

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

**Einfluss von saisonalen Vitamin D Schwankungen auf die
Blutzuckereinstellung, die Proteinurie und metabolische Faktoren
bei Bluthochdruck**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.
(doctor medicinae)

**an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von Guericke-Universität Magdeburg**

vorgelegt von **Ulrike Grotjohann**

aus **Haldensleben**

Magdeburg **2021**

Bibliographische Beschreibung:

Grotjohann, Ulrike:

Einfluss von saisonalen Vitamin D Schwankungen auf die Blutzuckereinstellung, die Proteinurie und metabolische Faktoren bei Bluthochdruck. – 2021. – 90 Bl., 59 Abb., 4 Tab., 6 Anl.

Kurzreferat

In der vorliegenden Studie wurde ein hausärztliches Patientenkollektiv aus der Region Magdeburg auf jahreszeitliche Schwankungen des Vitamin D Serumspiegels untersucht. Dabei wurden Gruppen von normgewichtigen Patienten mit Hypertonie und solchen mit Übergewicht, Diabetes mellitus und Hypertonie unterschieden. Die Auswirkungen der saisonal schwankenden Vitamin D Serumspiegel auf die Güte der Diabeteseinstellung und weitere Parameter des Metabolischen Syndroms wurden analysiert. Die Vitamin D Serumspiegel der Probanden wiesen deutliche jahreszeitliche Schwankungen auf. Im Sommer lag der Mittelwert bei 21,62 ng/ml, im Winter bei 12,43 ng/ml, damit war der Vitamin D Spiegel fast halbiert. Bei 91,7% der Gesamtkohorte konnte eine Unterversorgung mit Werten unter 30 ng/ml festgestellt werden. Der Mittelwert der Gesamtkohorte lag bei 16,9 ng/ml, bei der Gruppe ohne Diabetes lag der Mittelwert bei 20,1 ng/ml, bei der Gruppe mit Diabetes bei 14,1 ng/ml. In der Gruppe mit Diabetes wurden signifikant höhere Harnsäurespiegel und niedrigere Calciumspiegel im Vergleich zur Gruppe ohne Diabetes gefunden. Es konnte eine deutliche Korrelation zwischen Vitamin D Serumspiegel und HbA1c Werten nachgewiesen werden, bei niedrigem Vitamin D Serumspiegel lag der HbA1c Wert deutlich höher. Auch der BMI und der Vitamin D Serumspiegel korrelierten negativ miteinander, bei hohem BMI wurden niedrige Vitamin D Serumspiegel gemessen. Somit weisen die Ergebnisse dieser Assoziationsstudie auf einen Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin D-Spiegeln und einer Insulinresistenz hin, ein kausaler Zusammenhang kann mit den vorliegenden Daten jedoch nicht postuliert werden.

Schlüsselwörter

Vitamin D, Diabetes mellitus, HbA1c, metabolisches Syndrom, BMI, saisonale Schwankungen

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Einführung	1
1.1.1 Vitamin D und endogene Synthese.....	1
1.1.2 Ursachen des Vitamin D Mangels.....	3
1.1.3 Physiologische Wirkung von Vitamin D.....	3
1.1.4 Referenzbereiche der Vitamin D Spiegel	4
1.1.5 Vitamin D und Diabetes	4
1.2 Ziele der vorliegenden Arbeit.....	6
2 Material und Methoden	8
2.1 Studiendesign.....	8
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	8
2.3 Erfassung klinischer Parameter.....	9
2.4 Gruppeneinteilung	12
2.5 Statistische Auswertung	13
3 Ergebnisse	14
3.1 Patientenkollektiv.....	14
3.2 Begleit- und Risikofaktoren.....	14
3.2.1 Body-Mass-Index	14
3.2.2 Alter	16
3.2.3 Bauchumfang.....	17
3.2.4 Erkrankungsdauer arterielle Hypertonie/ Diabetes mellitus	18
3.2.5 EKG Rhythmus und korrigierte QT (cQT)-Zeit	20
3.2.6 Fettstoffwechselstörung und Statintherapie	21
3.2.7 Blutdruckmessungen und Ergebnisse.....	22

3.2.8	KHK und Myokardinfarkt	23
3.2.9	Apoplexia cerebri	23
3.2.10	Herzinsuffizienz.....	23
3.2.11	Diabetische Retinopathie	23
3.2.12	Doppleruntersuchung (ABI) und pAVK	23
3.3	Laborparameter	24
3.3.1	HbA1c und Blutzucker	24
3.3.2	Cholesterin, Triglyceride, HDL- und LDL-Cholesterin	26
3.3.3	Harnsäurekonzentration im Serum	27
3.3.4	TSH.....	28
3.3.5	Kreatinin und GFR (MDRD)	30
3.3.6	Kalium.....	31
3.3.7	Calcium.....	31
3.3.8	Mikroalbuminurie.....	32
3.4	Vitamin D.....	32
3.4.1	Verteilung der Messwerte/ Kohortenvergleich.....	32
3.4.2	Vergleich der Vitamin D Serumspiegel bei Patienten mit Diabetes und solchen ohne Diabetes.....	35
3.4.3	Vitamin D und HbA1c.....	37
3.4.4	Vitamin D und Harnsäurespiegel	40
3.4.5	Korrelation Harnsäure-Konzentration und HbA1c.....	41
3.4.6	Korrelation Vitamin D Serumspiegel mit TSH-Werten.....	41
3.4.7	Korrelation Vitamin D und Gewicht	42
3.4.8	Unterschiede in den Vitamin D Serumspiegeln im Sommer versus Winter	44
3.4.9	Einzelbeispiele	46
4	Diskussion.....	50
4.1	Vitamin D Status der Gesamtkohorte	53

4.2	Unterschiede in den Kohorten mit und ohne Diabetes	53
4.3	Saisonale Schwankungen der Gesamtkohorte.....	55
5	Zusammenfassung.....	56
6	Literaturverzeichnis	57
7	Danksagungen.....	62
8	Ehrenerklärung	63
9	Lebenslauf	64
10	Anhang	66
10.1	Korrelation der Messmethoden	66
10.2	Ethikvotum.....	67
10.3	Einwilligungserklärung.....	69
10.4	Prüfplan.....	71
10.5	CRF Bogen.....	74
10.6	Dokumentationsbogen.....	81

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Durchschnittswerte der Langzeitblutdruckmessungen über die Untersuchungszeiträume.....	23
Tabelle 2: Kalium- Mittelwerte der Kohorten in mmol/l.	31
Tabelle 3: Vitamin D Mittelwerte aller Patienten	35
Tabelle 4: Signifikanz der unterschiedlichen Vitamin D Werte der Gesamtpopulation	35

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Messung des Arm- Bein- Indexes.....	10
Abbildung 2: Flussdiagramm zur Gruppeneinteilung.....	13
Abbildung 3: Verteilung des BMI der Kohorte ohne Diabetes.....	14
Abbildung 4: Verteilung des BMI der Patienten mit Diabetes	15
Abbildung 5: Vergleich Körpergewicht in der Gesamtkohorte Sommer versus Winter	15
Abbildung 6: Vergleich jahreszeitliche Gewichtsentwicklung nach Kohorten	16
Abbildung 7: Gewichtsschwankungen zwischen Winter13 und Sommer 14.....	16
Abbildung 8: Altersverteilung der Kohorte in Jahren.....	17
Abbildung 9: Bauchumfangsverteilung nach Geschlecht bei den Patienten	17
Abbildung 10: Bauchumfangsverteilung bei Patienten mit Diabetes und Patienten ohne Diabetes	18
Abbildung 11: Bauchumfang nach Kohorte und Winter/Sommer.....	18
Abbildung 12: Hypertoniedauer in Jahren.....	19
Abbildung 13: Diabetesdauer der Probanden.....	20
Abbildung 14: Korrigierte QT-Zeit nach Gruppen	20
Abbildung 15: Vergleich Gesamtcholesterin der Kohorten	21
Abbildung 16: Vergleich LDL-Cholesterin der Kohorten	22
Abbildung 17: HbA1c- Werte im Gruppenvergleich	24
Abbildung 18: Vergleich HbA1c- Werte bei der Diabetes Kohorte.....	25
Abbildung 19: HbA1c-Verteilung bei der Diabetes Kohorte	25
Abbildung 20: Vergleich HbA1c- Werte in der Gesamtkohorte	26
Abbildung 21: Vergleich Gesamtcholesterin im Winter/ Sommer	27
Abbildung 22: Harnsäure- Werte der Kohorten im Winter 13.....	28
Abbildung 23: Harnsäure- Werte Gesamtkohorte zu den Untersuchungszeitpunkten	28
Abbildung 24: TSH-Werteverteilung zur den unterschiedlichen Jahreszeiten	29
Abbildung 25: Korrelation TSH und HbA1c.....	29
Abbildung 26: Korrelation TSH und BMI	30
Abbildung 27: Vergleich der GFR nach Kohorte und Zeitpunkt	31
Abbildung 28: Calciumwerte der Kohorten zu unterschiedlichen Zeitpunkten	32
Abbildung 29: Vergleich Microalbumintest Sommer13/ Winter 14	32

Abbildung 30: Vitamin D Serumspiegel (Diasorin) in der Gesamtkohorte	33
Abbildung 31: Vitamin D Spiegel (Diasorin) der Gesamtkohorte nach Sommer und Winter	34
Abbildung 32: Vergleich der Vitamin D Serumspiegel (Diasorin) in den Kohorten....	34
Abbildung 33: Vitamin D Spiegel (Diasorin) der Gesamtkohorte	35
Abbildung 34: Vitamin D Serumspiegel (Diasorin) in den Gruppen zu den Messzeitpunkten.....	36
Abbildung 35: Vergleich Vitamin D Spiegel (Diasorin) im Sommer 13.....	36
Abbildung 36: Vitamin D Spiegel (Diasorin) der Gesamtkohorte	37
Abbildung 37: Vitamin D Spiegel (Diasorin) nach Gruppen	37
Abbildung 38: Korrelation HbA1c und Vitamin D Spiegel (Diasorin) Sommer 13	38
Abbildung 39: Korrelation HbA1c-Werte und Vitamin D-Serumspiegel (Diasorin) bei Patienten mit Diabetes im Sommer gesamt.....	38
Abbildung 40: Korrelation HbA1c-Werte und Vitamin D Serumspiegel (Diasorin) bei Patienten mit Diabetes im Winter gesamt.....	38
Abbildung 41: Korrelation HbA1c-Werte mit Vitamin D Serumspiegeln (Diasorin) nach Jahreszeit	39
Abbildung 42: Korrelation HbA1c-Werte und Vitamin D Serumspiegel (Diasorin) Gesamtkohorte	39
Abbildung 43: Korrelation Vitamin D (Diasorin) und Harnsäure- Konzentration.....	40
Abbildung 44: Korrelation Vitamin D (Diasorin) und Harnsäure-Konzentration nach Saison.....	40
Abbildung 45: Korrelation Harnsäurekonzentration und HbA1c Gesamtkohorte	41
Abbildung 46: Korrelation Harnsäure und HbA1c nach Jahreszeit	41
Abbildung 47: Korrelation TSH und Vitamin D.....	42
Abbildung 48: Korrelation von Vitamin D-Serumspiegeln (Diasorin) mit dem Körpergewicht.....	42
Abbildung 49: Korrelation Vitamin D (Diasorin) und Gewicht Winter/Sommer.....	43
Abbildung 50: Korrelation Vitamin D (Diasorin) und Körpergewicht bei Patienten mit und ohne Diabetes	43
Abbildung 51: Delta Vitamin D (Diasorin) und Delta BMI Sommer 13/ Winter 14	44
Abbildung 52: Delta Vitamin D Serumspiegel (Diasorin) der Gesamtkohorte im Vergleich der Werte vom Sommer 13 minus der Werte vom Winter 14	44

Abbildung 53: Delta Vitamin D Spiegel der Patienten mit Diabetes Sommer 13/Winter 14	45
Abbildung 54: Delta Vitamin D Spiegel Patienten ohne Diabetes Sommer 13/ Winter 14	45
Abbildung 55: Beispiel für geringe Vitamin D Schwankungen, Patientin ohne Diabetes	46
Abbildung 56: Beispiel für deutliche jahreszeitliche Vitamin D Schwankungen, Patientin ohne Diabetes	47
Abbildung 57: Beispiel für geringe Vitamin D Schwankungen, Patientin mit Diabetes mellitus	48
Abbildung 58: Beispiel für starke Vitamin D Schwankungen, Patient mit Diabetes ..	49
Abbildung 59: Korrelation der Messmethoden RIA und Diasorin (Einheiten in ng/ml)	66

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
ABI	Ankle-Brachial-Index/ Arm-Bein-Index
AT-1	Angiotensin 1 Rezeptor Antagonist
BMI	Body-Mass-Index
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BZ	Blutzucker
cQT-Zeit	corrigierte QT-Zeit
CYP27A1	Sterol 27-Hydroxylase
CYP2R1	Cytochrom P 27R1 (gehört zur Familie der Cytochrom P 450 Familie)
DPB	Vitamin D-Bindungsprotein
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.
7-DHC	7-Dehydrocholecalciferol
EKG	Elektrokardiogramm
FGF23	Fibroblast Growth Factor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High-Density-Lipoprotein
KHK	Koronare Herzkrankheit
KOF	Körperoberfläche
LDL	Low-Density-Lipoprotein
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease

NYHA	New York Heart Association
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UV	Ultraviolett
UVB	Ultraviolett B

1 Einleitung

Das Thema Vitamin D-Mangel erlebt in letzter Zeit eine Renaissance in der Wissenschaft. War es früher eine gefürchtete Krankheit bei Kindern, mit dem Krankheitsbild der Rachitis, sieht man heute, dass Vitamin D Unterversorgung und Mangelzustände mit vielen Faktoren in Zusammenhang gebracht werden: Pilz et al. sehen einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen [1], andere Forschungen zeigen ein erhöhtes Risiko für Asthma und obere Atemwegserkrankungen [2, 3]. Es wird von Einbußen bei der Kognition gesprochen [4], Rückenschmerzen und Beckenbodenschwäche werden mit Vitamin D Mangel in Zusammenhang gebracht [5, 6]. Gröber et al. berichten über eine erhöhte Mortalität bei erniedrigten Vitamin D Spiegel [7]. Dies sind jedoch jeweils Assoziationsstudien ohne Intervention. Neuere Interventionsstudien untersuchen die Auswirkungen von Vitamin D Supplementierung auf Schmerzen und Lebensqualität bei Pflegeheimbewohnern [8], Senkung der Mortalität bei Krebs [9] und Atemwegserkrankungen [10]. Kürzlich wurden auch Zusammenhänge zwischen Covid-19 Erkrankungen und Vitamin D Gaben untersucht [11-14].

1.1 Einführung

1.1.1 Vitamin D und endogene Synthese

Mitte des 17. Jahrhunderts legte Glisson den Grundstein für die Entdeckung des Vitamin D, indem er die Rachitis erstmals beschrieb [15]. Den britischen Wissenschaftlern Goldblatt und Soames gelang 1923 die Charakterisierung von Vitamin D, als sie rachitische Ratten mit Sonnenlicht heilten [16]. 1928 erhielt Adolf Otto Reinhold Windaus den Nobelpreis für Chemie für seine Untersuchungen zur chemischen Struktur der B-Vitamine und der Gruppe von D-Vitaminen. Er bestätigte seine Hypothese durch die Synthese von Vitamin D, welches unter dem Namen Vigantol® vermarktet wurde [17, 18].

Vitamin D stellt kein eigentliches Vitamin im engeren Sinne dar, da es durch den Körper synthetisiert werden kann. 1,25-Dihydroxy-Vitamin D ($1,25[\text{OH}]_2\text{D}$) oder Calcitriol ist ein klassisches Steroidhormon. Vitamin D und $25(\text{OH})\text{D}$ sind somit eher Pro-Hormone. In der Leber wird Dehydrocholesterol produziert und durch UV-B Licht zu Cholecalciferol (Vitamin D₃) umgewandelt. Diese Vorstufe wird auch zu geringen Teilen mit der Nahrung aufgenommen, zum Beispiel über fetten Fisch, Hühnerei und

Lebertran. Mit der Katalyse von Cholesterin durch das Enzym 7-Dehydrocholesterol Dehydrogenase beginnt der erste Syntheseschritt von Vitamin D in der Leber, es entsteht dabei das kutane Substrat für die Synthese von Cholecalciferol (Vitamin D₃) [19]. Im Stratum spinosum und im Stratum basale der Haut wird 7-Dehydrocholecalciferol (7-DHC) durch UVB Strahlung mit einer Wellenlänge von 290-315 nm in Prävitamin D umgewandelt [20]. Durch die UVB Strahlung (mindestens 18 mJ/cm²) wird eine fotochemisch induzierte 6-Elektronen-konrotatorische elektrozyklische Reaktion ausgelöst, wobei der B-Ring des 7-DHC aufgebrochen und durch thermische Isomerisierung weiter in die inaktive Speicherform überführt wird [21]. Als zweite Möglichkeit kann dem Körper über die Nahrung Vitamin D zugeführt werden, entweder als Supplementation oder durch oben beschriebene Nahrungsmittel, dabei wird Vitamin D über die Chylomikronen abgegeben, nachdem es zuvor im Dünndarm resorbiert wurde. Mit Hilfe des Vitamin D-Bindungsproteins (DBP) wird das biologisch inaktive Vitamin D über das Plasma zu den Hepatozyten transportiert [22]. Vitamin D-Bindungsproteine sind Polypeptide (α -Globuline), die als Transportproteine und Kurzzeitspeicher für Vitamin D fungieren. Das Fettgewebe ist der Langzeitspeicher von Vitamin D [23]. Danach folgen zwei Hydroxylierungen: die erste Hydroxylierung erfolgt in den Hepatozyten der Leber mithilfe des Enzyms 25-Hydroxylase (CYP27A1, CYP2R1), es wird Vitamin D zu Calcidiol hydroxyliert [24]. Dieses Calcidiol ist die vorherrschende Speicherform im Körper, mehr als 80% sind an das Vitamin D bindende Protein gebunden, nur 0,03% liegen in freier Form vor [25], der Rest ist an Albumin gebunden. Die Halbwertszeit von Calcidiol/ 25(OH)D₃ beträgt ca. 2-3 Wochen, die Halbwertszeit von 25(OH)D₂ ist kürzer durch eine verminderte Affinität an das Vitamin D-bindende Protein [26]. Die zweite Hydroxylierung erfolgt durch 25(OH)D-1 α -Hydroxylase in der Niere und anderen extrarenalen Zellen, wodurch endgültig Calcitriol produziert wird. Calcitriol hat eine Halbwertszeit von 4-8 Stunden. Die Enzyminduktion der 25(OH)D-1 α -Hydroxylase erfolgt durch Parathormon oder eine Hypophosphatämie, Calcium, Fibroblast Growth Factor (FGF23) und Calcitriol hemmen das Enzym [25, 26]. Vitamin D reguliert den Calcium- und Phosphatstoffwechsel und somit auch den Knochenmetabolismus, außerdem wurden auch immunmodulatorische Effekte und Antitumor Effekte nachgewiesen. In der Diskussion sind auch Einflüsse auf das Herz-Kreislaufsystem und die Insulinresistenz [25, 27].

1.1.2 Ursachen des Vitamin D Mangels

Verminderte Vitamin D Serumspiegel haben im Wesentlichen drei Ursachen: Vitamin D Mangel, Vitamin D Verluste und Störungen der Hydroxylierung. Die häufigste Ursache für einen Vitamin D Mangel ist die verminderte Sonnenexposition der Haut. Dabei sind sowohl der Gebrauch von Sonnenschutzcremes oder das Bedecken der Haut mit Textilien, verbunden mit der Angst vor Hautkrebs, der verminderte Aufenthalt im Freien und der Melaninschutz der Haut verantwortlich. Hinzu kommen noch die natürlichen saisonalen Schwankungen und die unterschiedlichen Breitengrade und Höhenmeter, die die Sonnenstrahlung beeinflussen. Dadurch macht sich die Bevölkerung vermehrt abhängig von der oralen Aufnahme von Vitamin D. Aber auch die Aufnahme ist vermindert durch Fastfood oder Vegetarismus. Deshalb werden in manchen Ländern bestimmte Lebensmittel (Molkereiprodukte, Cerealien, Brot) mit Vitamin D angereichert [8, 25]. Mit zunehmendem Alter nimmt die Vitamin D Produktion in der Haut ab [8, 28, 29] und auch Malabsorption führen zu einem Vitamin D Mangel. Vitamin D Verluste haben ihre Ursache in erhöhtem Abbau z.B. durch bestimmte Medikamente, beeinträchtigtem enterohepatischem Kreislauf und das nephrotische Syndrom (durch Verlust der Transportproteine). Störungen in der Hydroxylierung haben ihre Ursache in Hepatopathien, Mutationen der Hydroxylasen und Hypoparathyreoidismus.

1.1.3 Physiologische Wirkung von Vitamin D

Die Wirkungen von Vitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) werden über die Bindung an den Vitamin D Rezeptor vermittelt. Die Affinität des Vitamin D Rezeptors gegenüber Vitamin D $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ist 1000-mal höher als gegenüber anderen Vitamin-D-Metaboliten [25]. Der Vitamin D Rezeptor wird in zahlreichen Geweben exprimiert, so unter anderem im Dünndarm, in den Osteoblasten und in den Nebenschilddrüsen. Aber auch bei Geweben, die nicht am Mineralstoffwechsel beteiligt sind wurden Vitamin D Rezeptoren gefunden: Mammacarcinomzellen, Prostatacarcinomzellen und Keratinozyten [25].

Insgesamt sorgt Vitamin D_3 für die Homöostase des Calcium- und Phosphatstoffwechsels. Physiologische Vitamin D Spiegel sorgen für eine Zunahme der Knochendichte und Knochenmasse durch erhöhte intestinale Aufnahme von Calcium und Synthese der Calciumtransporter, erhöhte Aufnahme von Phosphor im Darm, erhöhte renale Resorption von Calcium und Phosphor, Induktion der Differenzierung

reifer Osteoblasten und deren Vorläufer und Stimulation der Knochenresorption [26, 30, 31]. Aber es gibt auch extraossäre Wirkungen von Vitamin D, so zum Beispiel immunmodulatorische Wirkungen: Induktion der Monozytendifferenzierung zu Makrophagen, erhöhte Phagozytoserate, erhöhte Produktion von lysosomalen Enzymen, verminderte Interleukin-2-Produktion, erhöhte Interleukin-10-Produktion [32]. Außerdem werden noch Antitumoreffekte beschrieben durch Induktion der Zelldifferenzierung und erhöhte Apoptose neoplastischer Zellen. Nicht zuletzt gibt es auch Effekte auf das Herz-Kreislauf-System durch Verringerung der Plasma-Renin-Aktivität und der Angiotensin II Spiegel [26].

1.1.4 Referenzbereiche der Vitamin D Spiegel

Der „normale“ Vitamin D Spiegel ist seit Jahren Gegenstand kontroverser Diskussionen. Während Hollick 2009 einen Vitamin D Spiegel über 30 ng/ml als Normalwert fordert [33], sagt die deutsche Gesellschaft für Ernährung 2012, dass der optimale Vitamin D Spiegel bei über 20 ng/ml liegen soll [34]. 2016 wurden schließlich internationale Konsensus-Richtlinien herausgegeben [35], diese sehen einen optimalen Vitamin D Spiegel bei >50 nmol/l (>20 ng/ml). Das Robert-Koch-Institut empfiehlt 2019 mindestens einen Vitamin D Spiegel von 20 bis <30ng/ml für eine ausreichende Knochengesundheit und betont, dass Werte zwischen 30 und <50 ng/ml ausreichend für die Knochengesundheit seien und kein Zusatznutzen für die Gesundheit gefunden wurde (www.rki.de).

Um dennoch den optimalen Vitamin D Spiegel zu ermitteln, wurden physiologische Messgrößen ermittelt, so beobachtet man zum Beispiel den Anstieg des Parathormonspiegels bei einem Vitamin D Spiegel unter 29 ng/ml [21]. Andere Studien untersuchten die Kalziumaufnahme aus dem Darm und fanden heraus, dass ab einem Vitamin D Spiegel über 86 nmol/l die Calciumaufnahme um 65% höher liegt [36].

1.1.5 Vitamin D und Diabetes

Um für eine bestimmte Population Klarheit zu den Effekten von Vitamin D Spiegel und der Güte einer Blutzuckereinstellung zu erhalten, wurde die vorliegende Studie angelegt. Dabei unterscheiden wir in normgewichtige Patienten mit Hypertonie und übergewichtige Patienten mit Diabetes und Hypertonie. Die Korrelation von Vitamin D Spiegel mit der Blutdruckregulation wurde in einer separaten Arbeit von Frau Beata Kutz abgehandelt.

