2015 Abschluss des Studiums und Approbation zum Arzt (Magdeburg)
 11/2014 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Magdeburg)
 04/2011 Weiterführung des Studiums in Deutschland an der Otto von Guericke Universität Magdeburg
 07/2010 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Budapest)
 09/2008 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Semmelweis Universität Budapest

Stationen des Praktischen Jahres

10/2015 Viszeralchirurgie Universitätsklinikum Magdeburg
 Prof. Dr. Bruns (Intensivstation/ Viszeralchirurgie)
 06/2015 Innere Medizin Universitätsklinikum Magdeburg
 Prof. Dr. Mertens (Nephrologie)
 03/2015 Anästhesiologie Universitätsklinikum Magdeburg
 Prof. Dr. Hachenberg (Bereich HNO/ Bereich Unfall- und Viszeralchirurgie)

Famulaturen

07/2013 Allgemeinmedizin/ Praxis Dr.med. Maehder und Diez (Grasberg)
 09/2012 Gastroenterologie/ Klinikum Bremen-Mitte
 09/2011 Nephrologie/ Praxis Dr. med. Meyer und Zinoviev (Nienburg)
 08/2011 Radiologie/ St. Joseph-Stift Bremen
 02/2011 Allgemein-, Viszeral- und Unfallchirurgie/ Klinikum Links der Weser

Schule

06/2007 Abitur an dem Gymnasium Schoofmoor in Lilienthal
 2001-2007 Gymnasium Schoofmoor in Lilienthal
 1999-2001 Orientierungsstufe Worpswede

1995-1999

Grundschule Grasberg

Dissertation

„Korrelationen der 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegel mit dem Eintreten von Diabetes mellitus und Herzstörungen“ aus dem Institut für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie der Otto von Guericke-Universität Magdeburg, Doktorvater Prof. Dr. med P.R. Mertens

Veröffentlichung einer Mitautorenschaft: George Vlotides, **Eike Wolters**, Peter R. Mertens, Christos Chatzikyrou „Vitamin-D in der Diskussion“ in „Journal für klinische Endokrinologie und Stoffwechsel: kardiovaskuläre Endokrinologie, Diabetes, endokrine Onkologie, Andrologie, Schilddrüse, pädiatrische Endokrinologie, Adipositas, Nebenniere, Mineralstoffwechsel und Knochen, Neuroendokrinologie, gynäkologische Endokrinologie. - Gablitz : Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, Bd. 9.2016, 2, S. 39-42

Sport

- Langstrecken (Marathon)
- Handball (Trainerschein für Jugendbereich)
- Skifahren

Sprachen

Deutsche:	Muttersprache
Englisch:	fließend in Schrift und Sprache
Ungarisch:	Grundkenntnisse
Latein:	Großes Latinum

Essen den 08.04.2017,



7.4 Ethikvotum A

OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITÄT MAGDEBURG Ethik-Kommission

der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät
und am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. C. Huth



Universitätsklinikum • Leipziger Straße 44 • D-39120 Magdeburg

Herrn Prof. Dr. med. Mertens
Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Universitätsklinikum A.ö.R.
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Tel.
(0391) 67/14314
67/14344

Fax
(0391) 67/14354
67/290185

eMail
norbert.beck@med.ovgu.de
ethikkommission@ovgu.de

Datum

23.06.2009

Unser Zeichen: 68/09

Assoziation von Kollagen-Polymorphismen mit dem Auftreten und der Progredienz der diabetischen Nephropathie

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Mertens,

die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg hat die übergebenen Unterlagen zur o. g. Studie überprüft, in der letzten Kommissionssitzung eingehend erörtert und ist zu der Auffassung gekommen, dass gegen die Durchführung keine ethischen Bedenken bestehen. Diese **zustimmende Bewertung** ergeht unter dem Vorbehalt gleichbleibender Gegebenheiten.