Der Diabetes mellitus ist eine wachsende Volkskrankheit in der Welt. Betrug 1997 die Zahl der Menschen mit Diabetes noch 124 Millionen, so fand man 2010 weltweit 221 Millionen Menschen mit Diabetes. Für das Jahr 2019 wurden weltweit von der Internationalen Diabetes Federation 463 Millionen Diabetiker, für das Jahr 2030 578 Millionen und für 2045 sogar 700 Millionen Diabetiker geschätzt [37]. In Deutschland gab es 2020 mindestens 6,9 Millionen Menschen mit Diabetes mellitus [38]. In Ostdeutschland ist die Prävalenz sogar deutlich höher als in Westdeutschland, so findet sich in Sachsen-Anhalt eine Prävalenz von über 16% und in Hamburg eine Prävalenz von 7-9% (Männer versus Frauen) [39]. Dabei sind 97% der Patienten mit Diabetes dem Typ 2 Diabetes zuzurechnen. Studien zeigen, dass die Gesundheitskosten für Menschen mit Diabetes fünfmal so hoch liegen wie für Menschen ohne Diabetes.

In der KoDiM Studie konnte für Deutschland erstmals festgestellt werden, dass im Jahr 2001 die direkten Diabetes-Exzess-Kosten für die Gesamtzahl der Patienten mit Diabetes bei 14,6 Milliarden Euro lagen, für den einzelnen Patienten mit Diabetes etwa bei 2500 Euro/Jahr. Dabei entfallen aber nur ein Fünftel der Kosten auf die Behandlung des Diabetes (22%), vier Fünftel der Kosten werden zur Behandlung der Folgeerkrankungen ausgegeben [40]. In der KORA Studie wurden für Menschen mit Diabetes 1,8 fach höhere Kosten für das Jahr 2011 ermittelt als für Menschen ohne Diabetes [41]. Kähm et al. fanden die höchsten Kosten pro Quartal für die Behandlung der Folgeerkrankungen des Diabetes, so zum Beispiel Niereninsuffizienz im Endstadium mit 22.691€ oder Herzinsuffizienz mit 3.912€ [42].

Folgekrankheiten wie Makroangiopathie mit Myokardinfarkt, cerebraler Insult, periphere arterielle Verschlusskrankheit treten seltener oder verzögert auf, vor allem durch normnahe postprandiale Blutzuckereinstellung (STOPNIDDM, MERIA, IMT-Studie) [43-46]. Mikroangiopathische Veränderungen wie Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie hängen von einem individuellen Risikoprofil ab (z.B. genetische Einflüsse, Komorbiditäten), jedoch auch von der Güte der glykämischen Stoffwechseleinstellung (präprandiale Werte) [47]. Bis zu 40 % aller Patienten mit Diabetes entwickeln eine fortschreitende Nierenerkrankung mit einem Inzidenzgipfel nach 15 Jahren (KoDiM). Parameter für die Voraussage einer progressiven Nephropathie sind Bluthochdruck, Mikroalbuminurie (> 30 mg/ Tag) und schlechte BZ-

Einstellung [48]. Andererseits haben schätzungsweise ca. 50% aller Dialysepatienten eine diabetische Nephropathie als Grunderkrankung. Die 5-Jahres Überlebensrate von Dialysepatienten bei Diabetischer Nephropathie ist mit 30 % sehr gering, dem gegenüber steht der hohe Kostenfaktor einer Nierenersatztherapie, wie oben beschrieben.

Bis heute ist die Pathogenese der Diabetischen Nephropathie nur teilweise verstanden. Genetische, metabolische und andere Störfaktoren führen zu einer progressiven Organfibrose. Eine familiäre Disposition wurde in einigen Studien nachgewiesen, dank fortschrittlicher Technologien und neuer analytischer Ansätze konnten ursächliche Gene gefunden werden [49, 50]. Bezüglich der Progression ist der Blutdruck ein entscheidender Faktor.

Die Standardtherapie der Diabetischen Nephropathie beschränkt sich derzeit auf die normnahe Einstellung des Blutzuckers und die optimale Einstellung des Blutdrucks, vorzugsweise mit ACE-Hemmern oder AT-1-Blockern. Eine gezielte Therapie der Progression der diabetischen Nephropathie ist derzeit nicht verfügbar, in die Nationale Versorgungsleitlinie ist vor kurzem die Gabe von Gliflozinen aufgenommen worden (www.leitlinien.de/diabetes).

In der Studie soll der Einfluss der natürlichen, jahreszeitlichen Schwankungen des Vitamin D auf die Blutzuckereinstellung des Diabetes mellitus, die Proteinurie und metabolische Faktoren untersucht werden. Dabei wurden normgewichtige Patienten ohne Diabetes und übergewichtige hypertone Patienten mit Diabetes im Sommer und Winter untersucht, weil angenommen wird, dass der Vitamin D Spiegel durch die Sonneneinstrahlung im Sommer höher als im Winter ist.

1.2 Ziele der vorliegenden Arbeit

Wir stellten die Hypothese auf, dass es durch die jahreszeitlich schwankenden Sonneneinstrahlungen zu deutlichen Schwankungen in der Vitamin D Synthese und Versorgung in der Region Magdeburg kommt. Unterschiede in der Versorgung mit Vitamin D wurden mittels Vitamin D Spiegelbestimmungen von Patienten mit Diabetes und Hypertonie sowie von Patienten mit Hypertonie aber ohne Diabetes durchgeführt. Mit dem Ziel, die saisonalen Schwankungen des Vitamin D Spiegels nachzuweisen, erfolgten die Messungen. Die Zahl der Patienten mit niedrigen Vitamin D Spiegeln

unterhalb der Empfehlungen nach internationalem Konsens wurden ermittelt und Vergleiche zu anderen Kohorten aus Deutschland durchgeführt. Desweiteren wurden Laborparameter erhoben, die einen Hinweis auf die Güte der Blutzuckereinstellung geben und Parameter des Metabolischen Syndrom erfassen. Durch korrelative Analysen sollte herausgearbeitet werden, ob sich hierbei signifikante Korrelationen mit den saisonalen Schwankungen der systemischen Vitamin D Spiegel ergeben (Blutzucker, HbA1c, Harnsäure, TSH Spiegel).

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Ethikkommission der Universitätsklinik Magdeburg hat das Studiendesign geprüft und freigegeben. Für die Rekrutierung der Studienteilnehmer an der prospektiven Beobachtungsstudie wurden Patienten mit arterieller Hypertonie zwischen Januar 2013 und September 2013 angesprochen. Alle teilnehmenden Patienten haben eine schriftliche Einwilligungserklärung abgegeben, nachdem sie über Modalitäten und Ziele der Studie aufgeklärt wurden (Einwilligungserklärung siehe Anhang A). Die Studienteilnehmer waren Patienten der allgemeinmedizinischen Praxis Beata Kutz in Barleben und der Hausärztlichen Gemeinschaftspraxis Dr. Ulrike Thurau/Ulrike Grotjohann in Haldensleben. An der Studie nahmen insgesamt 101 Patienten teil. Wir begannen mit zunächst 51 Patienten im Winter 2013 (je 26 Patienten mit Diabetes und 25 Patienten ohne Diabetes) und rekrutierten im Sommer noch einmal 50 Patienten dazu (26 Patienten mit Diabetes und 24 Patienten ohne Diabetes).

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien zielten auf Patienten mit arteriellem Hypertonus im Alter von 45 bis 65 Jahren ab. Dabei wurden zwei Gruppen gebildet: eine normalgewichtige Gruppe ohne Diabetes mellitus und eine übergewichtige Gruppe mit Diabetes mellitus. Der arterielle Hypertonus wurde durch wiederholte hypertone Werte in der Praxis und immer durch eine Langzeitblutdruckmessung mit Gesamtwerten über 130/80 mmHg bestätigt. Der Diabetes mellitus wurde durch erhöhte Nüchtern-Blutzuckerwerte (>120 mg/dl) und/ oder erhöhte postprandiale Werte (>200 mg/dl) und/ oder ein HbA1c Wert über 6,5% detektiert. Bei gering erhöhten Werten wurde ein oraler Glukosetoleranztest mit 75g Glukose durchgeführt. Dabei erhielt der nüchterne Patient am Morgen des Untersuchungstages 75g Glukose (Traubenzucker). An 3 Tagen vorher sollte sich der Patient normal ernähren ohne massive Glukoseaufnahme und ohne verminderte Kohlenhydratzufuhr. Es wird zu den Zeitpunkten 0 (Nüchternwert) und Zeitpunkt 1 (2 Stunden nach Glukosezufuhr) eine kapilläre Blutentnahme beim Patienten durchgeführt. Der Patient muss zwischen beiden Zeitpunkten körperliche Ruhe einhalten, damit BZ-Schwankungen durch Muskelarbeit vermieden wird. Dabei werden folgende Referenzwerte zugrunde gelegt: Nüchternblutzucker unter 100 mg/dl Normalbefund, zwischen 100 und 125 mg/dl abnorme Glukosetoleranz und Werte über 125 mg/dl manifester Diabetes. Die Referenzbereiche für den 2-Stunden

Blutzuckerwert sind: Werte unter 140 mg/ dl Normalbefund, Werte zwischen 140 und 199 mg/dl abnorme Glukosetoleranz und Werte ab 200 mg/dl manifester Diabetes mellitus [51]. Wir haben in unserer Studie nur Patienten mit manifestem Diabetes mellitus aufgenommen.

Weitere Einschlusskriterien waren in der Gruppe ohne Diabetes ein BMI unter 27 kg/m². In der Gruppe mit Diabetes galten folgende Einschlusskriterien: Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 und BMI über 32 kg/m².

Ausschlusskriterien für beide Gruppen waren das Vorliegen einer Schwangerschaft zu Beginn oder im Verlauf der Studie, Diagnose einer konsumierenden Erkrankung, Alkohol und/oder Drogenabhängigkeit, mehr als 4 Antihypertonika in der Vormedikation und Insulintherapie. Außerdem wurden Patienten mit regelmäßigen Solariumsbesuchen, Patienten mit regelmäßiger Einnahme von Vitamin D und/oder Schlaftabletten ausgeschlossen. Zudem war die gleichzeitige Teilnahme an anderen Studien ein Ausschlusskriterium und ein Serum-Kaliumspiegel, der nicht im Normbereich war. Die Patienten wurden zum Vorliegen von folgenden Erkrankungen befragt: Koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Angina pectoris, aortokoronarer Bypass, koronarer Stent, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Apoplexia cerebri, diabetische Retinopathie und Vorhandensein von Herzinsuffizienz. Bei der Herzinsuffizienz wurden Fragen nach Luftnot bei Belastung im Sinne von NYHA Graden gestellt. Dabei wurde gefragt, ob Luftnot bei schwerer körperlicher Belastung auftritt (NYHA Grad 1) oder beim Treppensteigen in die zweite Etage (NYHA Grad 2) oder Luftnot bei leichter körperlicher Belastung (Hausarbeit/ spazieren gehen) (NYHA Grad 3) oder Luftnot in Ruhe, beim Sitzen oder Liegen (NYHA Grad 4).

2.3 Erfassung klinischer Parameter

Jeder Studienteilnehmer wurde interviewt und klinisch untersucht. Bei der Eingangsuntersuchung wurden Größe, Gewicht und Bauchumfang (am Nabel) metrisch erfasst, Alter und Geschlecht nominal bestimmt. Apparative Diagnostik erfolgte durch einmalige Messung des Arm-Bein-Indexes, EKG am Aufnahmetag und zu jedem Messzeitpunkt eine 24-Stunden-Blutdruckmessung.

Bei der Messung des Arm-Bein-Indexes wurde der Patient zunächst 5-10 min auf die Liege gelegt, damit situative und/oder orthostatische Schwankungen des Blutdrucks ausgeschlossen werden konnten. Dann wurde der systolische Blutdruck an beiden Armen gemessen und gemittelt und an beiden Beinen jeweils der Dopplerdruck an der Arteria dorsalis pedis und Arteria tibialis posterior gemessen. Aus dem systolischen Blutdruck am Arm und aus den niedrigeren Werten der Beine wurde der Quotient berechnet, für jede Seite getrennt (siehe Abbildung 1). Bei der Auswertung ist ein Wert über 0,9 als Normbefund anzusehen, $\leq 0,9$ ist ein Hinweis auf eine pAVK. Werte über 1,3 deuten auf Morbus Mönckeberg, die Mediasklerose der peripheren Arterien. Die Messung wurde mit einem Taschendoppler (HUNTLEIGH unidirektionaler Handdoppler D 900 und EDAN vascular ultrasonic pocket doppler Sonotrax, 8 MHz) durchgeführt.

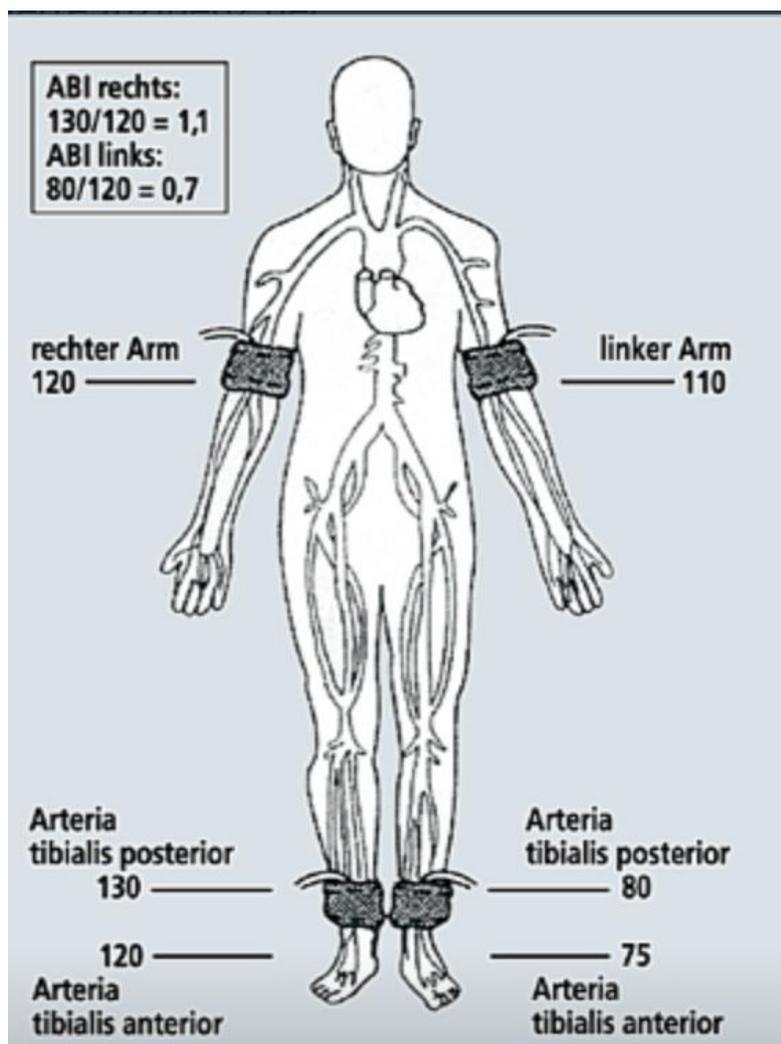


Abbildung 1: Messung des Arm- Bein- Indexes

Das EKG wurde als 12-Kanal EKG geschrieben mit einer Papiergeschwindigkeit von 25mm/s, dabei wurde ein Bosch 506 D Cardio und ein Nihon Kohden Cardiofax GEM ECG-9022K verwendet. Die Analyse beschränkte sich auf die Bestimmung des Rhythmus (Vorhofflimmern oder Sinusrhythmus) und die Bestimmung der Herzfrequenz- korrigierten QT-Zeit. Als Normwerte gelten dabei 450 ms für Männer und 460 ms für Frauen [52]. Andere Aspekte wie Lagetyp, Herzfrequenz, Blockbilder oder Hypertrophiezeichen wurden nicht ausgewertet. Die Langzeit-Blutdruckmessung wurde mit den Geräten Mobil-O-Graph NG und bosco TM 2430 PC2 durchgeführt. Dabei wurde zunächst der Oberarmumfang des Patienten gemessen, um die optimale Manschettengröße zu bestimmen (24-32 cm Größe M und 32-38 Größe L). Dann wurde der Patient in das Gerät eingewiesen. Die Messungen erfolgten tagsüber alle 15 Minuten und nachts alle 30 Minuten. Dabei sollte der Patient ein Ereignisprotokoll führen. Bei der Auswertung galten laut aktueller Hypertonie Leitlinie [53] folgende Grenzwerte für den Normbereich: tagsüber <130/80, gesamt <135/85, nachts <120/70.

Alle Angaben und Messwerte wurden in einem zentralen Dokumentationsbogen (Masterdatei) eingetragen (siehe Anhang).

Folgende Labordiagnostik wurde durchgeführt: Urinuntersuchung auf Protein und Mikroalbumin (Urinstreifentest Combur 6 und Micraltest, beide von Roche Diagnostics). Dabei wurde durch den Streifentest ein pathologischer Urinbefund ausgeschlossen (semiquantitativ) und nachfolgend die Mikroalbuminmenge im Urin per Streifentest bestimmt. Bei pathologischen Urinproben erfolgte eine zeitnahe Wiederholungsmessung.

Die Blutentnahme wurde beim nüchternen Patienten durchgeführt. Folgende Laborparameter wurden bestimmt: Calcium, Kalium, TSH, Blutzucker, HbA1c, Cholesterin, Triglyceride, HDL, LDL, Harnsäure, Kreatinin. Aus dem Kreatininwert wurde mit Hilfe der MDRD-Formel $[GFR(\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2) = 186 \cdot (\text{Serumkreatinin})^{-1,154} \cdot (\text{Alter})^{-0,203} \cdot 0,742$ (bei Frauen)] die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) berechnet. Diese Werte wurden in dem Labor Prof. Schenk / Dr. Ansorge & Kollegen GbR und der Ärztlichen Apparategemeinschaft Salzgitter/Magdeburg bestimmt. Beim Interview prüften wir die Ein- und

Ausschlusskriterien, fragten wie lange der arterielle Hypertonus und/oder Diabetes besteht und ob eine Statineinnahme erfolgt. Das Vorliegen einer Herzinsuffizienz wurde per Interview erfragt, wie auf Seite 9 beschrieben: NYHA Stadium I: keine Einschränkungen der körperlichen Aktivität, NYHA Stadium II: Luftnot bei schwerer körperlicher Anstrengung wie Treppensteigen oder Bergsteigen, NYHA Stadium III: Luftnot bei leichter körperlicher Anstrengung, in Ruhe beschwerdefrei, NYHA Stadium IV: Beschwerden in Ruhe [54]. Die Folgeerkrankungen Nephropathie und Retinopathie wurden nominal erfasst. Es wurde nach Begleiterkrankungen gefragt (Vorliegen einer KHK, pAVK, Zustand nach Myokardinfarkt und/oder Zustand nach Apoplexie), eine ausführliche Medikamentenanamnese erhoben und ein Medikamentenplan erstellt. Zur Messung des Vitamin D Spiegels im Serum wurden zwei verschiedenartige ELISAS der Firmen Diasorin (CLIA Firma Diasorin, Einheit ng/ml, LIAISON XL, untere Nachweisgrenze 4 ng/ml, Messbereich 4-150 ng/ml) und RIAIDS (RIA Firma Immundiagnostics, Einheit ng/ml, Handassay, Messung mit Gamma- Master, untere Nachweisgrenze 0 ng/ml, Messbereich 0-160 ng/ml) eingesetzt. Diese Messungen wurden im Institut für Klinische Chemie der Universitätsklinik Magdeburg durchgeführt.

2.4 Gruppeneinteilung

Die Patienten wurden in 2 Gruppen eingeteilt: Patienten mit Diabetes und Patienten ohne Diabetes. Dabei gab es den Rekrutierungszeitpunkt Winter 2013 und Sommer 2013. Jede Gruppe wurde zu jeweils 3 Zeitpunkten untersucht (siehe Flussdiagramm). Für die Erfassung aller Untersuchungsergebnisse wurde ein Dokumentationsbogen erstellt (siehe Anhang B). In der Gruppe mit Diabetes waren 52 Patienten, in der Gruppe ohne Diabetes waren 49 Patienten. Das Geschlecht wurde erfasst, aber nicht bei der Gruppeneinteilung berücksichtigt.

Gruppeneinteilung:

Gruppe 1: Patienten mit Diabetes, BMI>32

Gruppe 2: Patienten ohne Diabetes, BMI<27

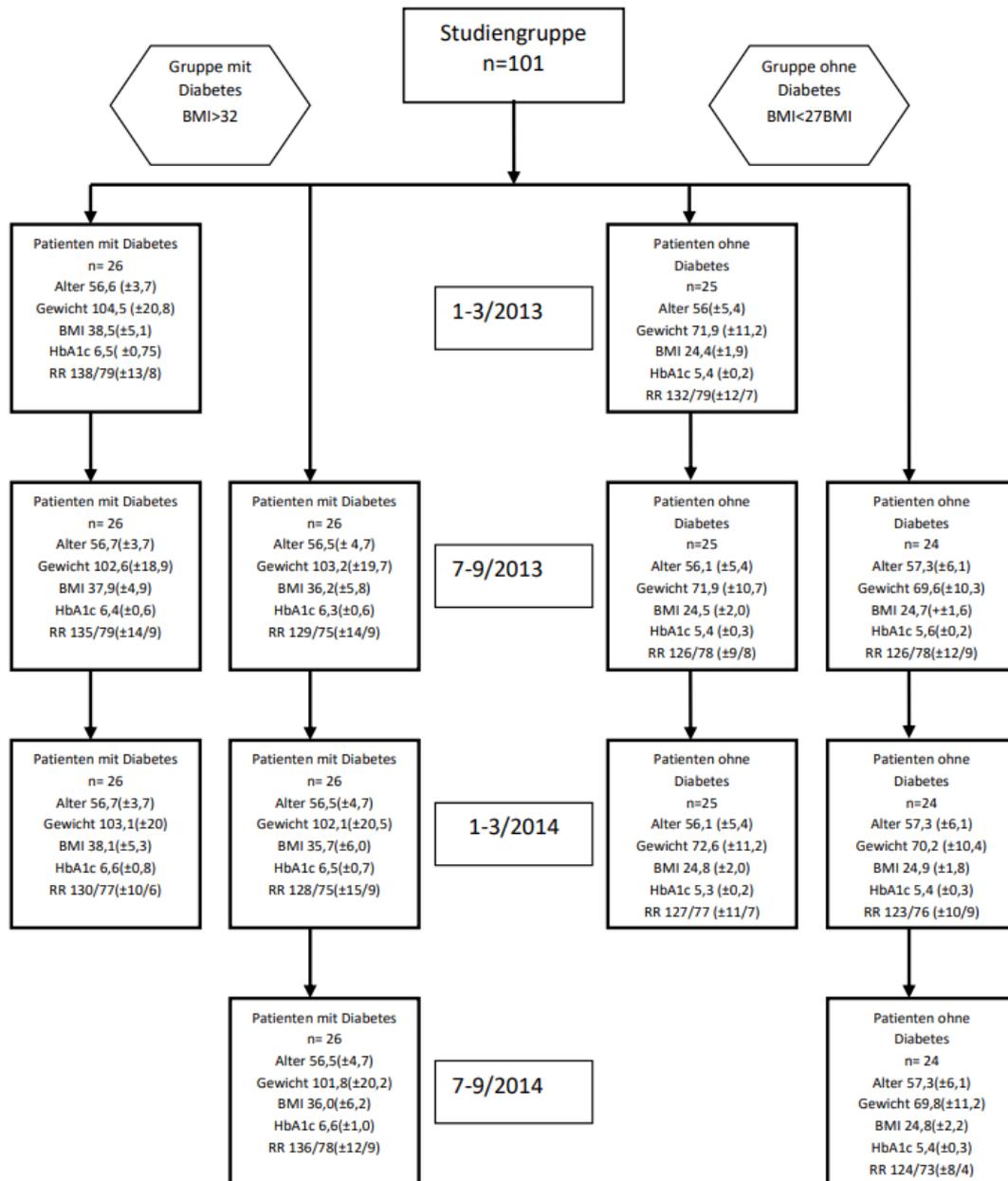


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Gruppeneinteilung

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit verschiedenen Methoden. Zur Anwendung kamen der T-Test und der U-Test, sowie der Chi-Quadrat Test. Die jeweilige statistische Auswertung ist bei den Ergebnissen angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Wir haben Patienten der Gemeinschaftspraxis Dr. Thureau/U. Grotjohann in Haldensleben und Patienten der Praxis B. Kutz in Barleben untersucht. Die Gesamtkohorte umfasste 101 Patienten. Die Gruppe teilte sich in 52 Patienten mit Diabetes und 49 Patienten ohne Diabetes ein. In der Gruppe mit Diabetes waren 35 weibliche Probanden (67,3%) und 17 männliche (32,7%). Bei der Gruppe ohne Diabetes waren es 29 weibliche Probanden (59,2%) und 20 männliche (40,8%).

3.2 Begleit- und Risikofaktoren

3.2.1 Body-Mass-Index

Die untersuchte Kohorte war durch den BMI vordefiniert. Die Größe der Patienten betrug im Mittel 1,68m ($\pm 0,10$ m), die Gruppe mit Diabetes hatte eine mittlere Größe von 1,66m ($\pm 0,10$ m) und ein mittleres Gewicht von 102,6kg ($\pm 19,5$ kg), die Gruppe ohne Diabetes eine mittlere Größe von 1,69 m ($\pm 0,09$ m) und das mittlere Gewicht 70,8 kg ($\pm 10,68$ kg). Der BMI lag bei den Patienten mit Diabetes bei 37,05, der Median bei 35,15.

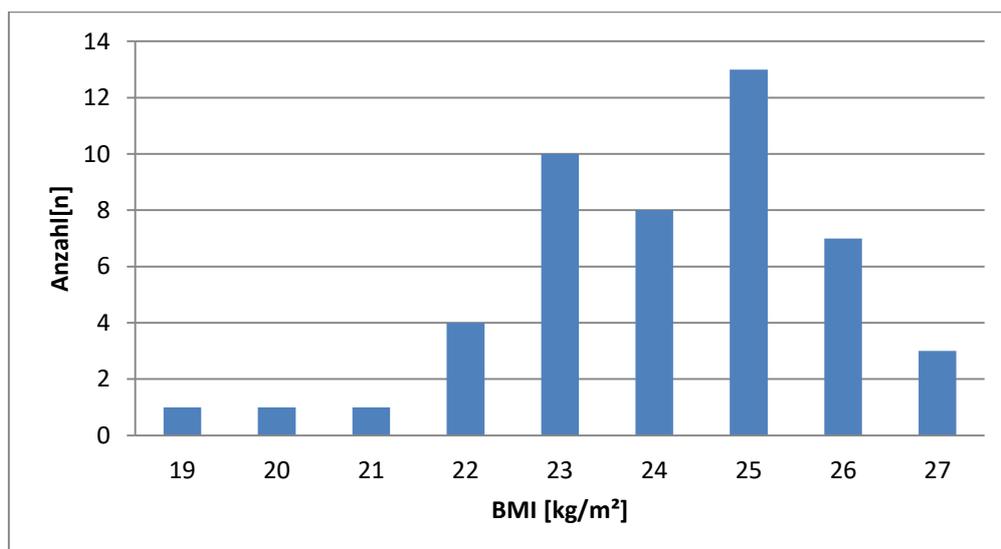


Abbildung 3: Verteilung des BMI der Kohorte ohne Diabetes

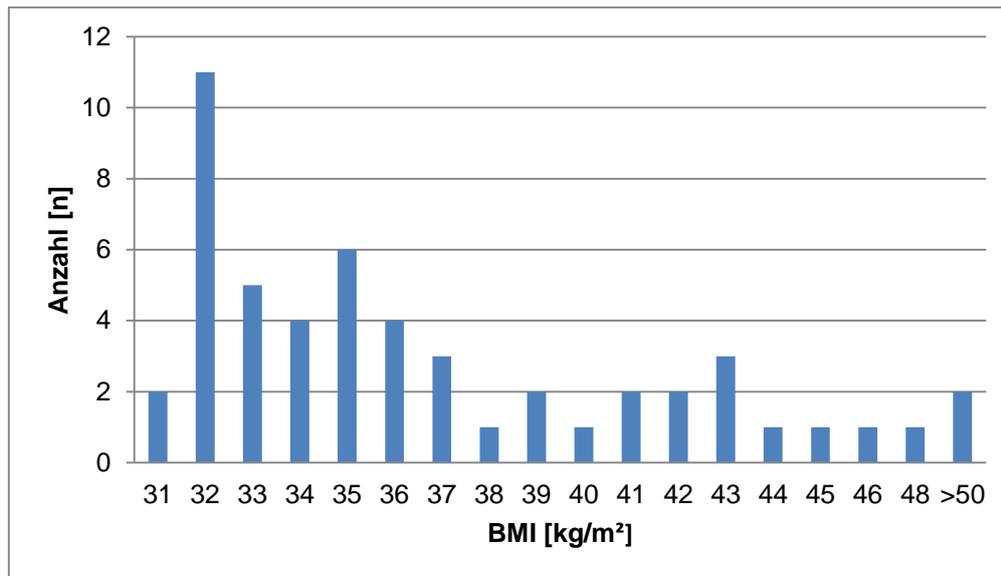


Abbildung 4: Verteilung des BMI der Patienten mit Diabetes

Außerdem wies das Gewicht Schwankungen im Winter und im Sommer auf (s. Abbildung 5). Im Mittel hatten die Patienten ein Gewicht im Winter von 87,8 kg (+/- 22,9 kg), im Sommer von 86,9 kg (+/- 22,5 kg). Der Gewichtsunterschied zwischen den Gruppen im Sommer versus Winter war nicht signifikant ($p=0,6$, T-Test).

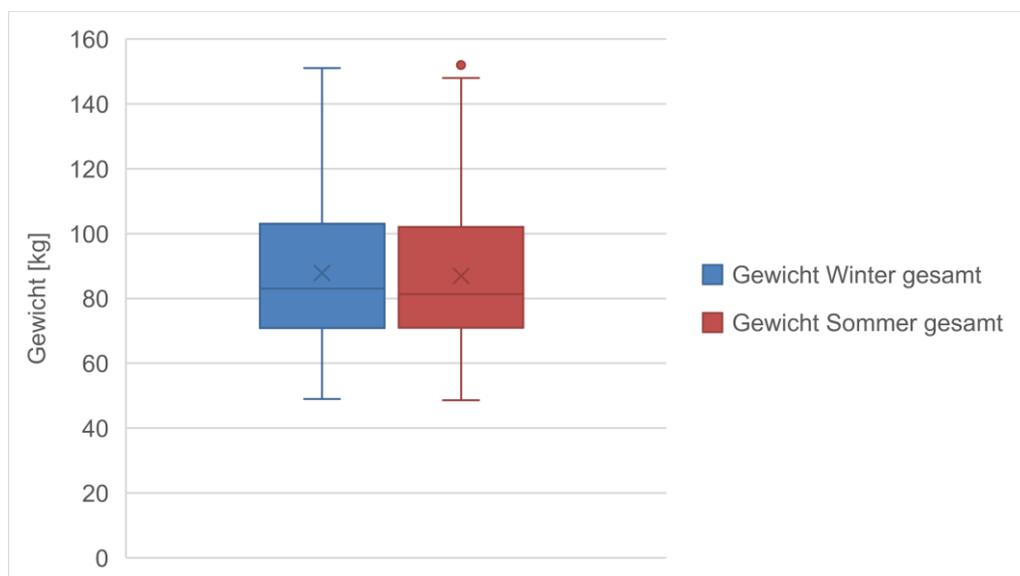


Abbildung 5: Vergleich Körpergewicht in der Gesamtkohorte Sommer versus Winter

Vergleicht man die Gewichtsabnahme oder –zunahme vom Sommer 13 zum Winter 14 bei den Probanden, so erwartet man eine Gewichtsabnahme vom Winter zum Sommer und umgekehrt. In der Gruppe mit Diabetes haben 6 Probanden abgenommen, 2 haben ihr Gewicht gehalten und 11 Probanden haben (gering) zugenommen (s. Abbildung 6 und Abbildung 7).

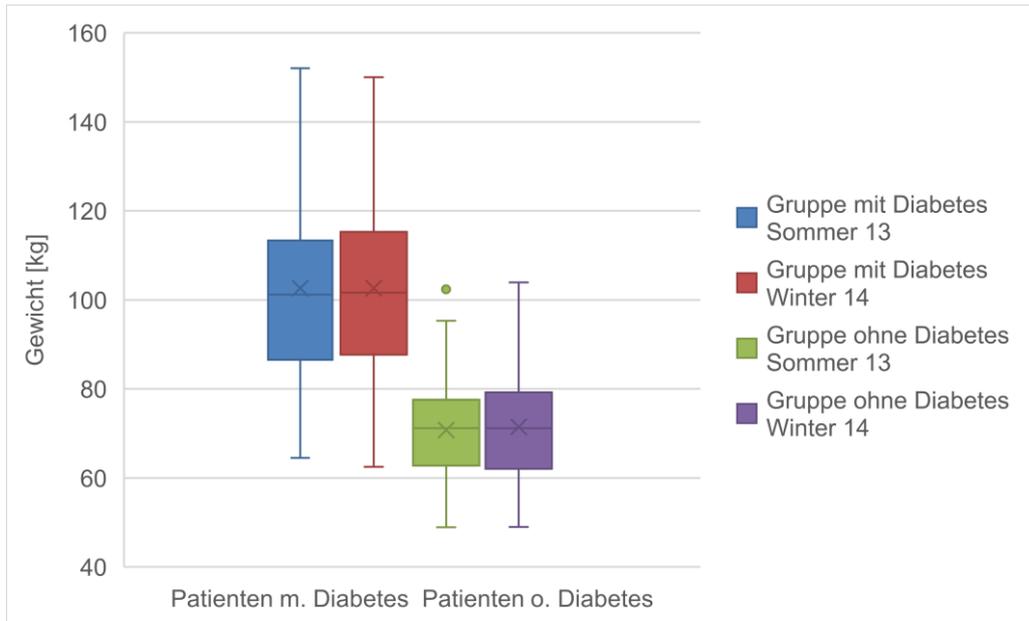


Abbildung 6: Vergleich jahreszeitliche Gewichtsentwicklung nach Kohorten

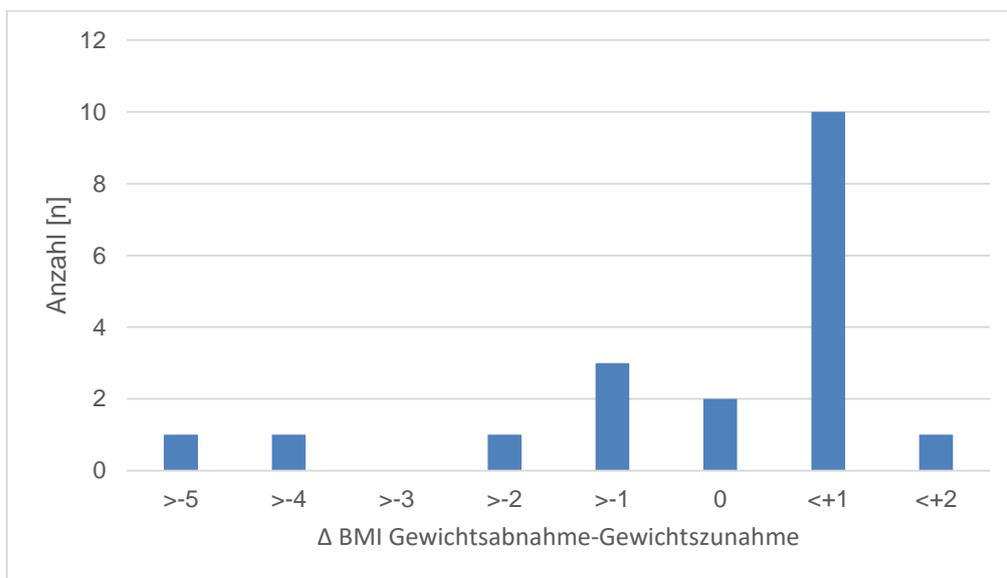


Abbildung 7: Gewichtsschwankungen zwischen Winter13 und Sommer 14

3.2.2 Alter

Durch die Einschlusskriterien lag das Alter beider Gruppen zwischen 45 und 65 Jahren (s. Abbildung 8). Dabei war das mittlere Alter der Patienten mit Diabetes bei 56,6 (Median 57) und bei den Patienten ohne Diabetes bei 56,7 Jahren (Median 58).

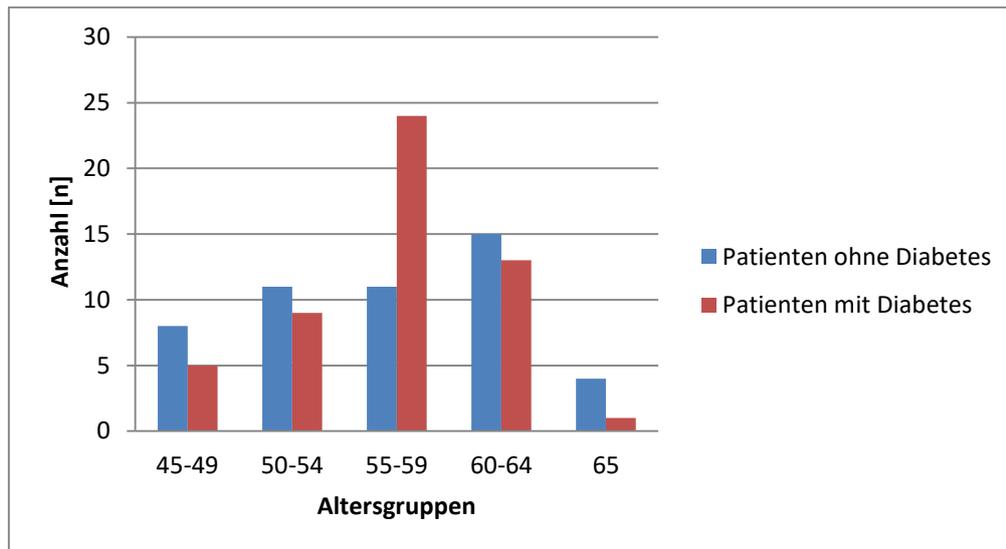


Abbildung 8: Altersverteilung der Kohorte in Jahren

3.2.3 Bauchumfang

Der Bauchumfang wurde bei beiden Patientenkollektiven erfasst und ergab erwartungsgemäß signifikante Unterschiede (s. Abbildung 9). Die Gruppe mit Diabetes hatte einen durchschnittlichen Bauchumfang von 116 cm, ($\pm 13,03$ cm). Die Gruppe ohne Diabetes hatte einen Bauchumfang von 89 cm, ($\pm 8,56$ cm).

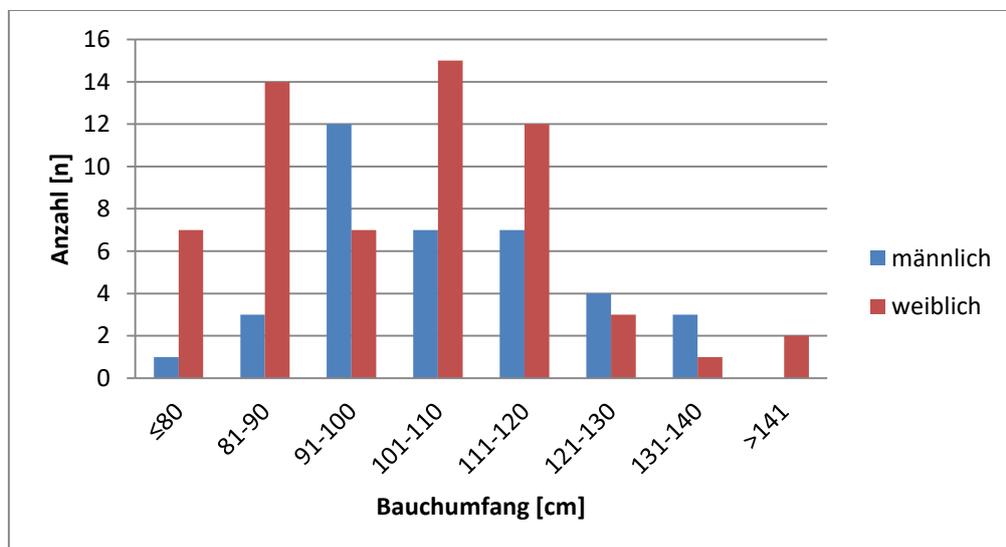


Abbildung 9: Bauchumfangverteilung nach Geschlecht bei den Patienten

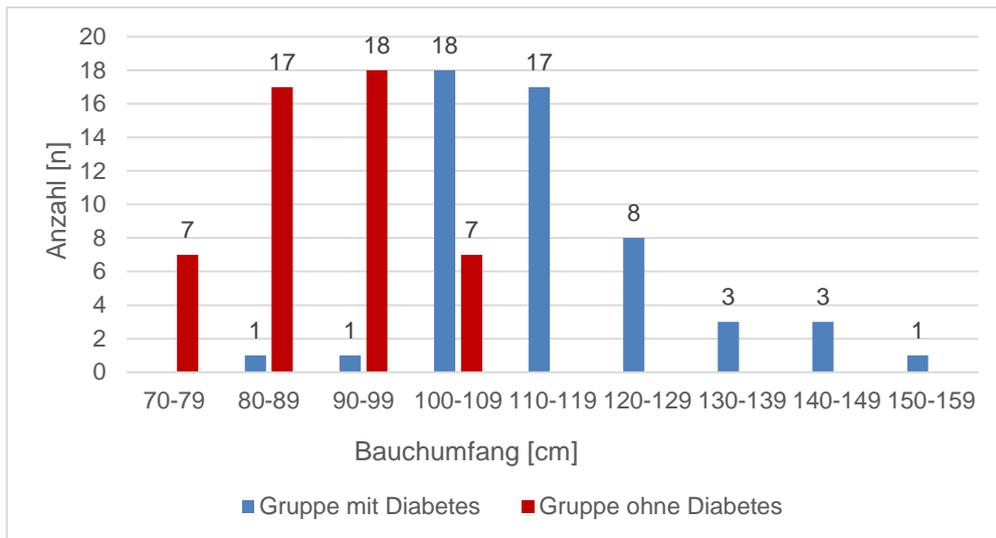


Abbildung 10: Bauchumfangsverteilung bei Patienten mit Diabetes und Patienten ohne Diabetes

Vergleicht man den Bauchumfang zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten, so erkennt man nur sehr geringe saisonale, jedoch signifikante Unterschiede (Gruppe mit Diabetes $p=0,02$, T-Test, Gruppe ohne Diabetes $p=0,02$, T-Test, s. Abbildung 11). So war der Mittelwert im Winter bei den Patienten mit Diabetes $116,0 (\pm 2,5\text{cm})$, im Sommer bei $115,4 (\pm 13,0\text{cm})$. Bei den Patienten ohne Diabetes war der Mittelwert im Winter bei $89,3 (\pm 8,5\text{cm})$ und im Sommer bei $89,9 (\pm 8,5\text{cm})$ (s. Abbildung 11).

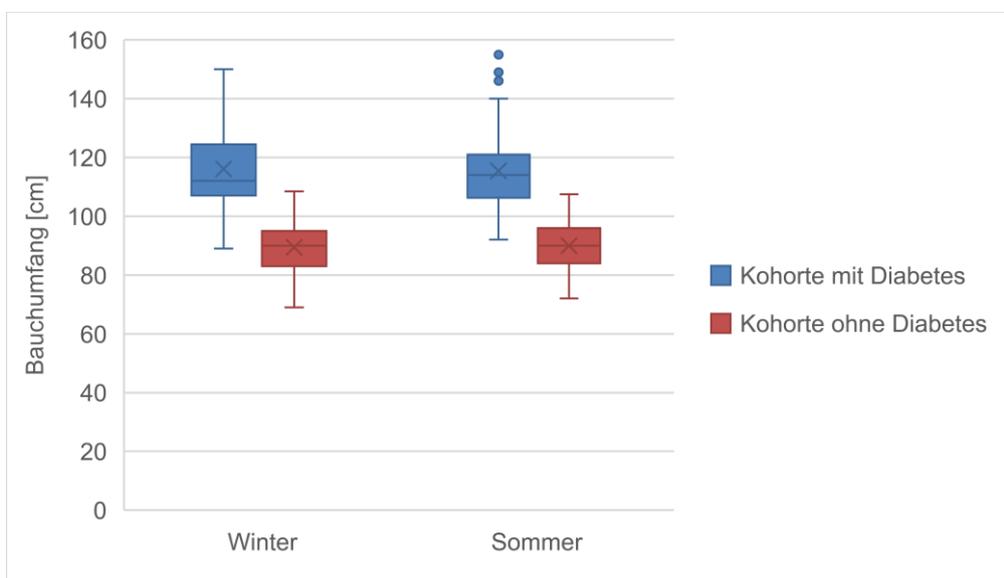


Abbildung 11: Bauchumfang nach Kohorte und Winter/Sommer

3.2.4 Erkrankungsdauer arterielle Hypertonie/ Diabetes mellitus

Durch eine Langzeit-Blutdruckmessung über 24 Stunden wurde die Diagnose arterieller Hypertonus gestellt (s. Abbildung 12 und Abbildung 13).

Vorausgegangen waren mehrfache Messungen an beiden Armen in der Praxis und auch Messungen in der Häuslichkeit mit erhöhten Werten. Die Erstdiagnose des Diabetes mellitus wurde entweder durch erhöhte Nüchternwerte (>120 mg/dl) und/oder erhöhte postprandiale Werte (>200 mg/dl) und/oder erhöhter HbA1c über 6,5% gestellt, bei unklaren oder nur leicht erhöhten Werten wurde ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. (siehe auch Kapitel 2.2 und 2.3) Die Erstdiagnose Diabetes lag in der Diabetesgruppe im Mittel 5,9 ($\pm 3,4$) Jahre zurück, die Erstdiagnose der arteriellen Hypertonie der Gesamtkohorte lag im Mittel bei 9,9 ($\pm 9,4$) Jahren, bei den Patienten mit Diabetes bei 11,7 ($\pm 10,0$) Jahren, bei den Patienten ohne Diabetes bei 8,1 ($\pm 7,9$) Jahren. Der Unterschied der Erkrankungsdauer ist signifikant ($p=0,02$, T-Test).

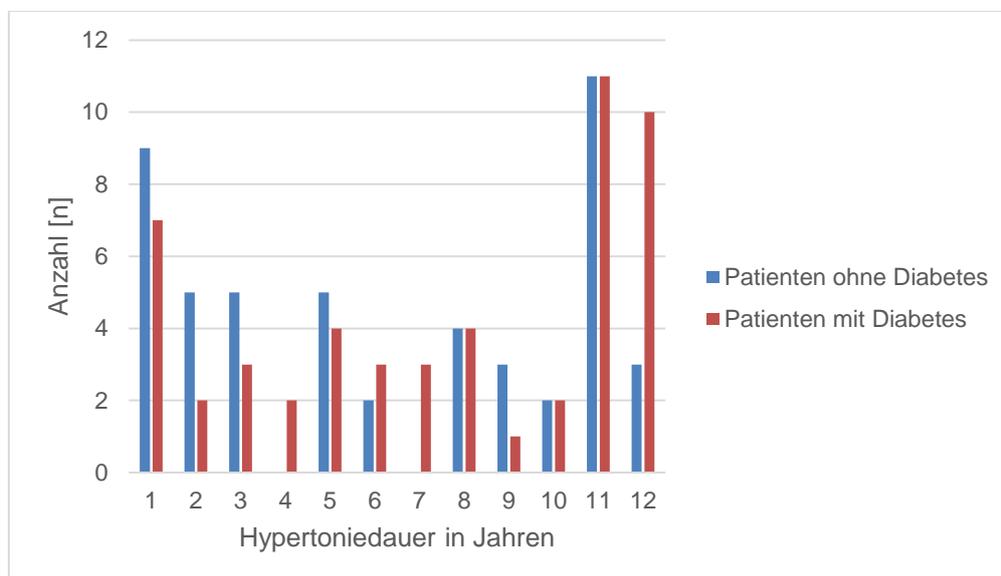


Abbildung 12: Hypertoniedauer in Jahren

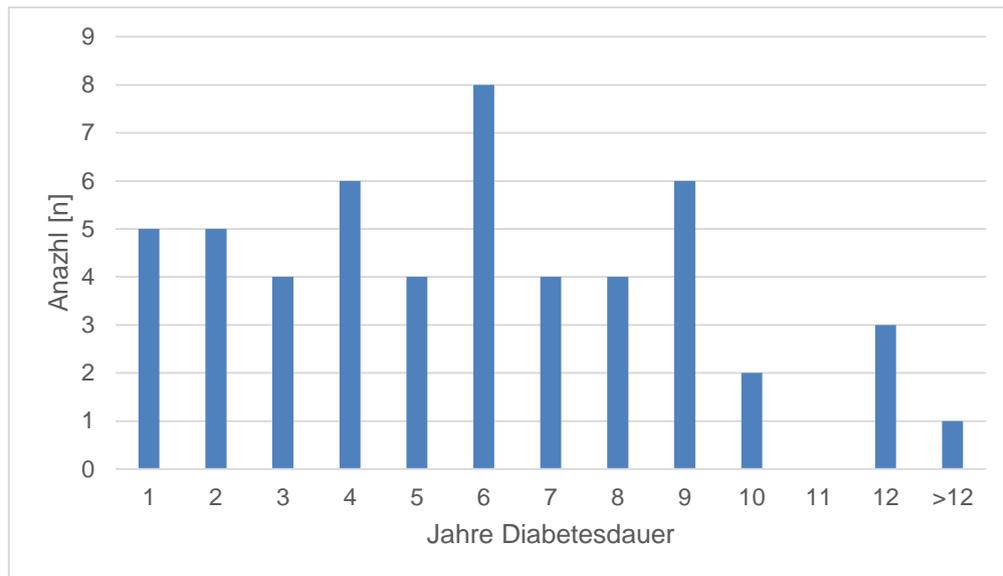


Abbildung 13: Diabetesdauer der Probanden

3.2.5 EKG Rhythmus und korrigierte QT (cQT)-Zeit

In der Gruppe mit Diabetes hatten alle, bis auf ein Patienten mit Vorhofflimmern, einen Sinusrhythmus, in der Gruppe ohne Diabetes konnte bei allen Patienten ein Sinusrhythmus festgestellt werden. Die cQT-Zeit betrug in der Gruppe mit Diabetes 408 ms, ($\pm 19,7$ ms), in der Gruppe ohne Diabetes 411 ms, ($\pm 17,7$). Ein signifikanter Unterschied ergab sich nicht zwischen den Gruppen ($p=0,3$, T-Test) (s. Abbildung 14).