Die Verantwortlichkeit des jeweiligen Prüfwissenschaftlers / behandelnden Prüfarztes bleibt in vollem Umfang erhalten und wird durch diese Entscheidung nicht berührt. Alle zivil- oder haftungsrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, verbleiben uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

Beim Monitoring sind die Bestimmungen des Bundes- und Landesdatenschutzgesetzes sowie die sich aus der ärztlichen Schweigepflicht ergebenden Einschränkungen zu beachten, was eine Aushändigung kompletter Patientenakten zum Monitoring ausschließt. Ein Monitoring personen- und studienbezogener Daten wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Mit freundlichen Grüßen

(i. A. Dr. med. Norbert Beck, Geschäftsführer)
Prof. Dr. med. C. Huth
Vorsitzender der Ethik-Kommission

ETHIK-KOMMISSION
der Otto-von-Guericke-Universität
an der Medizinischen Fakultät
Leiter der Geschäftsstelle: Dr. med. N. Beck
Leipziger Str. 44
D-39120 Magdeburg

Anlage zum Votum der Studie 68/09 vom 23.06.2009

Zum Zeitpunkt der Bewertung der vorstehenden Studie waren folgende Damen und Herren Mitglied der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg:

Herr Prof. Dr. med. Norbert Bannert	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Zentrum für Kinderheilkunde
Frau PD. Dr. phil. Eva Brinkschulte	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Bereich Geschichte, Ethik und Theorie der Medizin
Herr Prof. Dr.-Ing. Rolf Findeisen	Fakultät für Elektrotechnik und Informations- technik, Institut für Automatisierungstechnik
Herr PD Dr. med. Andreas Götte	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie
Herr Prof. Dr. med. Christof Huth	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Herz- und Thoraxchirurgie
Frau Assessorin Ute Klanten	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Stabsstelle Recht
Herr OA Dr. med. Werner Kuchheuser	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Institut für Rechtsmedizin
Herr Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Läuter	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Institut für Biometrie und Medizinische Informatik
Herr Prof. Dr. phil. Georg Lohmann	Fakultät Geistes-, Sozial- und Erziehungs- wissenschaften, Institut für Philosophie
Herr Prof. Dr. med. Frank Peter Meyer	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Institut für Klinische Pharmakologie

Mitglieder der Ethik-Kommission, die in eine Studie eingebunden sind, haben für die Votierung der betreffenden Studie kein Stimmrecht.

Die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg ist unter Beachtung entsprechender internationaler Richtlinien (ICH, GCP) tätig, nach Landesrecht (Hochschulgesetz des Landes Sachsen-Anhalt § 80, Abs. 3; Hochschulmedizingesetz des Landes Sachsen-Anhalt § 1 Abs. 4, Verordnung über Ethik-Kommissionen zur Bewertung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln - Ethik-Kom-VO LSA - vom 19.12.2005) legitimiert und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gemäß § 20 Abs. 8 des Medizinproduktegesetzes registriert. Weiterhin besteht eine Registrierung der Ethik-Kommission beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 28g Röntgenverordnung (EK-043/R) und § 92 Strahlenschutzverordnung (EK-046/S) sowie beim Office for Human Research Protections, reg. no. IRB00006099, Rockville, MD, U.S.A..


Dr. med. Norbert Beck
Geschäftsführer der Ethik-Kommission

7.5 Ethikvotum B

OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITÄT MAGDEBURG Ethik-Kommission

der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät
und am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. C. Huth



Universitätsklinikum • Leipziger Straße 44 • D-39120 Magdeburg

Herrn Prof. Dr. med. Mertens
Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Universitätsklinikum A.ö.R.
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Tel.
(0391) 87/14314
67/14344

Fax
(0391) 87/14354
87/290185

eMail
norbert.beck@med.ovgu.de
ethikkommission@ovgu.de

Datum

23.06.2009

Unser Zeichen: 74/09

Charakterisierung von molekularen Mechanismen der Nierenschädigung

Einfluss des Y-box Proteins-1 auf die Signaltransduktion des Notch-3-Rezeptors und die Zelldifferenzierung (SFB 542; DFG ME 1365/7-1)

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Mertens,

die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg hat die übergebenen Unterlagen zur o. g. Studie überprüft, in der letzten Kommissionssitzung eingehend erörtert und ist zu der Auffassung gekommen, dass gegen die Durchführung keine ethischen Bedenken bestehen. Diese **zustimmende Bewertung** ergeht unter dem Vorbehalt gleichbleibender Gegebenheiten.