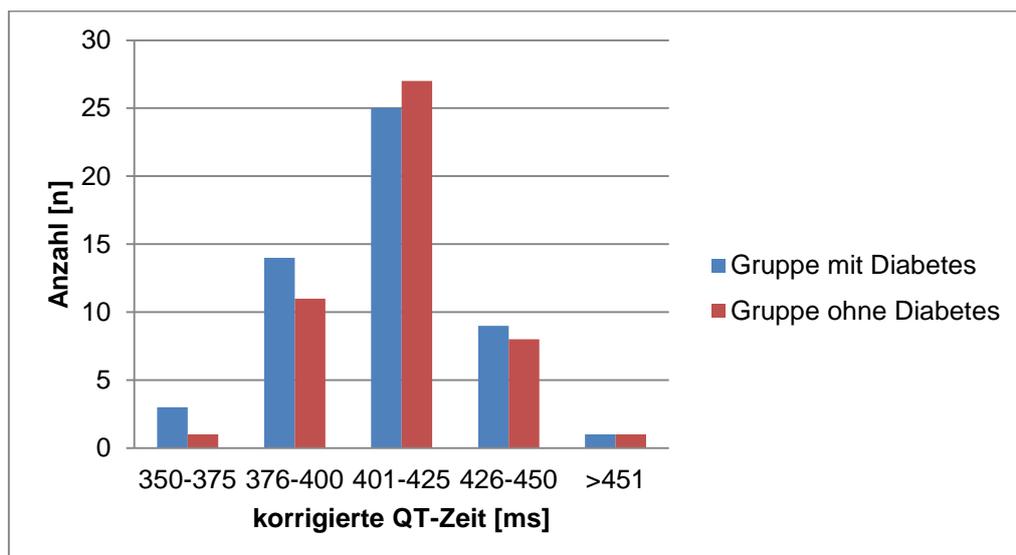


Abbildung 14: Korrigierte QT-Zeit nach Gruppen

3.2.6 Fettstoffwechselstörung und Statintherapie

In der Gruppe mit Diabetes nahmen 28 Patienten ein Statin ein. Bei 19 Patienten wurden die Zielwerte ohne Statin nicht erreicht, somit liegt auch hier eine Fettstoffwechselstörung vor. 5 Patienten mit Diabetes hatten ohne Statin gute Cholesterinwerte. In der Gruppe ohne Diabetes nahmen 10 Patienten ein Statin ein. Bei 25 Patienten waren erhöhte Cholesterinwerte nachweisbar, 14 Patienten hatten gute Cholesterinwerte ohne Statin (s. Abbildung 15). Laut den ESC-Guidelines [54] zur Prävention des kardiovaskulären Risikos ist allein die Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 schon ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten [55]. Kommen Endorganschäden durch den Diabetes mellitus dazu, ergibt sich ein sehr hohes Risiko, in den nächsten 10 Jahren an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben. Unter diesem Aspekt sollten alle teilnehmenden Patienten (und damit alle Patienten mit Diabetes) nochmals beraten werden und ggf. mit einem Statin behandelt werden.

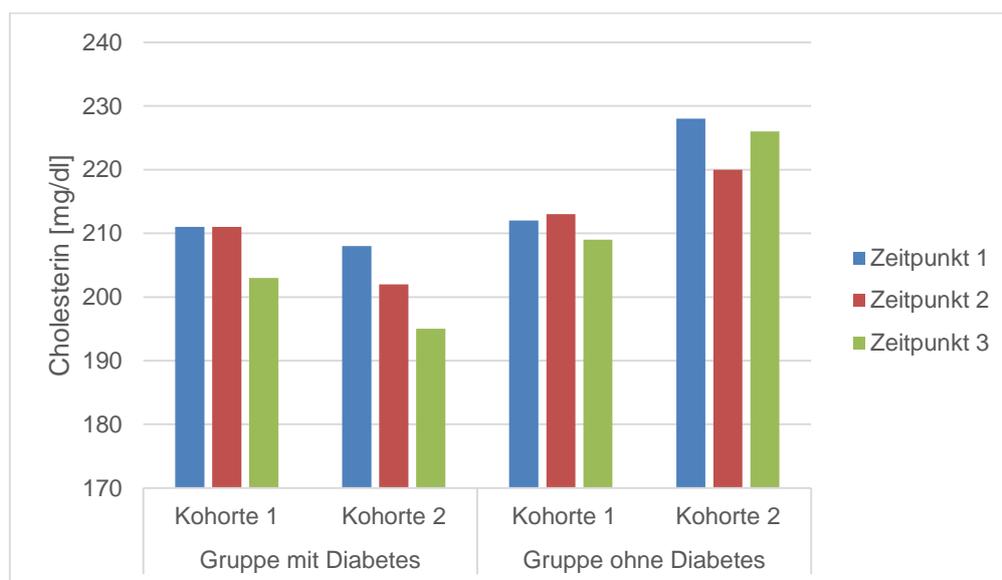


Abbildung 15: Vergleich Gesamtcholesterin der Kohorten

Anders verhält es sich bei dem Vergleich zwischen den Gruppen (siehe Abbildung 16), die Patienten ohne Diabetes haben einen höheren Mittelwert (218 mg/dl \pm 47 mg/dl), als die Patienten mit Diabetes (205 mg/dl \pm 39 mg/dl). Dieser Unterschied zwischen den Gruppen ist signifikant ($p=0,004$, T- Test)(s. Abbildung 15).

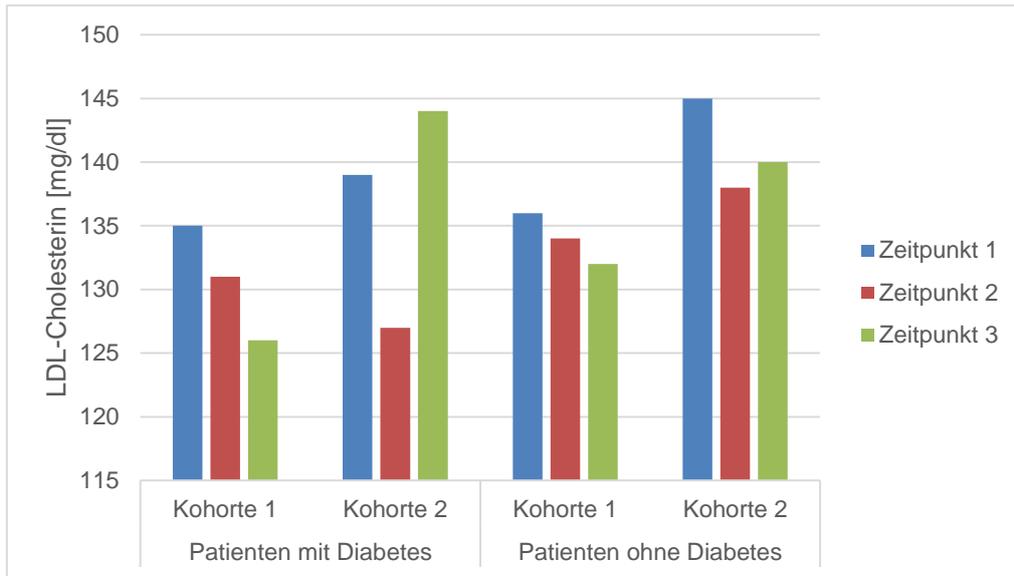


Abbildung 16: Vergleich LDL-Cholesterin der Kohorten

In Abbildung 16 wurden die LDL- Werte der einzelnen Kohorten zu den Messzeitpunkten verglichen. Dabei ergibt sich ein Mittelwert der Patienten mit Diabetes von 134 mg/dl (± 53 mg/dl) und bei den Patienten ohne Diabetes 137 mg/dl (± 41 mg/dl). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist nicht signifikant ($p=0,26$, T- Test).

3.2.7 Blutdruckmessungen und Ergebnisse

Es wurde zu jedem Untersuchungszeitpunkt eine Langzeit-Blutdruckmessung durchgeführt, das heißt jeder Teilnehmer der Studie erhielt in der Regel 3 Messungen. Einige Patienten verweigerten jedoch die 3. Messung. Der Durchschnittsblutdruck aller Messungen der Patienten mit Diabetes lag bei 132/77 mmHg, der Durchschnitt bei den Patienten ohne Diabetes lag bei 126/78. Beide Durchschnitte wurden im Sommer 2013 ermittelt. Die Auswertung der Blutdruckwerte erfolgt in der Promotionsschrift von Frau Kutz.

	Winter 13		Sommer 13		Winter 14		Sommer 14	
	Systole	Diastole	Systole	Diastole	Systole	Diastole	Systole	Diastole
Kohorte ohne Diabetes	132±	79 ± 7,8	126±	78 ± 8,6	124±	77 ± 8,5	123±	72,9±
MW ± SD [n]	12,2	[25]	11,0	[49]	11,0	[33]	9,0)	4,8
	[25]		[49]		[33]		[9]	[9]

Kohorte mit Diabetes	137± 13,5 [26]	79 ± 8,6 [26]	132 ± 14,7 [52]	77 ± 9,6 [52]	129 ± 13,0 [45]	76± 7,8 [45]	134 ± 12,8 [17]	78± 8,8 [17]
Gesamtkohorte	135± 13,1 [51]	79± 8,1 [51]	129± 13,3 [101]	78 ± 9,1 [101]	127 ± 12,3 [78]	76± 8,1 [78]	131 ± 12,7 [26]	76± 7,9 [26]

Tabella 1: Durchschnittswerte der Langzeitblutdruckmessungen über die Untersuchungszeiträume

3.2.8 KHK und Myokardinfarkt

In der Kohorte mit Diabetes hatten 6 Patienten (11,5%) eine diagnostizierte KHK, ein Patient hatte einen Zustand nach akutem Myokardinfarkt. In der Gruppe ohne Diabetes hatten anamnestisch 5 Patienten eine KHK, ein Patient davon hat einen Zustand nach akutem Myokardinfarkt.

3.2.9 Apoplexia cerebri

In der Gruppe mit Diabetes hatte ein Patient bereits einen Apoplex erlitten, in der Gruppe ohne Diabetes 2 Patienten.

3.2.10 Herzinsuffizienz

30 Patienten in der Gruppe mit Diabetes beklagten eine Herzinsuffizienz (57,8%) davon 7 mit NYHA 1, 20 mit NYHA 2, 3 mit NYHA 3). In der Gruppe ohne Diabetes waren es 4 Patienten (3 mit NYHA 1, 1 mit NYHA 2).

3.2.11 Diabetische Retinopathie

Bei der Gruppe mit Diabetes hatte kein Patient eine diabetische Retinopathie, in der Gruppe ohne Diabetes wurde definitionsgemäß nicht darauf untersucht.

3.2.12 Doppleruntersuchung (ABI) und pAVK

Bei der Aufnahmeuntersuchung wurde einmalig der Arm-Bein-Index gemessen. In der Gruppe mit Diabetes lag der ABI im Durchschnitt bei 1,06, in dieser Gruppe hatten 3 Patienten eine manifeste pAVK, also einen ABI $\leq 0,9$. Außerdem hatten 2 Studienteilnehmer einen ABI $> 1,3$, was für einen Morbus Mönckeberg spricht. In der Gruppe ohne Diabetes war der Durchschnitt des Dopplerindex bei 1,09, in dieser Gruppe hatten 4 Patienten eine manifeste pAVK und 3 Patienten einen ABI $> 1,3$. Auffällig war in der Gruppe mit Diabetes, dass 30 Patienten von 52 einen ABI $> 1,0$ hatten, jedoch in der Gruppe ohne Diabetes dieser Anteil bei 38 von 49 Patienten lag.

Der Unterschied zwischen der des mittleren Dopplerindex der Gruppe mit Diabetes und der Gruppe ohne Diabetes war nicht signifikant ($p=0,15$, T-Test).

3.3 Laborparameter

Es wurden die Laborwerte in den genannten Laboren ermittelt, zu allen drei Zeitpunkten waren die Patienten bei der Blutentnahme nüchtern.

3.3.1 HbA1c und Blutzucker

Die HbA1c- Werte ergaben erwartungsgemäß signifikante Unterschiede ($p<0,001$ U-Test) zwischen den Gruppen. Die Patienten mit Diabetes hatten im Mittel einen HbA1c-Wert von 6,49%, ($\pm 0,77$) und die Patienten ohne Diabetes einen HbA1c- Wert von 5,44%, ($\pm 0,28$).

Die Diabetes Kohorte hatte im Winter einen Mittelwert HbA1c von 6,6% ($\pm 0,76$) und im Sommer einen Mittelwert von 6,4% ($\pm 0,77$). Der Unterschied zwischen Winter und Sommer ist nicht signifikant ($p=0,28$, T-Test), jedoch ist ein Trend erkennbar: im Sommer ist der HbA1c niedriger (s. Abbildung 17).

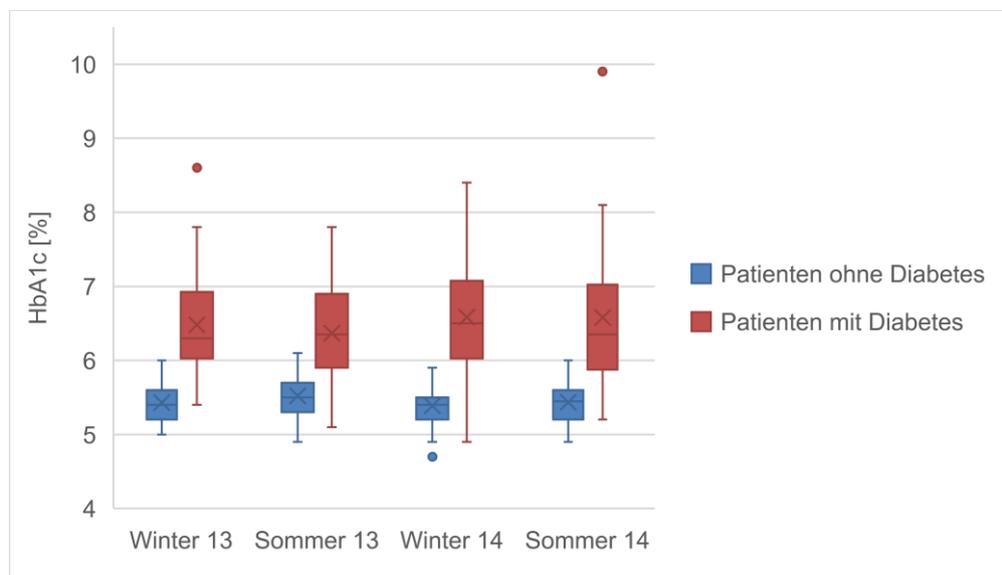


Abbildung 17: HbA1c- Werte im Gruppenvergleich

Der Nüchtern- Blutzucker betrug bei den Patienten mit Diabetes 130 mg/dl und bei den Patienten ohne Diabetes 94 mg/dl. In der Kohorte mit Diabetes hatten 11 Patienten zum Untersuchungszeitpunkt 1 den Ziel- HbA1c von $<7,0\%$ nicht erreicht. Zum Untersuchungszeitpunkt 3 waren es 14 Patienten (s. Abbildung 18).

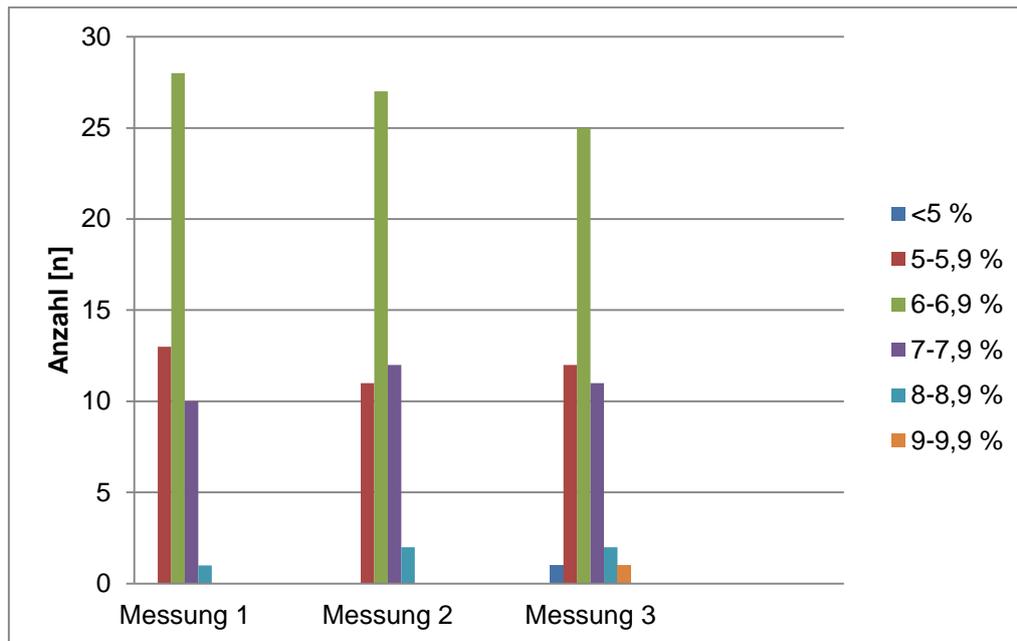


Abbildung 18: Vergleich HbA1c- Werte bei der Diabetes Kohorte

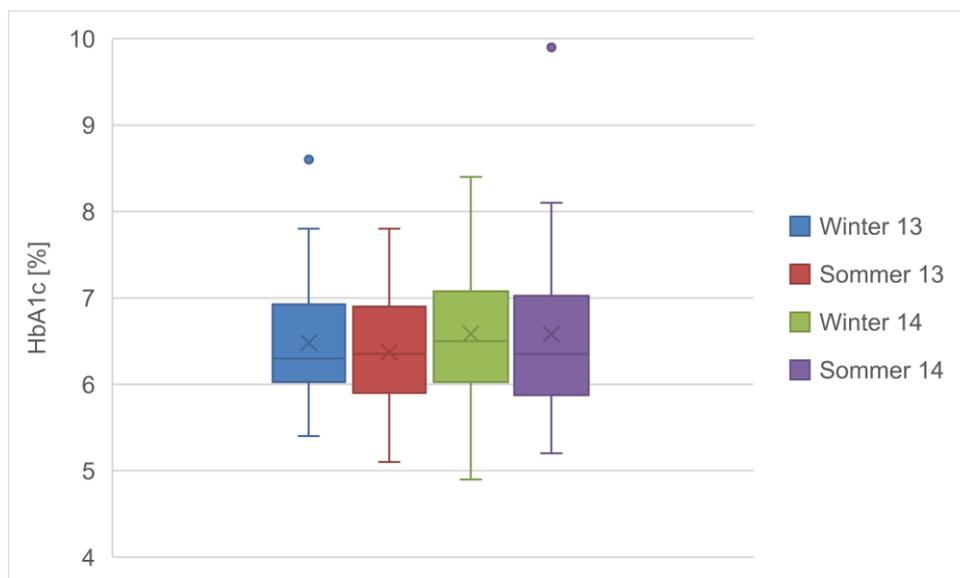


Abbildung 19: HbA1c-Verteilung bei der Diabetes Kohorte

Es wurden die HbA1c Werte der Gruppe mit Diabetes zu den 4 Untersuchungszeitpunkten verglichen, zusätzlich noch einmal zusammengefasst zu den Jahreszeiten Sommer und Winter (s. Abbildung 19). Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied zu den Jahreszeiten Sommer (Mittelwert 6,4%, $\pm 0,77$) und Winter (6,6%, $\pm 0,76$). ($p=0,28$, T-Test). Außerdem wurden die HbA1c Werte der Gruppe mit Diabetes und der Gruppe ohne Diabetes zu den Jahreszeiten Sommer und

Winter verglichen. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Sommer und Winter. ($p=0,4$, T-Test, s. Abbildung 20)

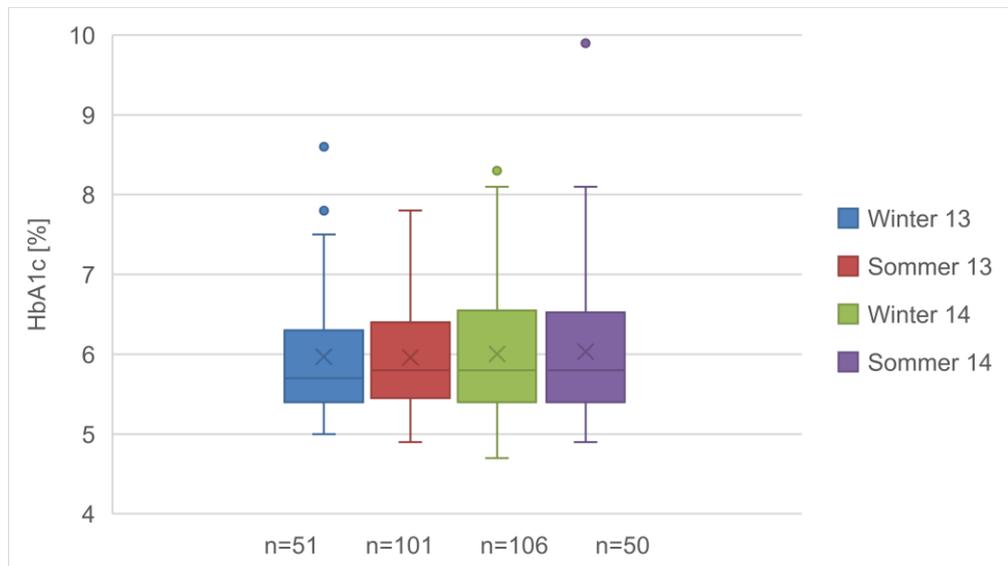


Abbildung 20: Vergleich HbA1c- Werte in der Gesamtkohorte

3.3.2 Cholesterin, Triglyceride, HDL- und LDL-Cholesterin

Der Cholesterinwert war im Durchschnitt in der Gruppe mit Diabetes bei 205 mg/dl (± 39 mg/dl), in der Gruppe ohne Diabetes bei 218 mg/dl (± 47 mg/dl). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war signifikant ($p = 0,01$, T-Test).

Vergleicht man die Gesamtcholesterinwerte der Patienten mit Diagnose Diabetes mellitus mit denen ohne Diagnose Diabetes nach Winter und Sommer, so findet man keine saisonalen Unterschiede. Mittelwert der Patienten mit Diabetes im Winter ist 205 mg/dl (± 39 mg/dl) und im Sommer 204 mg/dl (± 38 mg/dl). Für die Patienten ohne Diabetes ergibt sich ein Mittelwert im Winter bei 213 mg/dl (± 44 mg/dl) und im Sommer bei 222 mg/dl (± 49 mg/dl). Der saisonale Unterschied in beiden Gruppen ist nicht signifikant $p=0,9$ (T-Test) bei den Patienten mit Diabetes und $p=0,16$ (T-Test) bei den Patienten ohne Diabetes (s. Abbildung 21).

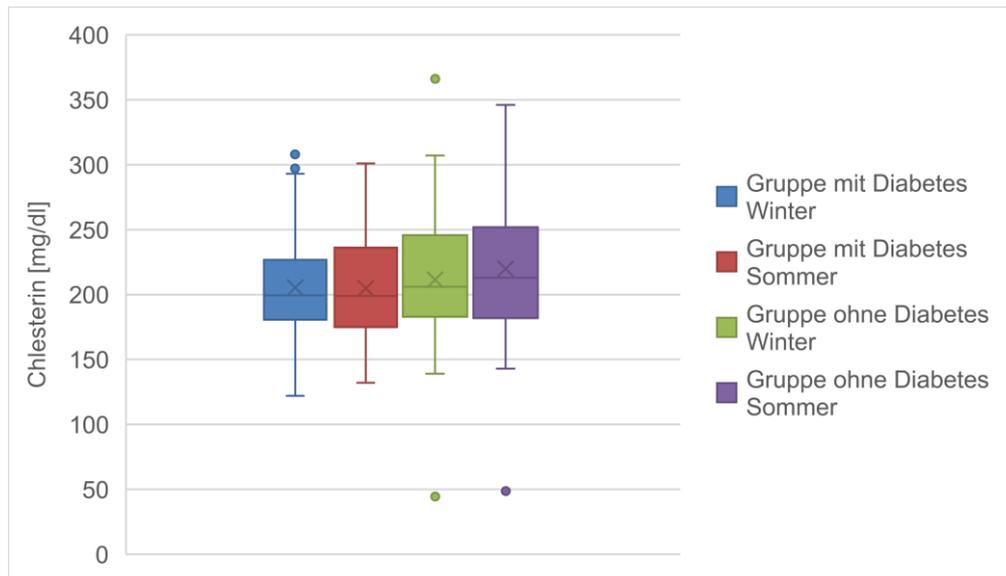


Abbildung 21: Vergleich Gesamtcholesterin im Winter/ Sommer

Die Triglyceride waren bei den Diabetikern 202 mg/dl (\pm 122 mg/dl), bei den Nicht-Diabetikern 111 mg/dl (\pm 68 mg/dl), hier fand sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$, T-Test), ebenso beim HDL-Cholesterin. Dieses betrug bei den Patienten mit Diabetes im Mittel 49 mg/dl (\pm 10 mg/dl), bei den Nicht-Diabetikern 64 mg/dl (\pm 16 mg/dl). Auch hier fanden sich signifikante Unterschiede ($p < 0,001$, T-Test). Das LDL Cholesterin war bei den Patienten mit Diabetes bei 134 mg/dl (\pm 54 mg/dl), bei den Nicht-Diabetikern bei 137 mg/dl (\pm 41 mg/dl). Hier waren wiederum keine signifikanten Unterschiede zu erkennen ($p = 0,5$, T-Test).

3.3.3 Harnsäurekonzentration im Serum

Die Harnsäure war im Mittel bei den Patienten mit Diabetes bei 6,3 mg/dl, (\pm 1,4 mg/dl), bei den Patienten ohne Diabetes bei 5,1 mg/dl, (\pm 1,5 mg/dl). Hier war der Unterschied zwischen den Gruppen signifikant ($p < 0,001$, T-Test). In Abbildung 22 ist die Verteilung der Harnsäure-Werte nach Kohorten aufgetragen.

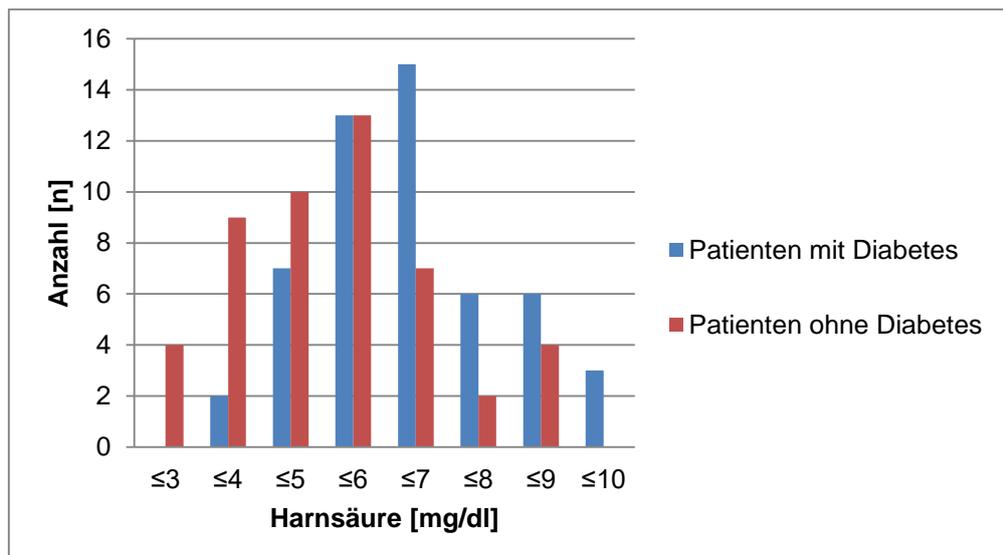


Abbildung 22: Harnsäure- Werte der Kohorten im Winter 13

Wir haben die Harnsäurewerte der Gesamtkohorte zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten verglichen. Dabei lag der Mittelwert der Harnsäurekonzentration im Winter bei 13 bei $5,7(\pm 1,5)$ mg/dl, im Sommer 13 bei $5,9(\pm 1,6)$ mg/dl, im Winter 14 bei $5,7(\pm 1,6)$ mg/dl, im Sommer 14 bei $5,8(\pm 1,6)$ mg/dl (s. Abbildung 23).

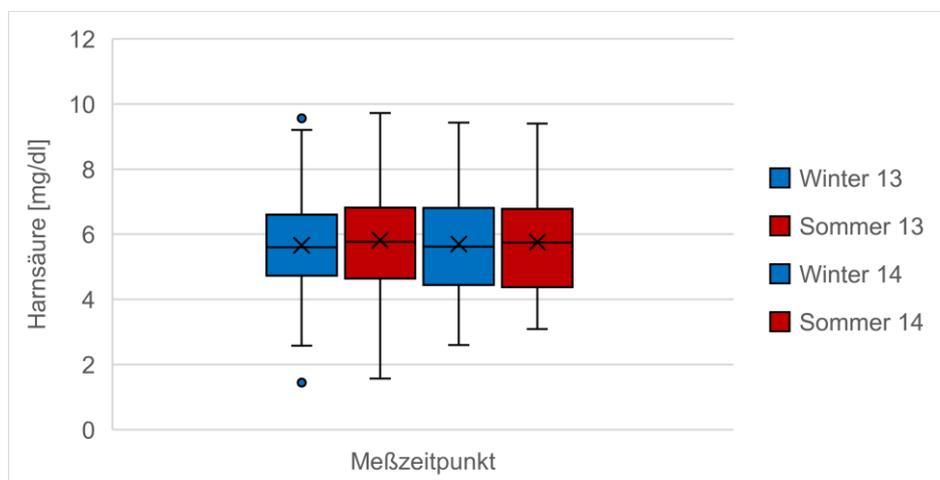


Abbildung 23: Harnsäure- Werte Gesamtkohorte zu den Untersuchungszeitpunkten

3.3.4 TSH

Der TSH- Wert lag bei den Patienten mit Diabetes im Mittel bei $1,48 \mu\text{U/ml}$, ($\pm 0,8 \mu\text{U/ml}$), bei den Patienten ohne Diabetes bei $1,6 \mu\text{U/ml}$, ($\pm 1,4 \mu\text{U/ml}$). Hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,4$, T-Test).

Betrachtet man den TSH-Wert nach Jahreszeit, so sieht man zwar geringe

Schwankungen mit gering höheren Werten im Sommer, jedoch sind die Unterschiede nicht signifikant. ($p=0,4$, T-Test). So ist der Mittelwert der Gesamtkohorte im Winter bei $1,48 (\pm 0,97) \mu\text{U/ml}$, im Sommer bei $1,51 (\pm 0,91) \mu\text{U/ml}$ (s. Abbildung 24).

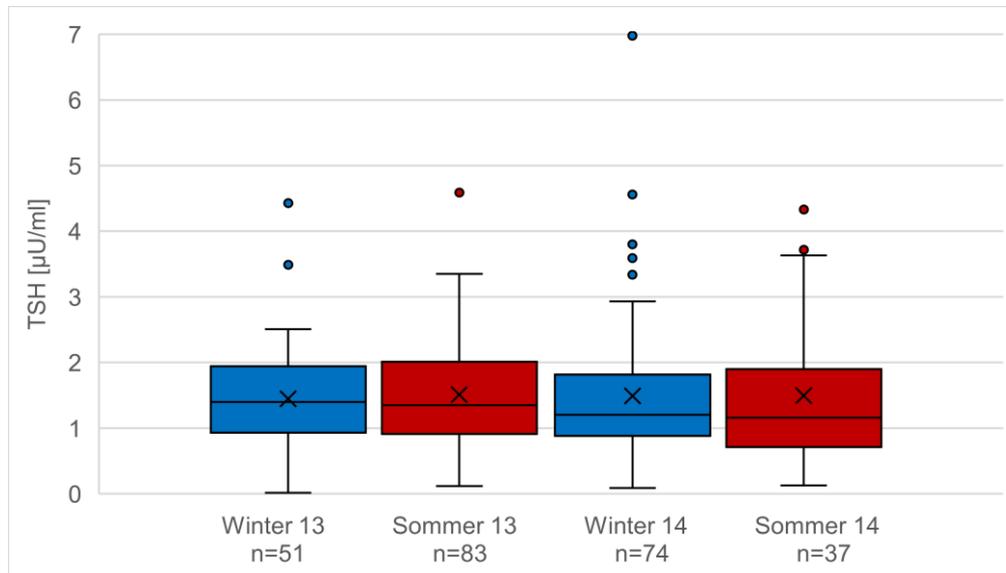


Abbildung 24: TSH-Werteverteilung zur den unterschiedlichen Jahreszeiten

Bei einer Untersuchung auf Korrelationen der TSH-Werte mit den HbA1c Werten ergeben sich keine Zusammenhänge ($p=0,821$), siehe Abbildung 25.

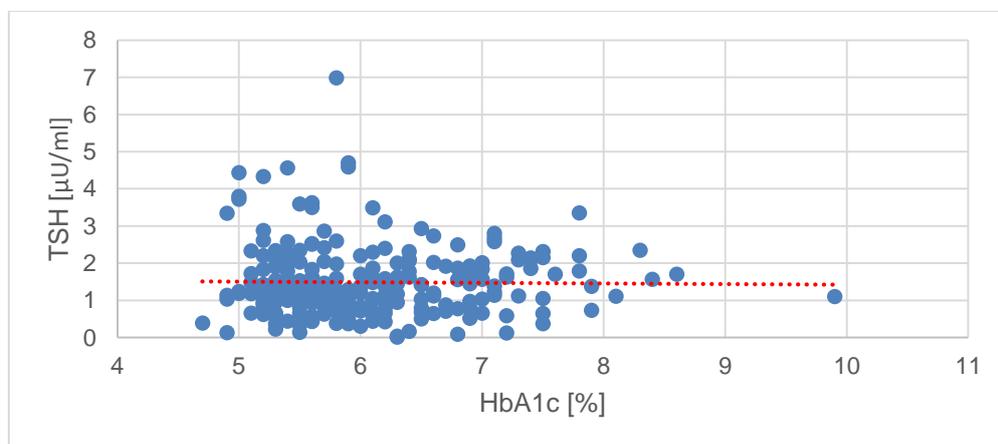


Abbildung 25: Korrelation TSH und HbA1c

Außerdem wurde eine Korrelationsanalyse mit den TSH-Werte und dem BMI durchgeführt. Es lag keine Korrelation vor ($p=0,83$, Pearson, Abbildung 26).

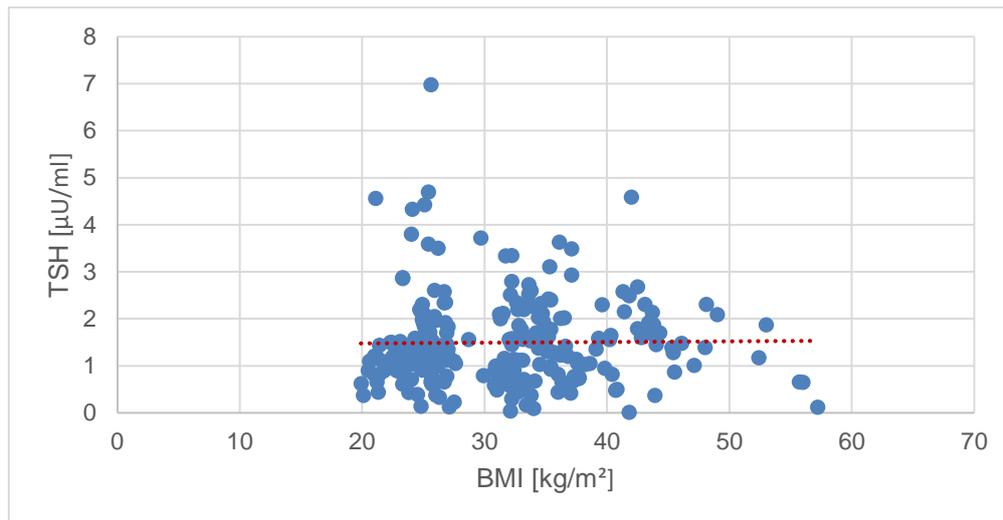


Abbildung 26: Korrelation TSH und BMI

3.3.5 Kreatinin und GFR (MDRD)

Die Kreatininwerte lagen bei den Patienten mit Diabetes mellitus im Mittel bei 0,82 mg/dl (\pm 0,19 mg/dl) und bei den Patienten ohne Diabetes mellitus bei 0,81 mg/dl (\pm 0,17 mg/dl). Zwischen den Gruppen fand sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,79$, T-Test).

Betrachtet man die Gruppen nach Sommer und Winter getrennt, so ergeben sich beim Kreatininwert keine signifikanten Unterschiede, jedoch ein Trend, für höhere Werte im Sommer (0,80 mg/dl im Winter versus 0,83 mg/dl im Sommer, Kohorte mit Diabetes $p=0,07$, T-Test und Kohorte ohne Diabetes $p=0,6$, T-Test).

Dementsprechend ist die kalkulierte GFR (MDRD) im Winter gering besser als im Sommer, sowohl bei den Patienten mit (86 versus 82 ml/min/1,73m² KOF), wie auch bei den Patienten ohne Diabetes (87 versus 86 ml/min/1,73m² KOF). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant (Patienten mit Diabetes $p=0,06$, T-Test und Nicht-Diabetiker $p=0,6$, T-Test, siehe Abbildung 27).

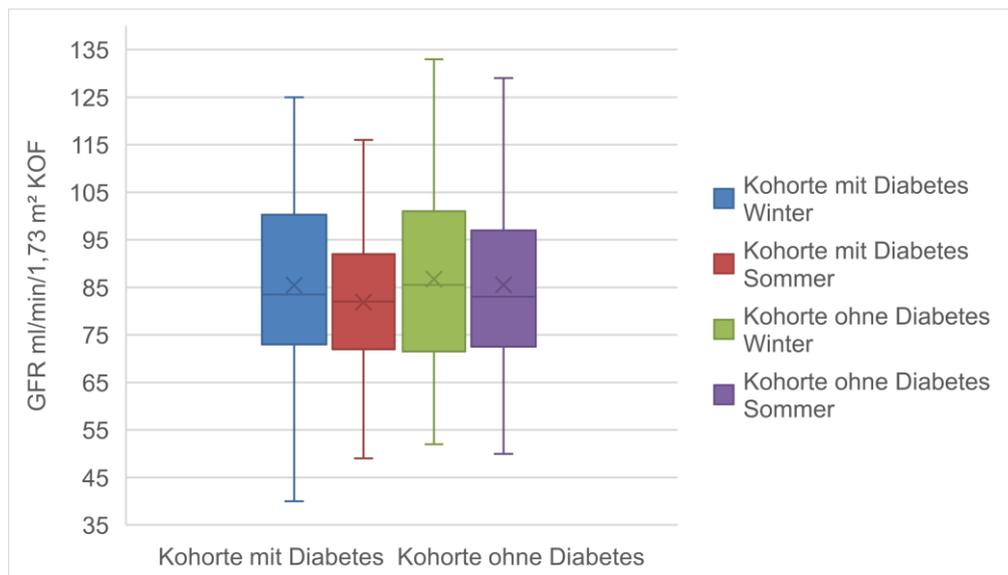


Abbildung 27: Vergleich der GFR nach Kohorte und Zeitpunkt

3.3.6 Kalium

Der Kaliumwert der Patienten mit Diabetes lag bei 4,4 mmol/l, (Median 4,47mmol/l), bei den Patienten ohne Diabetes bei 4,45 mmol/l, (Median 4,35 mmol/l), es wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden. ($p = 0,54$, T-Test, Tabelle 2).

Untersuchung	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	Zeitpunkt 3
Kohorte 1 mit Diabetes	4,62	4,44	4,53
Kohorte 1 ohne Diabetes	4,36	4,51	4,37
Kohorte 2 mit Diabetes	4,37	4,46	4,36
Kohorte 2 ohne Diabetes	4,44	4,39	4,42

Tabelle 2: Kalium- Mittelwerte der Kohorten in mmol/l.

3.3.7 Calcium

In der Kohorte mit Diabetes fand sich ein mittlerer Calciumwert von 2,35 mmol/l, (Median 2,36 mmol/l) und in der Kohorte ohne Diabetes bei 2,41 mmol/l, (Median 2,41 mmol/l). Hier ist der Unterschied zwischen den Gruppen signifikant ($p < 0,001$, T-Test, Abbildung 28). Wir haben das Gesamt- Calcium gemessen, wie hoch der Anteil des ionisierten Calciums bei den Diabetikern ist, lässt sich ohne Kenntnis des Gesamteiweißes oder Albumins nicht errechnen.

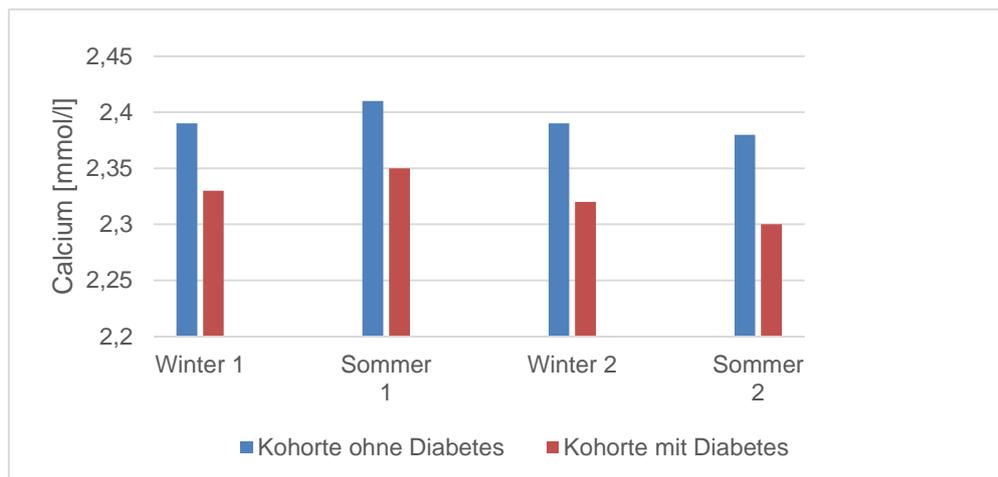


Abbildung 28: Calciumwerte der Kohorten zu unterschiedlichen Zeitpunkten

3.3.8 Mikroalbuminurie

Es wurde der Urin auf Mikroalbuminurie untersucht. Dabei wurde unterteilt in negativ, 20 mg/l, 50 oder 100 mg/l. Vergleicht man die Microalbuminausscheidung nach der Menge und nach Kohorte im Sommer 13 und Winter 14, so zeigt sich zwischen den Kohorten kein signifikanter Unterschied ($p=0,26$, T-Test, Abbildung 29). Im Winter wurde die Microalbuminurie jedoch als geringer bestimmt (Sommer Mittelwert 11 mg/l, $\pm 16,8$ mg/l; Winter Mittelwert 8 mg/l, $\pm 17,1$ mg/l).

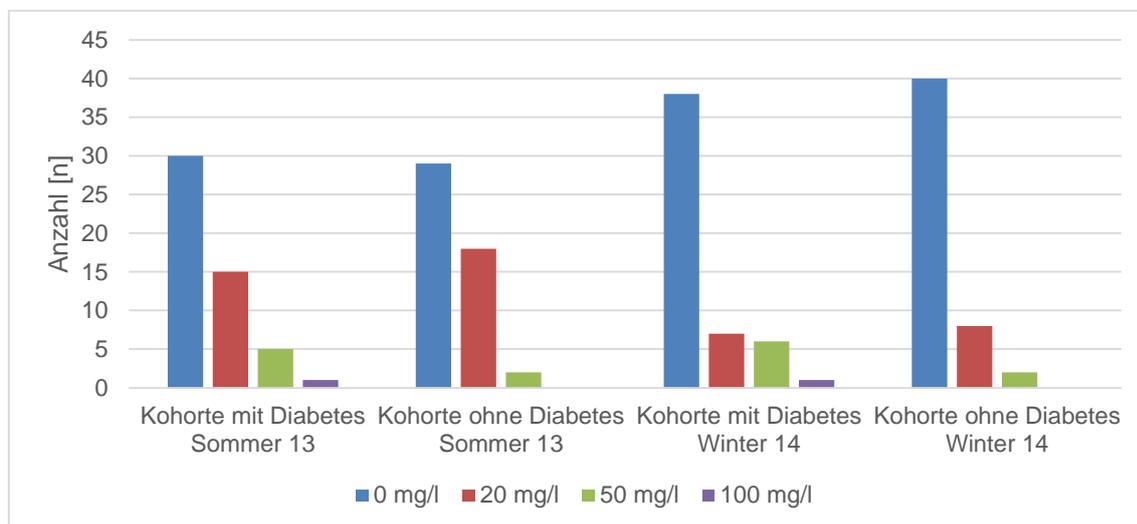


Abbildung 29: Vergleich Microalbumintest Sommer13/ Winter 14

3.4 Vitamin D

3.4.1 Verteilung der Messwerte/ Kohortenvergleich

Die Messung des Vitamin D Spiegels nimmt einen zentralen Stellenwert in der vorliegenden Arbeit ein. Betrachtet man die Gesamtkohorte, so konnten wir einen Mittelwert von 16,9 ng/ml ($\pm 8,5$ ng/ml) mit dem ELISA von DIASORIN nachweisen.

Bei den Diabetikern war der Mittelwert 14,1 ng/ml (\pm 7,1 ng/ml), bei den Nichtdiabetikern 20,1 ng/ml (\pm 8,7 ng/ml). Von allen Messwerten lagen 91,4 % unterhalb des Referenzwertes von 30 ng/ml als dem anerkannten Wert für eine ausreichende Vitamin D Versorgung. Somit liegt bei der Mehrzahl der Patienten eine Unterversorgung vor (siehe Abbildung 30).

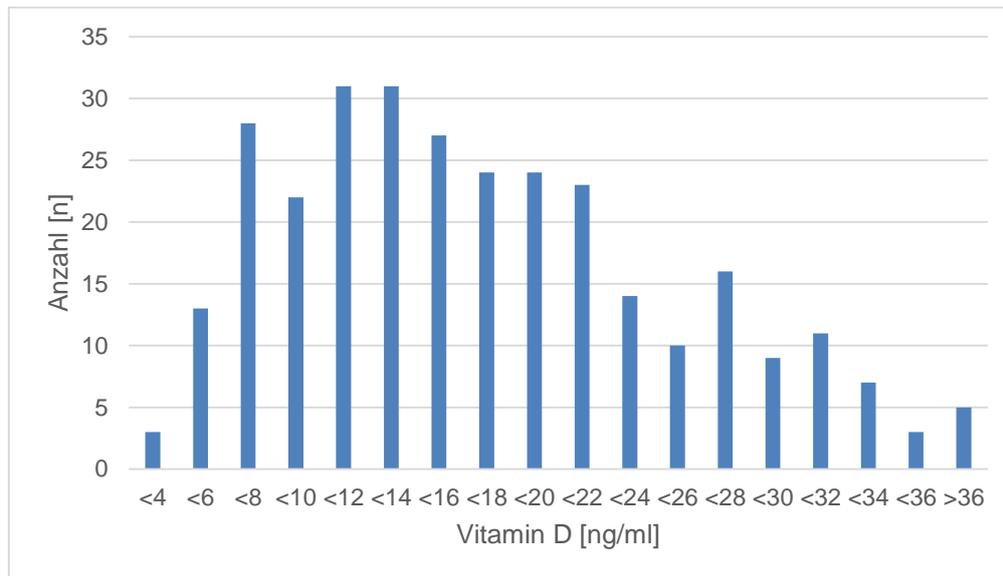


Abbildung 30: Vitamin D Serumspiegel (Diasorin) in der Gesamtkohorte

Im Sommer betrug der Mittelwert aller Messwerte 21,6 ng/ml (\pm 8,2 ng/ml), im Winter 12,4 ng/ml (\pm 5,8 ng/ml). Damit ist sowohl im Sommer als auch im Winter die Gesamtkohorte deutlich unterversorgt (Referenzwert > 30 ng/ml). Es zeigt sich die erwartete saisonale Schwankung der Vitamin D Spiegel.