Die Verantwortlichkeit des jeweiligen Prüfwissenschaftlers / behandelnden Prüfarztes bleibt in vollem Umfang erhalten und wird durch diese Entscheidung nicht berührt. Alle zivil- oder haftungsrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, verbleiben uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

Beim Monitoring sind die Bestimmungen des Bundes- und Landesdatenschutzgesetzes sowie die sich aus der ärztlichen Schweigepflicht ergebenden Einschränkungen zu beachten, was eine Aushändigung kompletter Patientenakten zum Monitoring ausschließt. Ein Monitoring personen- und studienbezogener Daten wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Mit freundlichen Grüßen

(i. A. Dr. med. Norbert Beck, Geschäftsführer)
Prof. Dr. med. C. Huth
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Anlage zum Votum der Studie 74/09 vom 23.06.2009

Zum Zeitpunkt der Bewertung der vorstehenden Studie waren folgende Damen und Herren Mitglied der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg:

Herr Prof. Dr. med. Norbert Bannert	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Zentrum für Kinderheilkunde
Frau PD. Dr. phil. Eva Brinkschulte	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Bereich Geschichte, Ethik und Theorie der Medizin
Herr Prof. Dr.-Ing. Rolf Findeisen	Fakultät für Elektrotechnik und Informations- technik, Institut für Automatisierungstechnik
Herr PD Dr. med. Andreas Götte	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie
Herr Prof. Dr. med. Christof Huth	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Herz- und Thoraxchirurgie
Frau Assessorin Ute Klanten	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Stabsstelle Recht
Herr OA Dr. med. Werner Kuchheuser	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Institut für Rechtsmedizin
Herr Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Läuter	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Institut für Biometrie und Medizinische Informatik
Herr Prof. Dr. phil. Georg Lohmann	Fakultät Geistes-, Sozial- und Erziehungs- wissenschaften, Institut für Philosophie
Herr Prof. Dr. med. Frank Peter Meyer	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Institut für Klinische Pharmakologie

Mitglieder der Ethik-Kommission, die in eine Studie eingebunden sind, haben für die Votierung der betreffenden Studie kein Stimmrecht.

Die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg ist unter Beachtung entsprechender Internationaler Richtlinien (ICH, GCP) tätig, nach Landesrecht (Hochschulgesetz des Landes Sachsen-Anhalt § 80, Abs. 3; Hochschulmedizingesetz des Landes Sachsen-Anhalt § 1 Abs. 4, Verordnung über Ethik-Kommissionen zur Bewertung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln - Ethik-Kom-VO LSA - vom 19.12.2005) legitimiert und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gemäß § 20 Abs. 8 des Medizinproduktegesetzes registriert. Weiterhin besteht eine Registrierung der Ethik-Kommission beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 28g Röntgenverordnung (EK-043/R) und § 92 Strahlenschutzverordnung (EK-046/S) sowie beim Office for Human Research Protections, reg. no. IRB00006099, Rockville, MD, U.S.A..