Der Unterschied zwischen den Messwerten im Sommer und Winter unterscheiden sich hochsignifikant $p < 0,001$ ($p=7,9 \cdot 10^{-23}$, T-Test, Abbildung 31).

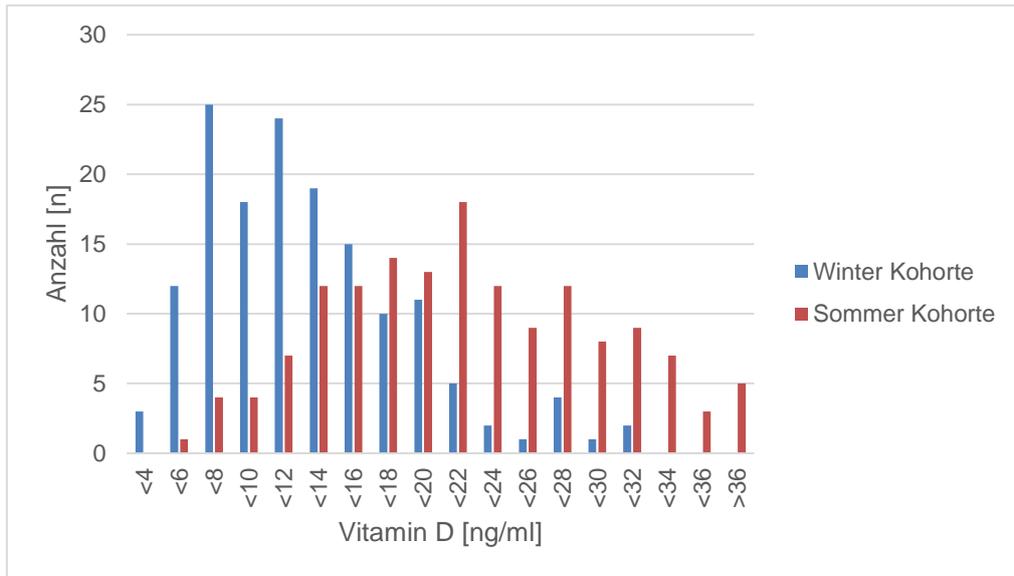


Abbildung 31: Vitamin D Spiegel (Diasorin) der Gesamtkohorte nach Sommer und Winter

Vergleicht man alle Messwerte nach Patienten mit Diabetes und Patienten ohne Diabetes ergibt sich ein Mittelwert der Patienten mit Diabetes von 14,1 ng/ml und der Patienten ohne Diabetes von 20,1 ng/ml. Damit sind nicht nur saisonale Schwankungen sichtbar, sondern auch deutliche Unterschiede zwischen den Kohorten (siehe Abbildung 32).

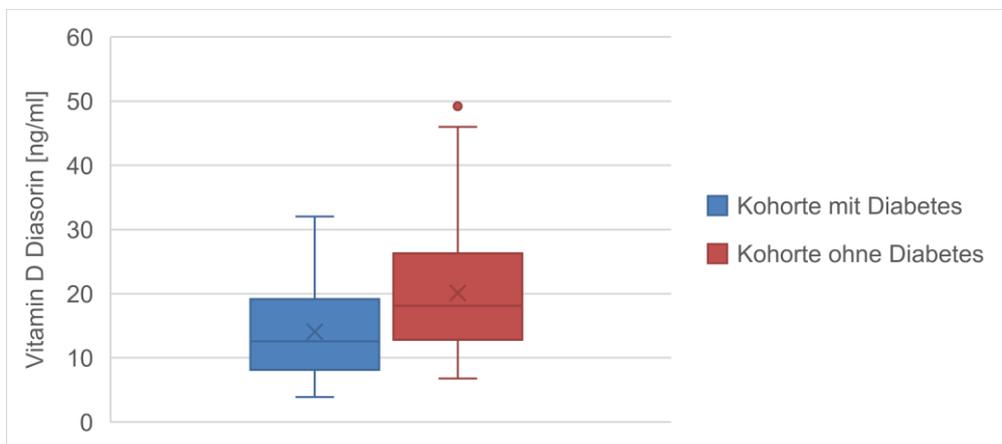


Abbildung 32: Vergleich der Vitamin D Serumspiegel (Diasorin) in den Kohorten

Wir haben die Vitamin D Spiegel der Gesamtkohorte in „Patienten mit Diabetes“ und „Patienten ohne Diabetes“ unterteilt, außerdem die Messwerte gruppiert. Auch hier zeigt sich die schlechtere Vitamin D Versorgung in der Gruppe der Patienten mit Diabetes (siehe Abbildung 33).

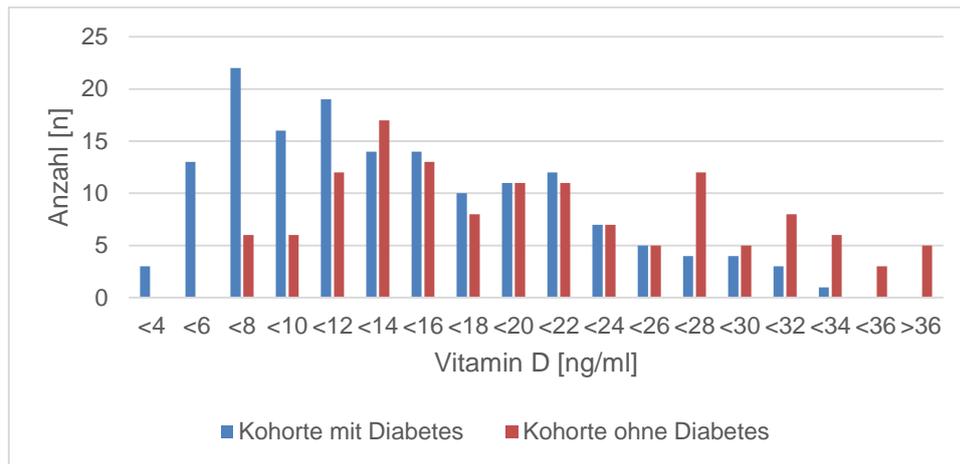


Abbildung 33: Vitamin D Spiegel (Diasorin) der Gesamtkohorte

3.4.2 Vergleich der Vitamin D Serumspiegel bei Patienten mit Diabetes und solchen ohne Diabetes

Es zeigen sich signifikante Unterschiede der Vitamin D Spiegel zwischen den einzelnen Messpunkten in den verschiedenen Kohorten (siehe Tabelle 3).

	Vitamin D							
	Winter 13		Sommer 13		Winter 14		Sommer 14	
	Diasorin	RIAIDS	Diasorin	RIAIDS	Diasorin	RIAIDS	Diasorin	RIAIDS
Patienten ohne Diabetes	14,3 (SD 6,01) n=25	22,27 (SD 6,85) n=25	26,77 (SD 7,74) n=47	37,85 (SD 10,28) n=47	15,46 (SD 5,7) n=49	25,29 (SD 7,95) n=49	22,5 (SD 8,61) n=24	36,96 (SD 14,37) n=24
Patienten mit Diabetes	9,57 (SD 4,24) n=24	15,87 (SD 4,83) n=26	17,92 (SD 6,8) n=52	25,85 (SD 8,7) n=52	10,43 (SD 6,44) n=51	17,71 (SD 6,44) n=52	18,88 (SD 6,54) n=26	26,42 (SD 9,37) n=26

Tabelle 3: Vitamin D Mittelwerte aller Patienten

Es wurden alle Gruppen und alle Zeitpunkte miteinander verglichen. Dabei ergaben sich signifikante Unterschiede der Gesamtpopulation, auch im Vergleich Sommer 2013 zu Sommer 2014. Außer in der Gruppe mit Diabetes war der Vergleich Winter 2013/Winter 2014 statistisch nicht signifikant (Tabelle 4).

Diasorin	p-Wert
Winter/Sommer 13	< 0,001 (Wilcoxon)
Winter/Sommer 14	< 0,001 (Wilcoxon)
Sommer 13/Sommer 14	0,001
Winter 13/Winter 14	0,047
Sommer 13/Winter 14	< 0,001 (Wilcoxon)

Tabelle 4: Signifikanz der unterschiedlichen Vitamin D Werte der Gesamtpopulation

Beim Vergleich der Gruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten wird der Unterschied deutlich sichtbar (s. Abbildung 34).

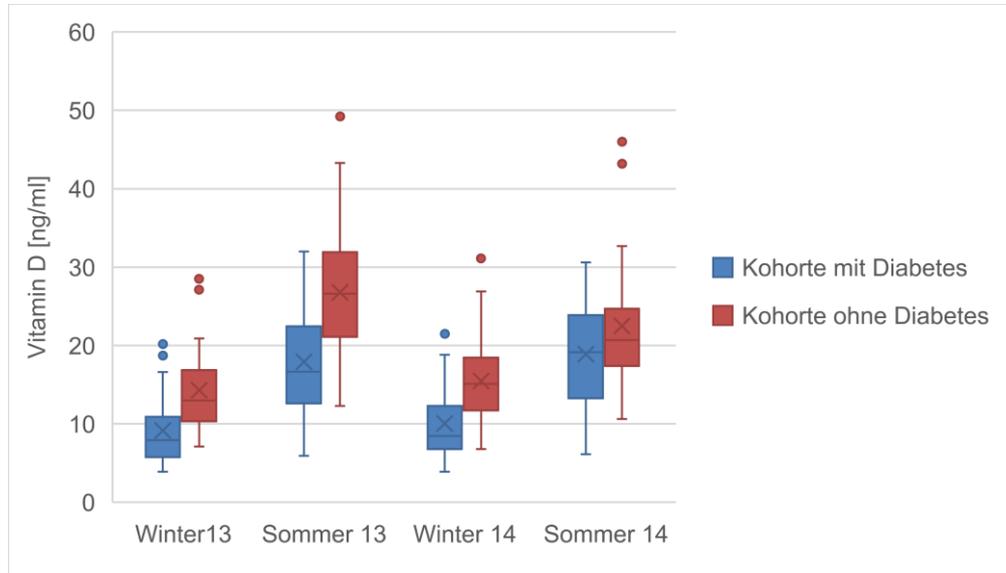


Abbildung 34: Vitamin D Serumspiegel (Diasorin) in den Gruppen zu den Messzeitpunkten

Im Mittel war der Unterschied zum Zeitpunkt Sommer 13 zu Winter 14 bei 11,6 ng/ml. In der Tabelle wird die Differenz anschaulich. Damit der Unterschied zwischen den Gruppen der Patienten mit Diabetes und den Patienten ohne Diabetes noch besser erkennbar wird, haben wir den Zeitpunkt Sommer 13 nochmal gesondert dargestellt, hier wird der Unterschied noch deutlicher (Abbildung 35).

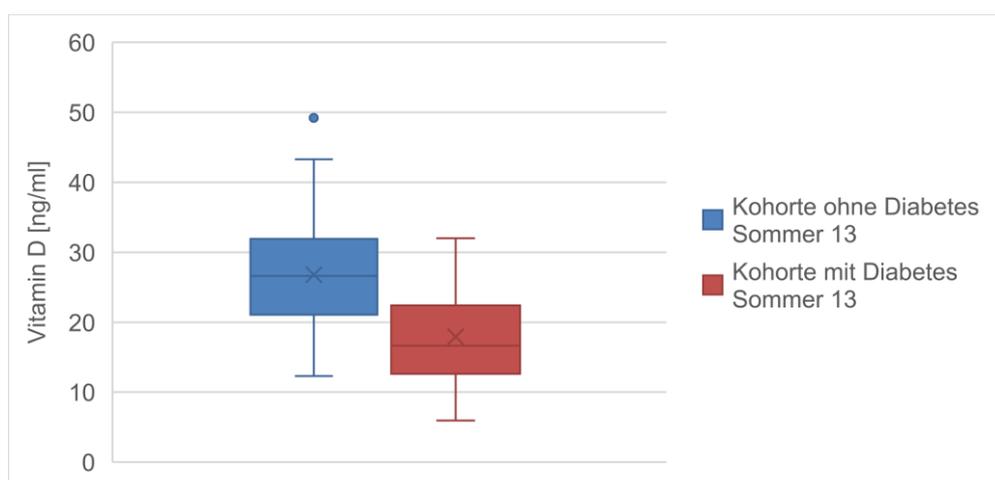


Abbildung 35: Vergleich Vitamin D Spiegel (Diasorin) im Sommer 13

Betrachtet man die Gesamtkohorte, so hatten 66 Probanden (22%) einen Vitamin D Spiegel unter 10 ng/ml, 137 Probanden (45%) einen Vitamin D Spiegel unter 20 ng/ml,

72 Probanden (24%) einen Vitamin D Spiegel unter 30 ng/ml und nur 26 Messwerte (8,6%) lagen über 30 ng/ml (Abbildung 36).

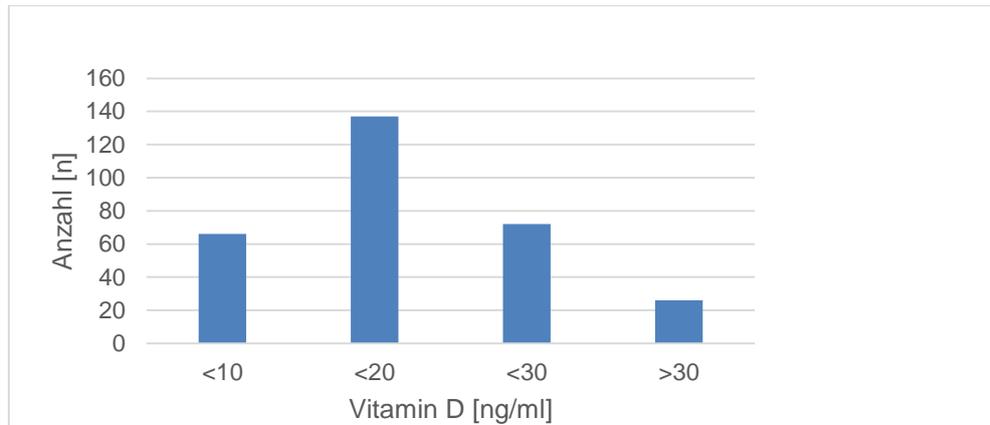


Abbildung 36: Vitamin D Spiegel (Diasorin) der Gesamtkohorte

Betrachtet man die Vitamin D Spiegel nach Gruppe getrennt, so sieht man deutlich, dass die Gruppe mit Diabetes die niedrigeren Vitamin D Spiegel aufweist (Abbildung 37).

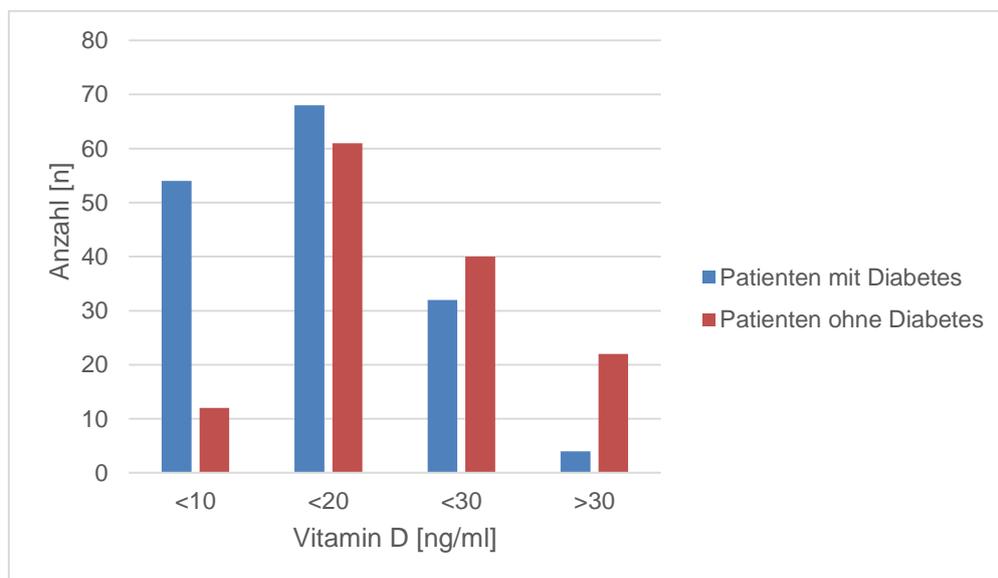


Abbildung 37: Vitamin D Spiegel (Diasorin) nach Gruppen

3.4.3 Vitamin D und HbA1c

Es wurden HbA1c und Vitamin D Werte zum Zeitpunkt Sommer 13 miteinander korreliert. Dabei zeigt sich eine negative Korrelation zwischen dem Vitamin D Spiegel und dem HbA1c Wert ($p < 0,001$, Pearson -0,39, Abbildung 38)

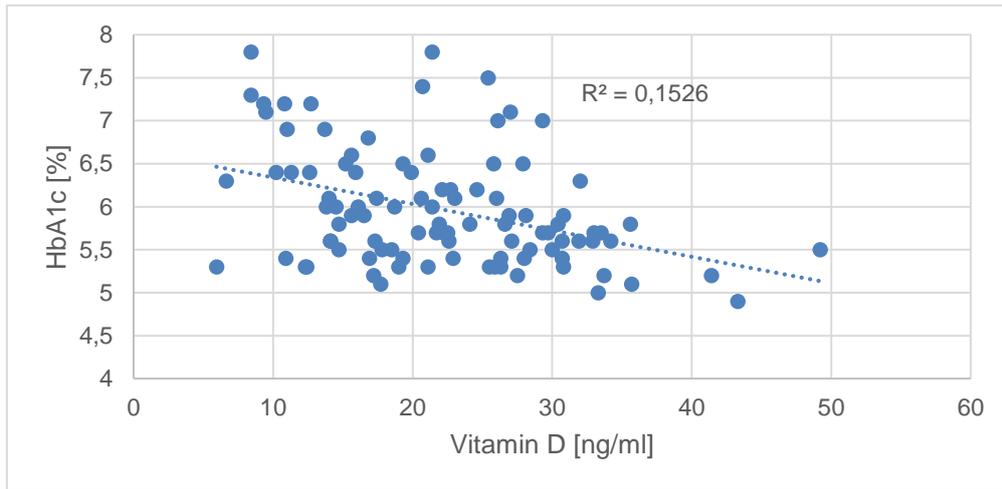


Abbildung 38: Korrelation HbA1c und Vitamin D Spiegel (Diasorin) Sommer 13

Betrachtet man die Kohorten der Patienten mit Diabetes nach Sommer und Winter getrennt wie in Abbildung 39 und 40 dargestellt, so ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (Sommer $p=0,83$, Pearson, Winter $p=0,56$, Pearson)

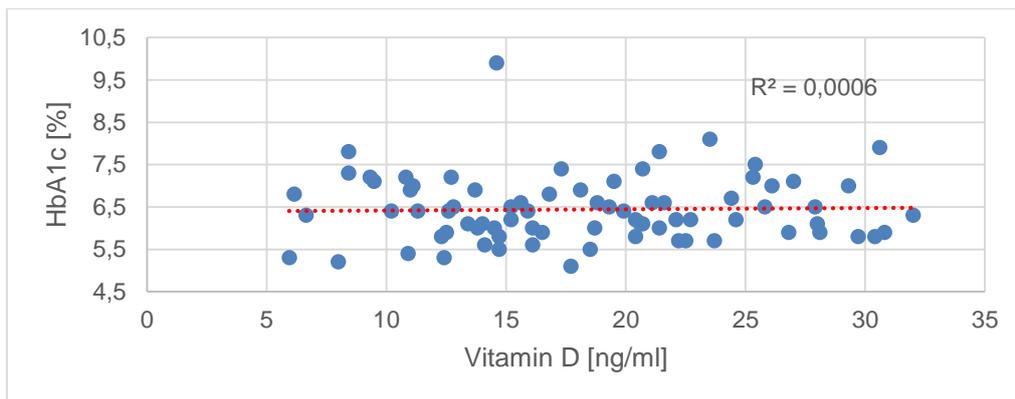


Abbildung 39: Korrelation HbA1c-Werte und Vitamin D-Serumspiegel (Diasorin) bei Patienten mit Diabetes im Sommer gesamt

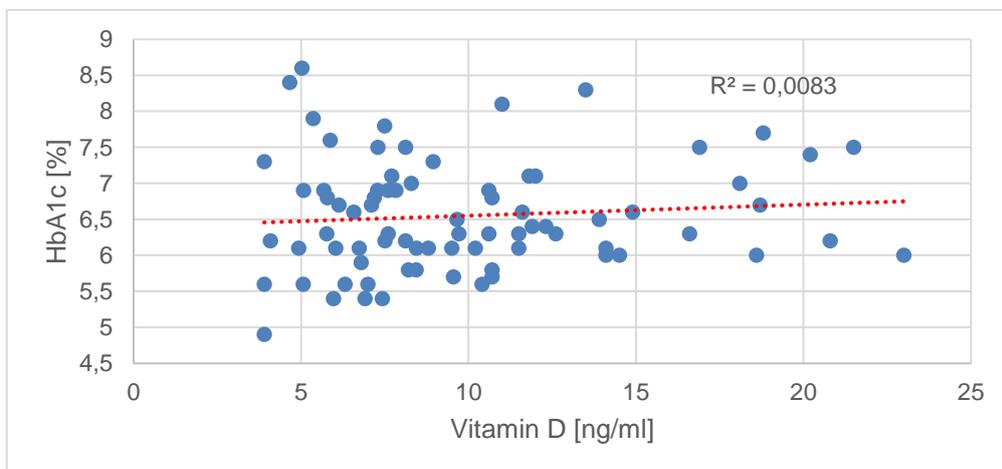


Abbildung 40: Korrelation HbA1c-Werte und Vitamin D Serumspiegel (Diasorin) bei Patienten mit Diabetes im Winter gesamt

Vergleicht man jedoch die Gesamtkohorte (Patienten mit und ohne Diabetes) nach Sommer und Winter wie in Abbildung 41, so zeigt sich eine deutliche negative Korrelation von höheren Vitamin D Serumspiegeln und niedrigeren HbA1c-Werten ($p < 0,01$, Pearson Winter und Sommer $-0,28$)

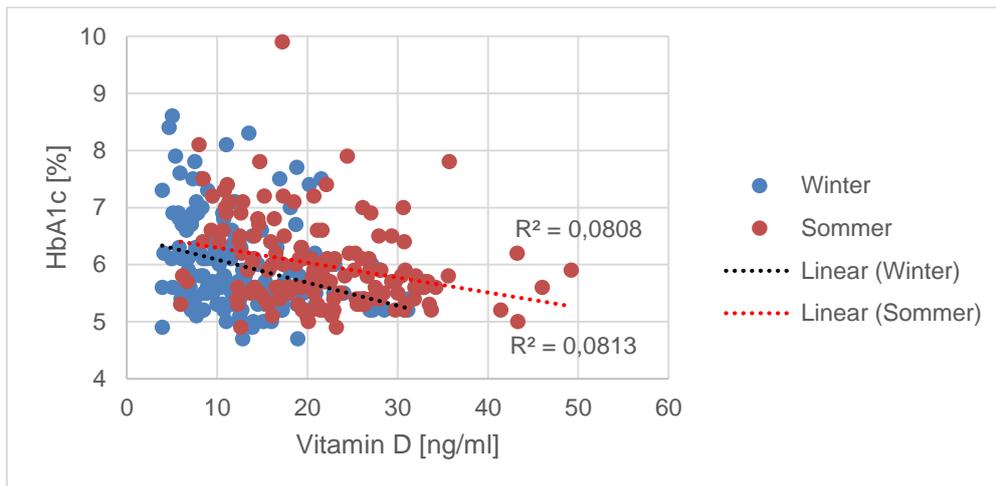


Abbildung 41: Korrelation HbA1c-Werte mit Vitamin D Serumspiegeln (Diasorin) nach Jahreszeit

Abschließend wurden alle Vitamin D Messwerte mit den dazugehörigen HbA1c-Werten ins Verhältnis gesetzt. Dabei zeigt sich eine deutliche negative Korrelation (siehe Abbildung 42), d.h. bei hohen HbA1c-Werten lagen niedrigere Vitamin D Serumwerte vor. ($p < 0,001$, Pearson $-0,24$)

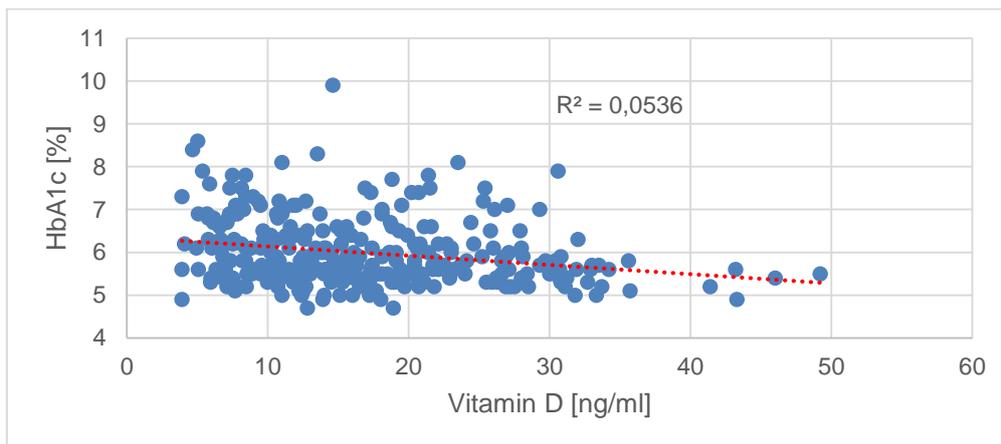


Abbildung 42: Korrelation HbA1c-Werte und Vitamin D Serumspiegel (Diasorin) Gesamtkohorte

3.4.4 Vitamin D und Harnsäurespiegel

Die Gesamtkohorte (Patienten mit und ohne Diabetes) wurden bezüglich der Vitamin D Serumspiegel und Serumharnsäurekonzentration korreliert. Hierbei zeigte sich ein nicht signifikanter negativer Trend ($p=0,16$, Pearson $-0,08$; Abbildung 43).

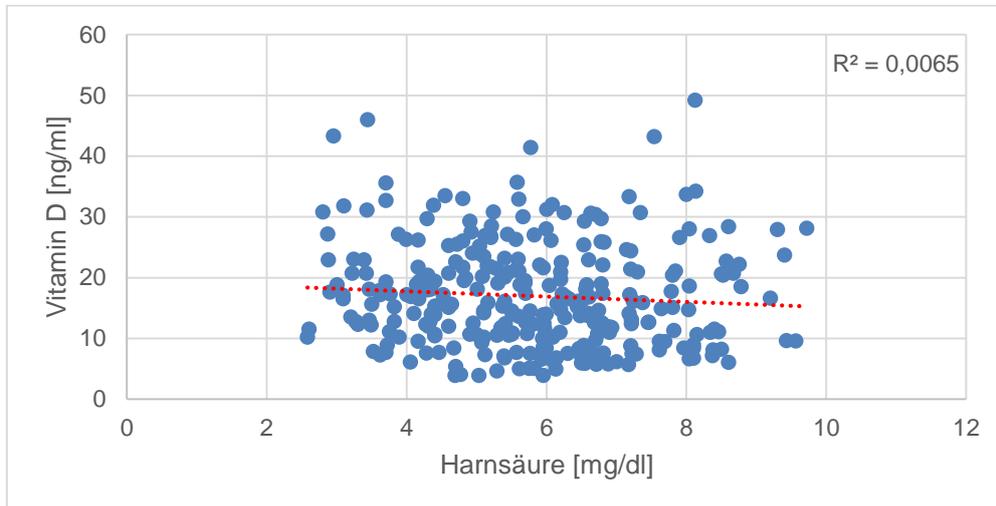


Abbildung 43: Korrelation Vitamin D (Diasorin) und Harnsäure- Konzentration

Wird in der Gesamtkohorte nach saisonalen Unterschieden im Sommer und Winter unterteilt (siehe Abbildung 44) so ist eine negative Korrelation im Winter zu erkennen ($p=0,014$, Pearson $-0,19$), im Sommer ergibt sich keine Korrelation ($p= 0,9$, Pearson $0,009$).

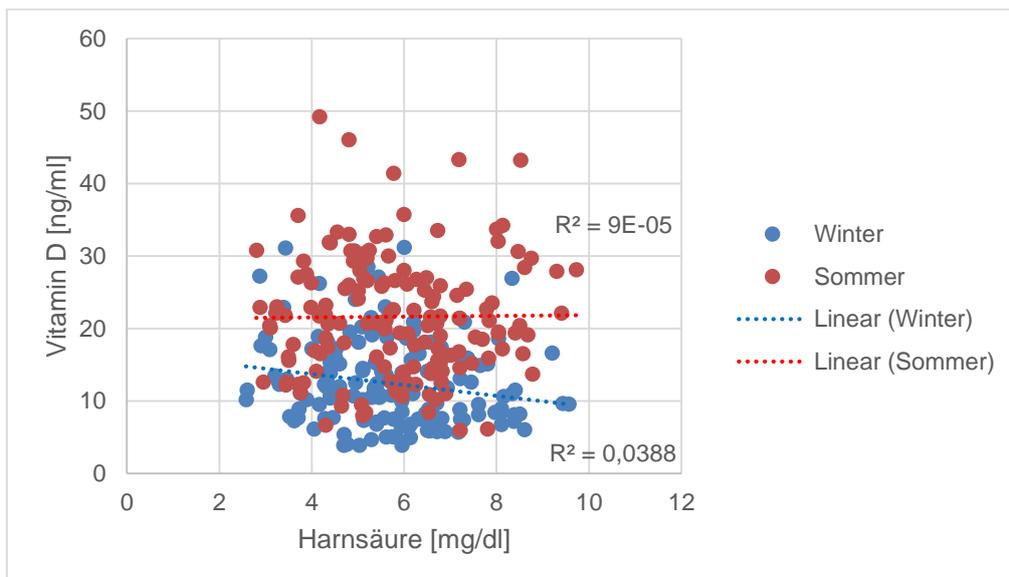


Abbildung 44: Korrelation Vitamin D (Diasorin) und Harnsäure-Konzentration nach Saison

3.4.5 Korrelation Harnsäure-Konzentration und HbA1c

Bei einer Betrachtung der Serumharnsäure- und HbA1c-Werte, fällt eine positive Korrelation auf. ($p=0,017$, Pearson 0,13; Abbildung 45).

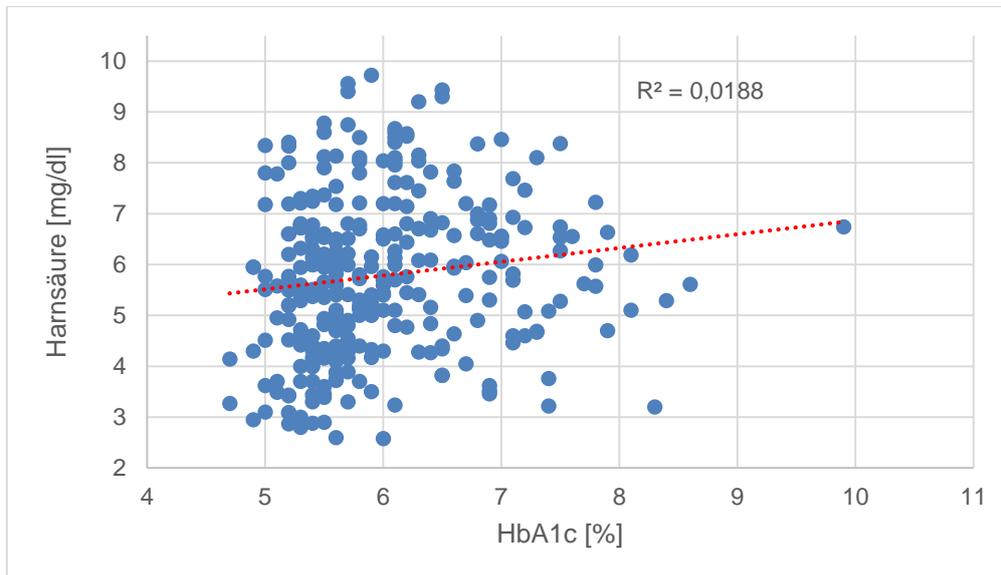


Abbildung 45: Korrelation Harnsäurekonzentration und HbA1c Gesamtkohorte

Betrachtet man die Kohorten getrennt, so ist ein positiver Trend erkennbar, der jedoch nicht signifikant ist (Sommer $p=0,07$, Pearson 0,14; Winter $p=0,09$, Pearson 0,13; Abbildung 46).

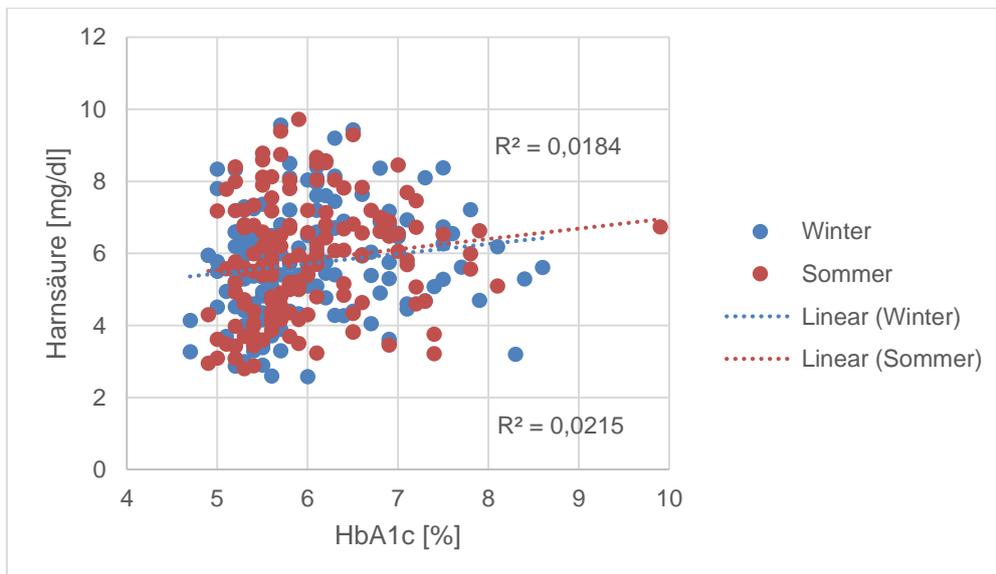


Abbildung 46: Korrelation Harnsäure und HbA1c nach Jahreszeit

3.4.6 Korrelation Vitamin D Serumspiegel mit TSH-Werten

In der Gesamtkohorte wurden die TSH-Werte mit den Vitamin D Serumwerten korreliert. Dabei ergab sich keine Signifikanz ($p=0,67$, T-Test, Abbildung 47).

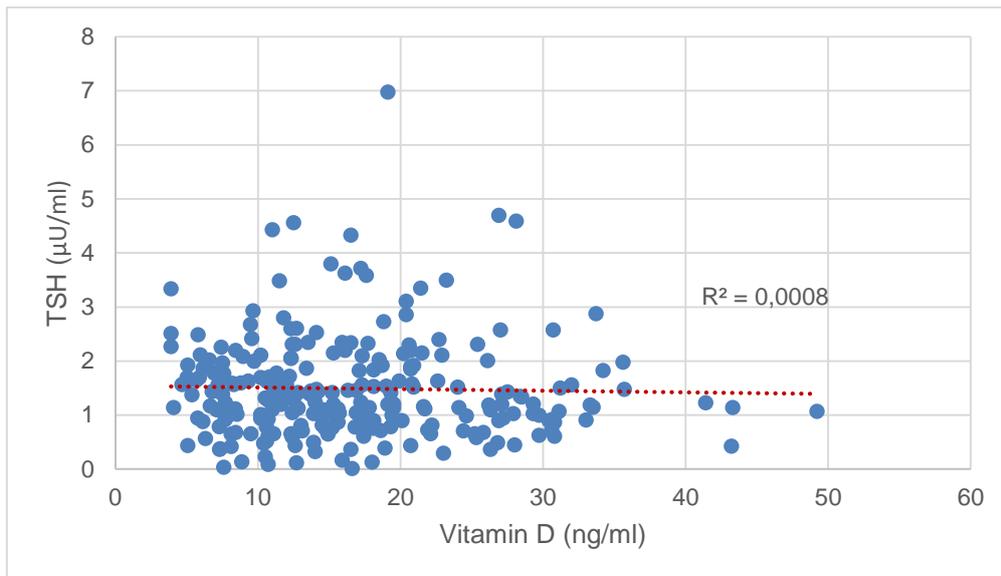


Abbildung 47: Korrelation TSH und Vitamin D

3.4.7 Korrelation Vitamin D und Gewicht

Verglichen wurde der Vitamin D Spiegel und das Gewicht der Gesamtkohorte. Es zeigt sich hier eine deutliche negative Korrelation ($p < 0,001$, Pearson $-0,24$, Abbildung 48)

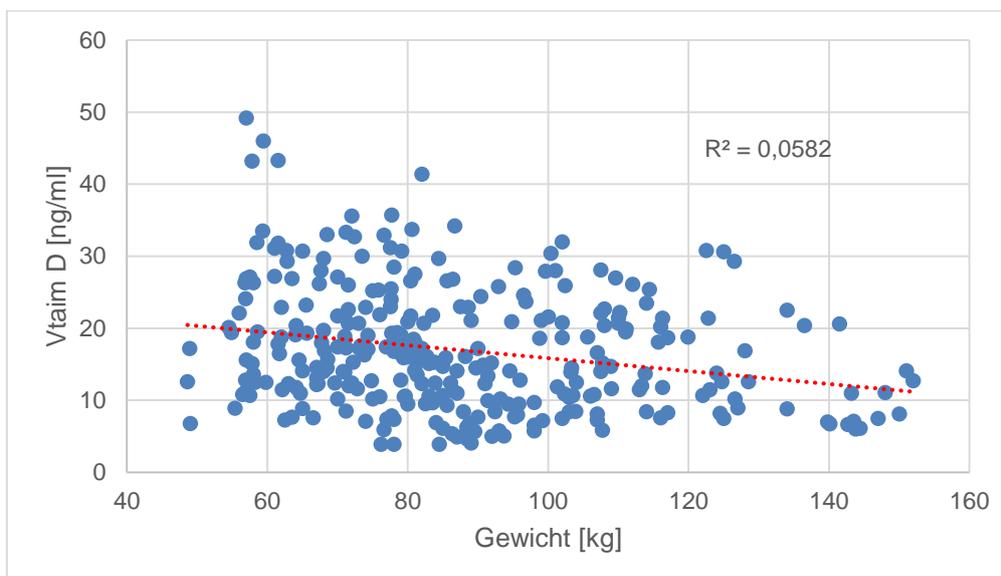


Abbildung 48: Korrelation von Vitamin D-Serumspiegeln (Diasorin) mit dem Körpergewicht

Vergleicht man die Einzelkohorten nach Sommer und Winter (siehe Abbildung 49) so lässt sich die Korrelation auch hier nachweisen, das heißt: je höher der Vitamin D Spiegel, desto niedriger ist das Gewicht (Sommer $p = 0,0003$, Pearson $-0,29$; Winter $p = 0,0008$, Pearson $-0,26$).

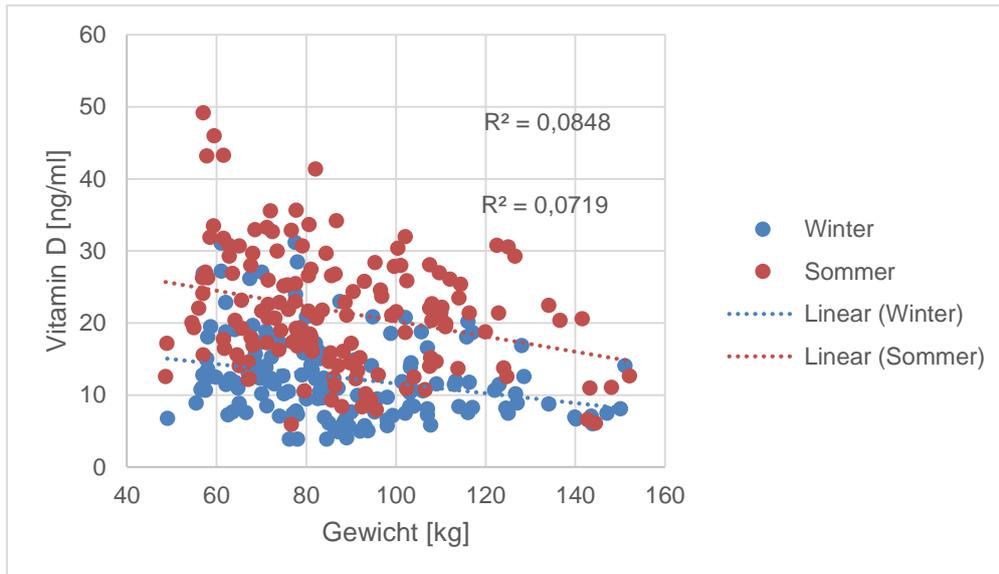


Abbildung 49: Korrelation Vitamin D (Diasorin) und Gewicht Winter/Sommer

Anders sieht es aus, wenn die Gesamtkohorte in Patienten mit Diabetes und Patienten ohne Diabetes unterteilt wird. Hier findet sich keine Korrelation (Patienten mit Diabetes $p=0,5$, Pearson 0,05; Patienten ohne Diabetes $p=0,37$, Pearson -0,07, Abbildung 50).

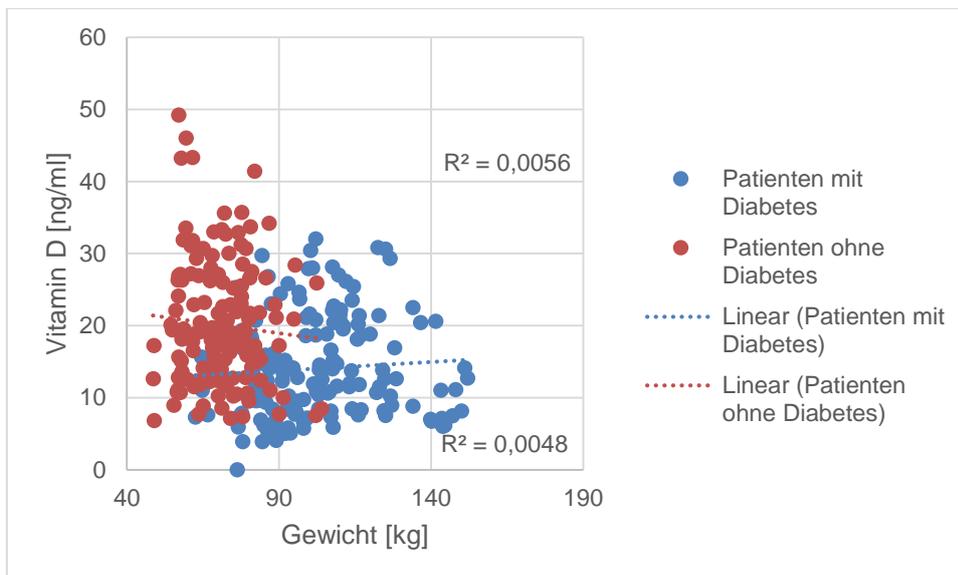


Abbildung 50: Korrelation Vitamin D (Diasorin) und Körpergewicht bei Patienten mit und ohne Diabetes

Im nächsten Schritt wurden die Änderungen der Vitamin D Serumspiegel vom Sommer 13 zum Winter 14 verglichen und das Delta kalkuliert. Diese Werte wurden mit den Änderungen des BMI zu den jeweiligen Jahreszeiten verglichen und korreliert (siehe Abbildung 51). Dabei ergab sich keine Korrelation ($p=0,22$, T-Test).

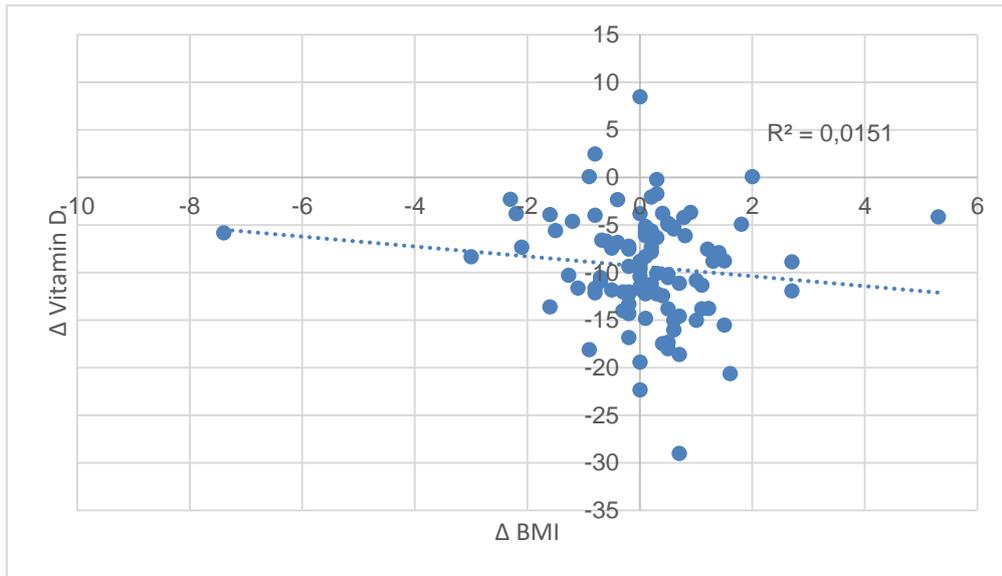


Abbildung 51: Delta Vitamin D (Diasorin) und Delta BMI Sommer 13/ Winter 14

3.4.8 Unterschiede in den Vitamin D Serumspiegeln im Sommer versus Winter

Es wurde die Gesamtkohorte zu den Zeitpunkten Sommer 2013 und Winter 2014 verglichen (siehe Abbildung 52). Dabei zeigte sich eine mittlere Änderung des Vitamin D Serumspiegels um -9,59 ng/ml. Die geringste Änderung zu diesem Zeitpunkt betrug -0,09 ng/ml, die höchste Änderung betrug -29 ng/ml.

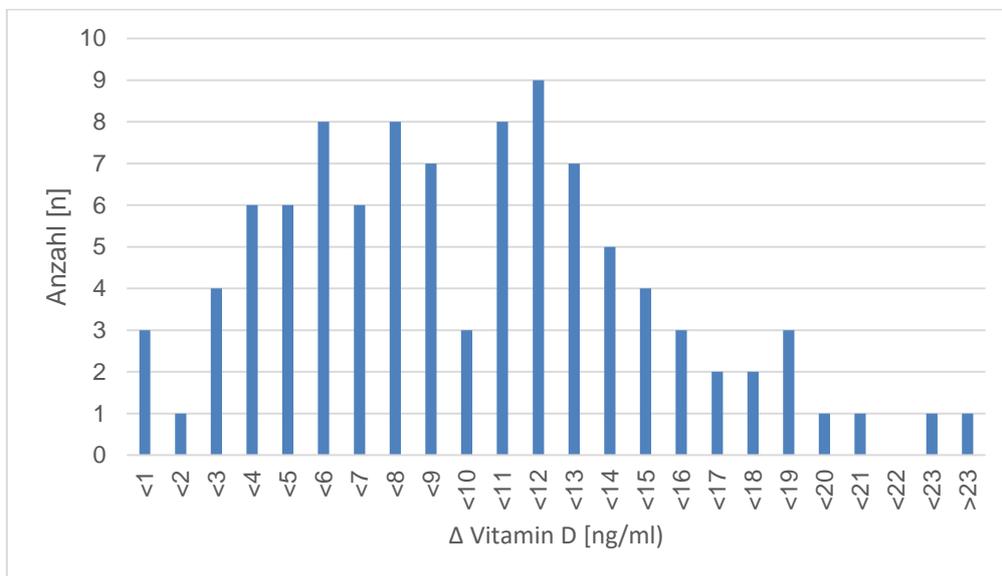


Abbildung 52: Delta Vitamin D Serumspiegel (Diasorin) der Gesamtkohorte im Vergleich der Werte vom Sommer 13 minus der Werte vom Winter 14

Betrachtet man die Kohorten getrennt, so ist auffällig, dass der Vitamin D Serumspiegel bei den Patienten mit Diabetes geringer ansteigt. Im Sommer 13 hatten die Patienten mit Diabetes einen mittleren Vitamin D Wert von 17,9 ng/ml, im Winter 14 einen Mittelwert von 10,4 ng/ml. Im Mittel änderte sich der Vitamin D Serumspiegel

um 7,9 ng/ml und damit deutlich unter dem Durchschnitt der Gesamtkohorte (siehe Abbildung 53). Der geringste Unterschied lag bei 0,09 ng/ml, die höchste Differenz bei 20,6 ng/ml.