Dr. med. Norbert Beck
Geschäftsführer der Ethik-Kommission

7.6 Ethikvotum G

OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITÄT MAGDEBURG Ethik-Kommission

der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät
und am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. C. Huth



Universitätsklinikum • Leipziger Straße 44 • D-39120 Magdeburg

Herrn Prof. Dr. med. Mertens
Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Universitätsklinikum A.ö.R.
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Tel.
(0391) 67/14314
67/14344

Fax
(0391) 67/14354
67/290185

eMail
norbert.beck@med.ovgu.de
ethikkommission@ovgu.de

Datum

23.06.2009

Unser Zeichen: 69/09

Untersuchung von Serummakern für Entzündungs- und Tumorerkrankungen

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Mertens,

die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg hat die übergebenen Unterlagen zur o. g. Studie überprüft, in der letzten Kommissionssitzung eingehend erörtert und ist zu der Auffassung gekommen, dass gegen die Durchführung keine ethischen Bedenken bestehen. Diese **zustimmende Bewertung** ergeht unter dem Vorbehalt gleichbleibender Gegebenheiten.

Die Verantwortlichkeit des jeweiligen Prüfungswissenschaftlers / behandelnden Prüfarztes bleibt in vollem Umfang erhalten und wird durch diese Entscheidung nicht berührt. Alle zivil- oder haftungsrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, verbleiben uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

Beim Monitoring sind die Bestimmungen des Bundes- und Landesdatenschutzgesetzes sowie die sich aus der ärztlichen Schweigepflicht ergebenden Einschränkungen zu beachten, was eine Aushändigung kompletter Patientenakten zum Monitoring ausschließt. Ein Monitoring personen- und studienbezogener Daten wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Mit freundlichen Grüßen

(i. A. Dr. med. Norbert Beck, Geschäftsführer)
Prof. Dr. med. C. Huth
Vorsitzender der Ethik-Kommission

ETHIK-KOMMISSION
der Otto-von-Guericke-Universität
an der Medizinischen Fakultät
Leiter der Geschäftsstelle: Dr. med. N. Beck
Leipziger Str. 44
D-39120 Magdeburg

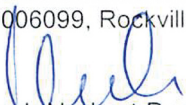
Anlage zum Votum der Studie 69/09 vom 23.06.2009

Zum Zeitpunkt der Bewertung der vorstehenden Studie waren folgende Damen und Herren Mitglied der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg:

Herr Prof. Dr. med. Norbert Bannert	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Zentrum für Kinderheilkunde
Frau PD. Dr. phil. Eva Brinkschulte	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Bereich Geschichte, Ethik und Theorie der Medizin
Herr Prof. Dr.-Ing. Rolf Findeisen	Fakultät für Elektrotechnik und Informations- technik, Institut für Automatisierungstechnik
Herr PD Dr. med. Andreas Götte	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie
Herr Prof. Dr. med. Christof Huth	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Herz- und Thoraxchirurgie
Frau Assessorin Ute Klanten	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Stabsstelle Recht
Herr OA Dr. med. Werner Kuchheuser	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Institut für Rechtsmedizin
Herr Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Läuter	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Institut für Biometrie und Medizinische Informatik
Herr Prof. Dr. phil. Georg Lohmann	Fakultät Geistes-, Sozial- und Erziehungs- wissenschaften, Institut für Philosophie
Herr Prof. Dr. med. Frank Peter Meyer	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Institut für Klinische Pharmakologie

Mitglieder der Ethik-Kommission, die in eine Studie eingebunden sind, haben für die Votierung der betreffenden Studie kein Stimmrecht.

Die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg ist unter Beachtung entsprechender internationaler Richtlinien (ICH, GCP) tätig, nach Landesrecht (Hochschulgesetz des Landes Sachsen-Anhalt § 80, Abs. 3; Hochschulmedizingesetz des Landes Sachsen-Anhalt § 1 Abs. 4, Verordnung über Ethik-Kommissionen zur Bewertung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln - Ethik-Kom-VO LSA - vom 19.12.2005) legitimiert und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gemäß § 20 Abs. 8 des Medizinproduktegesetzes registriert. Weiterhin besteht eine Registrierung der Ethik-Kommission beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 28g Röntgenverordnung (EK-043/R) und § 92 Strahlenschutzverordnung (EK-046/S) sowie beim Office for Human Research Protections, reg. no. IRB00006099, Rockville, MD, U.S.A..



Dr. med. Norbert Beck
Geschäftsführer der Ethik-Kommission