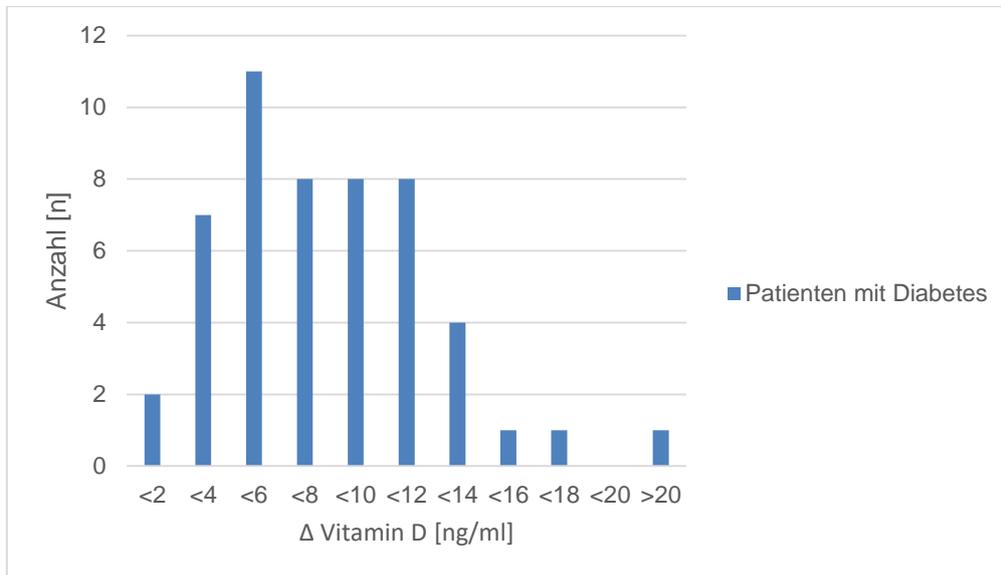


Abbildung 53: Delta Vitamin D Spiegel der Patienten mit Diabetes Sommer 13/Winter 14

Die Patienten ohne Diabetes hatten einen mittleren Δ Vitamin D von 11,4 ng/ml und liegen damit über dem Durchschnitt der Gesamtkohorte von 9,59 ng/ml. Der geringste Unterschied betrug 0,9 ng/ml, der höchste 29 ng/ml (siehe Abbildung 54).

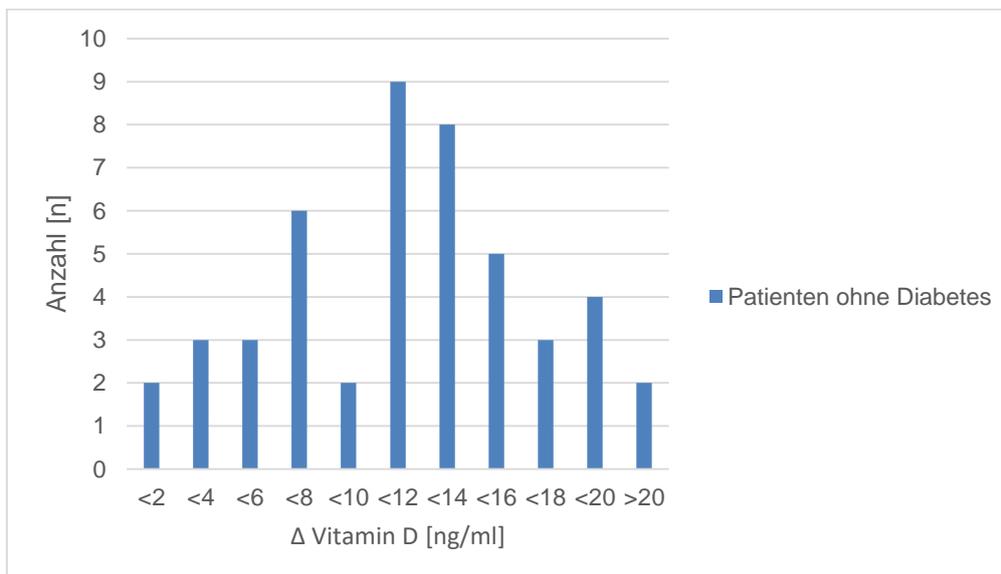


Abbildung 54: Delta Vitamin D Spiegel Patienten ohne Diabetes Sommer 13/ Winter 14

3.4.9 Einzelbeispiele

Nachfolgend werden einzelne Patienten vorgestellt, die ein Bild ergeben, wie heterogen die Patientenkohorte zusammengesetzt ist:

Fall1. B.E. weiblich, 57 Jahre, normgewichtige Patientin (BMI 24,8) mit arteriellem Hypertonus ohne Diabetes mellitus. Die Patientin weist eine sehr geringe Schwankung des Vitamin D-Spiegels auf, sie ist deutlich unterversorgt mit Vitamin D (siehe Abbildung 55). Sie arbeitet als Kindergärtnerin, raucht und achtet wenig auf ihre Gesundheit. Sie wurde Struma-reseziert. Nach Beendigung der Studie erlitt sie einen Myokardinfarkt.

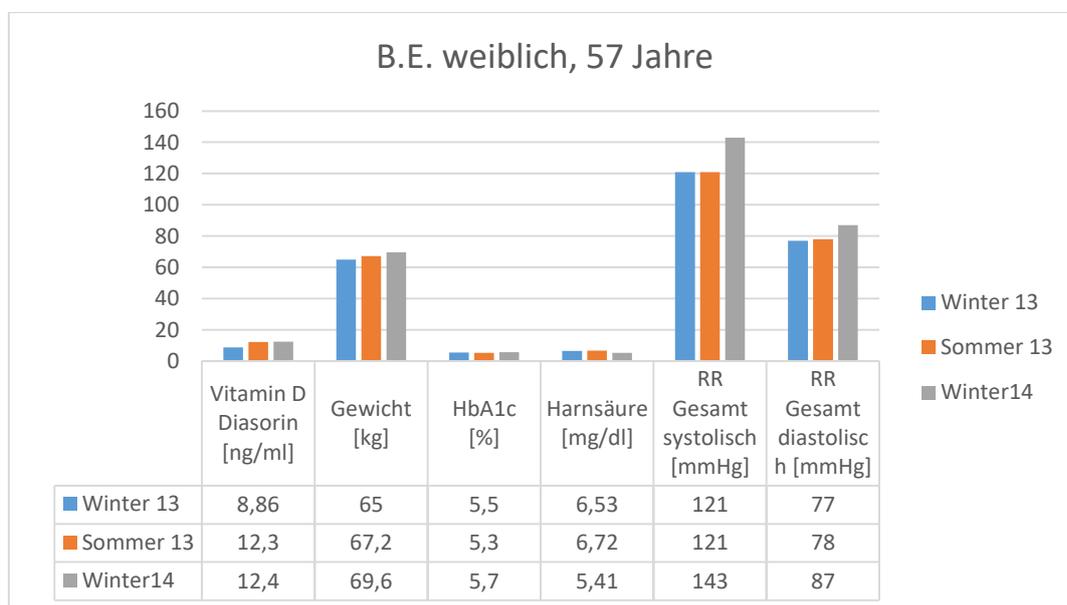


Abbildung 55: Beispiel für geringe Vitamin D Schwankungen, Patientin ohne Diabetes

Schlussfolgerung: Patientin B.E. ist als Kindergärtnerin mutmaßlich nicht nur in geschlossenen Räumen beschäftigt. Der geringe Anstieg des Vitamin D Spiegels kann auf einen konsequenten Sonnenschutz zurückzuführen sein. Außerdem wurde von Cutillas-Marco et al. ein Zusammenhang zwischen Rauchen und Vitamin D Mangel beschrieben [56].

Fall 2. Nächstes Einzelbeispiel beschreibt eine Patientin T.H., 65 Jahre alt, normgewichtig (BMI 22,8), arterieller Hypertonus, ohne Diabetes mellitus (siehe Abbildung 56). Die Patientin arbeitete als Büroangestellte. Sie war immer sehr auf ihr Äußeres bedacht, rauchte und wohnte in einem Eigenheim mit großem Garten und Pool. Die Patientin fiel immer durch die starke Sonnenbräunung auf. Sie wurde

Struma-reseziert, bei ihr war eine KHK bekannt. Nach Abschluss der Studie verstarb sie an einem Bronchialkarzinom.

Schlussfolgerung: Patientin T.H. weist deutliche saisonale Schwankungen des Vitamin D-Serumspiegels auf, die Patientin war immer sehr stark sonnengebräunt. Durch die Sonneneinstrahlung hat sie als eine der wenigen Patienten einen Vitamin D Serumspiegel, der im empfohlenen Bereich von >30 ng/ml liegt. Es ist anzunehmen, dass sie jede freie Minute in der Sonne genutzt hat, um sich zu bräunen. Im Winter fallen die Spiegel jedoch deutlich ab, sogar unterhalb der empfohlenen Serumkonzentration.

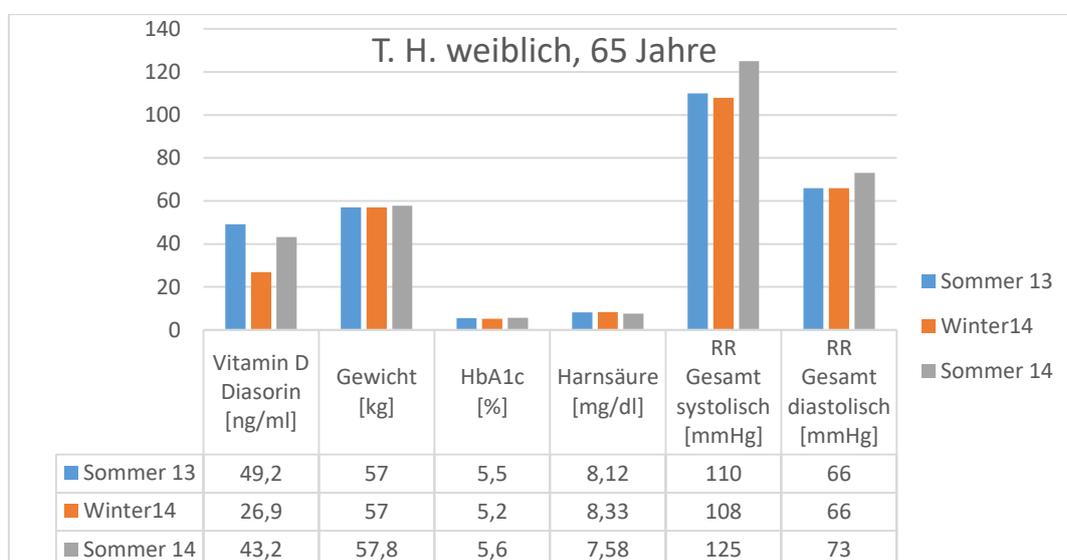


Abbildung 56: Beispiel für deutliche jahreszeitliche Vitamin D Schwankungen, Patientin ohne Diabetes

Fall 3. Nächstes Einzelbeispiel ist eine übergewichtige Patientin (BMI 35,1) mit arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus (W.C. 61 Jahre). Sie arbeitet als Vermittlerin beim Arbeitsamt, hat viele private Probleme, ist verwitwet, unter anderem hat ein Sohn extremes Übergewicht mit 259 kg. Sie ist deutlich unterversorgt mit Vitamin D (siehe Abbildung 57).

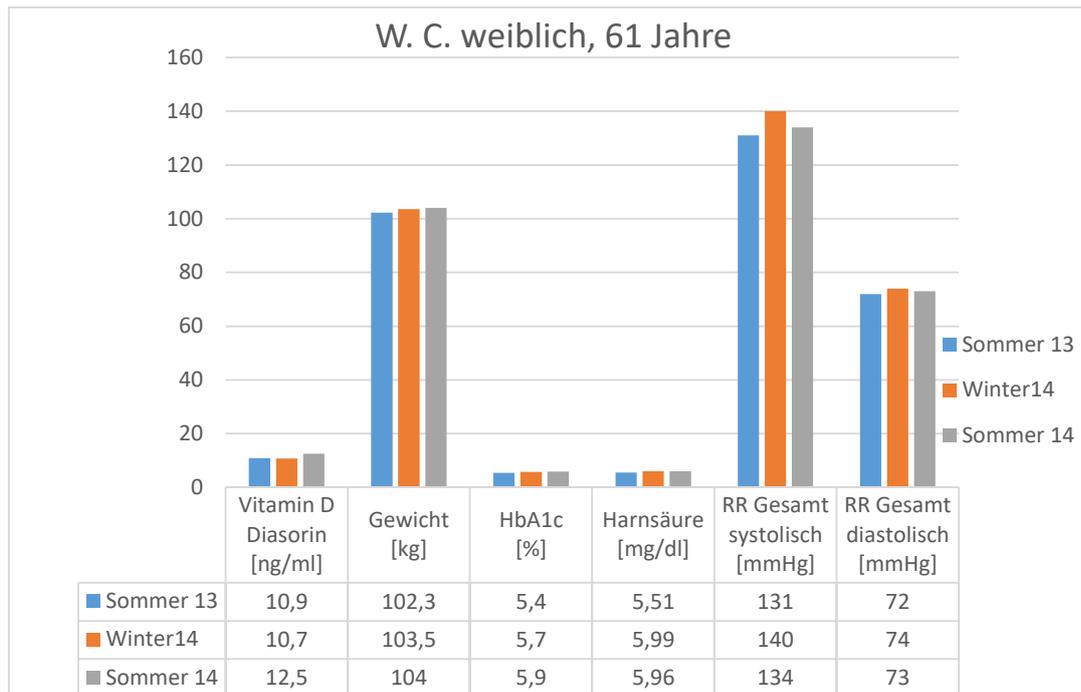


Abbildung 57: Beispiel für geringe Vitamin D Schwankungen, Patientin mit Diabetes mellitus

Schlussfolgerung: Diese Patientin ist ein Beispiel für niedrige Vitamin D Serumspiegel und Adipositas. Im Sommer kommt es nicht zu einem Anstieg der Serumspiegel, vermutlich hält sich die Patientin nicht in der Sonne auf.

Fall 4. Letztes Einzelbeispiel ist ein männlicher, übergewichtiger Patient mit arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus (K.U. 54 Jahre, BMI 36). Bei ihm ist seit vielen Jahren eine stabile KHK bekannt. Er wohnt auf einem Dorf, hat ein großes Grundstück. Von Beruf ist er Bauarbeiter.

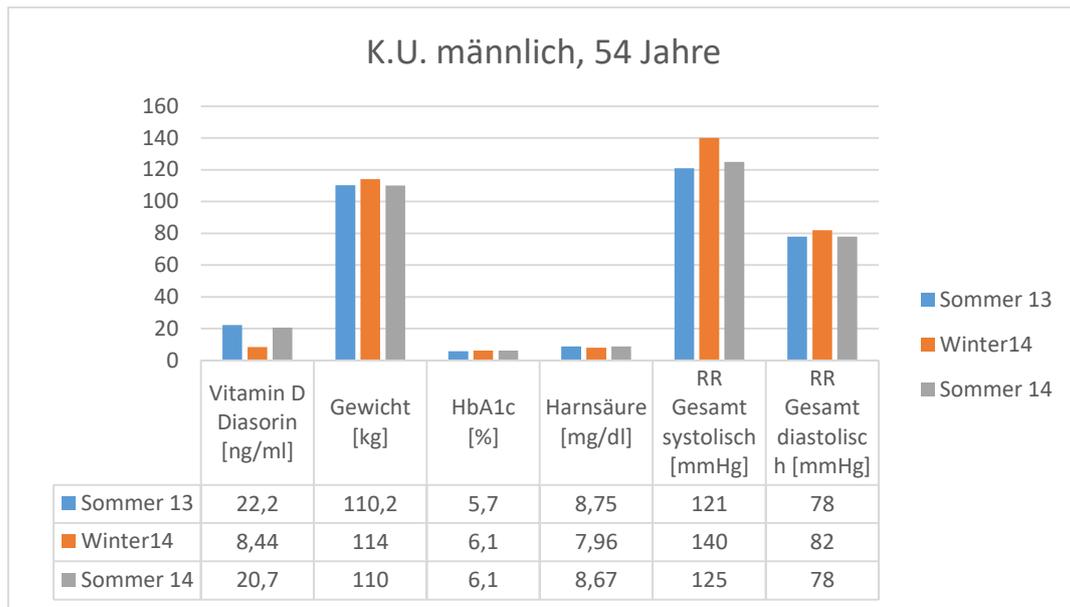


Abbildung 58: Beispiel für starke Vitamin D Schwankungen, Patient mit Diabetes

Schlussfolgerungen: Die Berufs- und Sozialanamnese lassen vermuten, der Patient hält sich oft im Freien auf. Die Vitamin D Serumspiegel liegen trotzdem nicht in dem empfohlenen Bereich. Im Winter ist der Patient deutlich unterversorgt.

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Bestimmung der Vitamin D Versorgung in einem hausärztlich geprägten Patientenkollektiv aus der Region Magdeburg/Haldensleben. Über einen Zeitraum von 18 Monaten wurden wiederholt Serumproben bei 101 Patienten entnommen, so dass die jahreszeitlichen Schwankungen erfasst werden können.

Als wichtigen Schritt vor einer Analyse der Daten wurden zwei gängige ELISA Verfahren eingesetzt, deren Genauigkeit und Reproduzierbarkeit bei der Ermittlung der Vitamin D Konzentration verglichen wurde. Die Ergebnisse weisen auf eine sehr gute Korrelation der Werte hin, wobei die Mittelwerte sich um 9 ng/ml (4%) unterscheiden (Mittelwert ELISA Diasorin 17 ng/ml, $\pm 8,5$; Mittelwert ELISA RIA IDS 26 ng/ml, $\pm 11,3$). In der Literatur gibt es verschiedene Analysen der Messmethoden. Einerseits verglich Denburg et al. die Messmethoden mit einem monoklonalen ELISA, einem polyklonalen ELISA und flüssige Chromatographie-Tandem-Massenspektrometrie [57]. Dabei konnten ähnliche Ergebnisse erzielt werden. Auch verglich Koivula et al. 4 vollautomatische Immunoassays mit flüssiger Chromatographie-Tandem-Massenspektrometrie [58], auch hier konnten valide Testergebnisse ermittelt werden. Dabei wurden folgende Testkits untersucht: Liaison® 25OH Vitamin D TOTAL, IDS iSYS 25-Hydroxy Vitamin D, ARCHITECT 25-OH Vitamin D, ADVIA Centaur® und der Liquid chromatography-tandem mass spectrometry 25-OH D.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Werte der Diasorin-Messmethode weiter betrachtet, da auch in anderen Studien diese herangezogen wurden und damit eine Vergleichbarkeit vorlag.

Die jahreszeitlichen Schwankungen der Vitamin D Werte sind intraindividuell sehr unterschiedlich und reichen von < 3 ng/ml bis 31,2 ng/ml im Winter und 5,9 ng/ml bis 49,2 ng/ml im Sommer (Diasorin).

Aufgrund der Daten zur Sonneneinstrahlung war der Winter 2014 mit 96 Sonnenstunden deutlich sonniger als der Winter 2013 mit 62 Sonnenstunden (Quelle: www.wetterkontor.de). Dies spiegelt sich auch in den leicht höheren Werten im Winter 2014 wider.

Einer Unterversorgung mit Vitamin D ist für beide Untergruppen zu finden, wobei die Patienten ohne Diabetes einen signifikant höheren Vitamin D Spiegel aufweisen als die Patienten mit Diabetes (14,08 ng/ml bei Patienten mit Diabetes und 20,09 ng/ml bei Patienten ohne Diabetes/Diasorin).

Ähnliche vergleichende Studien von Kohorten mit Erkrankungen wie Diabetes und Metabolisches Syndrom sind publiziert. So fand Bachali et al. bei gesunden Erwachsenen und bei Erwachsenen mit Diabetes auch signifikant unterschiedliche Werte (23,89 ng/ml versus 20,09 ng/ml) [59]. In einer neuseeländischen Studie von Hurst et al. wurden 84 Frauen täglich 4000 IE Vitamin D verabreicht, in der Kontrollgruppe Placebo. Hierbei wiesen alle Frauen einen Vitamin D Mangel auf (< 50 nmol/l, Diasorin) [60]. Kramer et al. untersuchte ein großes norddeutsches Patientenkollektiv mit über 98.000 Probanden, dabei wiesen mehr als 30 % der Probanden in den Monaten Januar bis April einen schweren Vitamin- D Mangel auf [61]. In einer Studie von Rabenberg et al. aus dem Jahr 2015 konnten Schwankungen des Vitamin D Serumspiegels aufgrund des Breitengrades des Wohnortes nachgewiesen werden. Man fand hier höhere Werte für die südlichen Regionen, also Breitengrad <50 (Magdeburg liegt bei Breitengrad 52,1). Der Mittelwert aller Probanden in dieser Studie lag bei 45,6 nmol/l (18,24 ng/ml) und damit noch über unserem Mittelwert für Patienten mit Diabetes [62].

Eine Korrelation mit dem BMI kann in den Daten nachgewiesen werden. In einer Arbeit von Lagunova et al. wurde der Zusammenhang zwischen Vitamin D Spiegel und BMI analysiert [63]. Dabei zeigte sich eine deutliche Korrelation: Je höher der BMI, desto niedriger war der Vitamin D Spiegel. Für diese Korrelation gibt es mehrere Erklärungsmodelle: Einerseits vermuten Drincic et al. eine volumetrische Verdünnung [64], andererseits wird vermutet, dass fettleibige Patienten sich weniger in der Sonne aufhalten und sich ungesund ernähren. Hier fehlen noch eindeutige Studien zu kausalen Zusammenhängen. Cordeiro et al. geht als Erklärung des Zusammenhanges von niedrigen Vitamin D Serumspiegeln und hohem BMI von einer metabolischen Dysfunktion aus. Damit verbunden sei eine Inaktivierung/ Aktivierung des Vitamin D Rezeptors im Fettgewebe [65]. In einer kleinen Studie von Blum et al. [66] wurde der Vitamin D Serumspiegel mit der Vitamin D Konzentration im subkutanen Fettgewebe verglichen. Dabei wurde zunächst eine deutliche Unterversorgung mit Vitamin D festgestellt. Im subkutanen Fettgewebe wurde allerdings eine sehr hohe Vitamin D

Konzentration gefunden. Weitere Studien sollten die Mechanismen zur Aktivierung oder Inaktivierung des Vitamin D Rezeptors im Fettgewebe untersuchen. Auch eine Leberinsuffizienz könnte als Ursache für niedrige Vitamin D Serumspiegel in Frage kommen, da Vitamin D in der Leber synthetisiert wird. Bei Adipositas kann eine nichtalkoholische Steatosis hepatis mit eingeschränkter Leberfunktion vorliegen. Entsprechende Untersuchungen der Leber erfolgten in der vorliegenden Studie nicht.

Es stellt sich die Frage nach der Verteilung des Vitamin D im Körper, wenn doch nachweislich eine große Menge Vitamin D bei übergewichtigen Patienten im Fettgewebe nachgewiesen werden kann. So fanden Heaney et al. in einem Tierversuch heraus, dass 65% in Form von nativem Cholecalciferol und 35% als 25-OH Hydroxyvitamin vorlagen. Dabei waren ca. 75% des Cholecalciferols im Fettgewebe nachweisbar, während das 25-OH Hydroxyvitamin im Körper gleichmäßiger verteilt (20% im Muskel, 30% im Serum, 35% im Fettgewebe und 15% in allen anderen Geweben) war [23].

Die Frage, ob mit den jahreszeitlichen Schwankungen der Vitamin D- Versorgung eine korrespondierende Änderung der Blutzuckereinstellung einhergeht kann mit den vorliegenden Daten nicht bestätigt werden. Bei einer Analyse der HbA1c-Werte mit den Vitamin D Spiegeln zeigt sich keine Korrelation.

Kritisch anzumerken ist, dass

- Die HbA1c- Werte einen Hinweis auf die glykämische Kontrolle der letzten 120 Tage geben und somit nicht über einen engen Zeitraum.
- Die positiven Effekte des Vitamin D auf die Insulinresistenz erst verzögert eintreten. In den Studien von P. Hurst et al. traten diese erst nach 6 Monaten auf und waren nach 3 Monaten nicht signifikant [60].
- In weiteren Studie mit Vitamin D Supplementierung waren die positiven Effekte nicht nachweisbar [67-69] .

Innerhalb der Kohorte von Patienten mit Diabetes wurde daher eine separate Analyse durchgeführt, bei der die Patienten mit einem Vitamin Status in der obersten Quartile mit der in der untersten Quartile hinsichtlich der BZ-Einstellung / glykämischen Kontrolle verglichen wurde. Auch hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

4.1 Vitamin D Status der Gesamtkohorte

Betrachtet man alle Patienten, lag der Mittelwert des Vitamin D Serumspiegels bei 16,9 ng/ml. Damit liegt der Durchschnittswert sogar noch unter dem Durchschnittswert von 45,6 nmol/l (18,2 ng/ml) von Rabenberg in einer Studie zum Vitamin D Status von Erwachsenen in Deutschland von 2015 [62]. In unserer Studie wiesen nur 8,3% einen ausreichenden Vitamin D Spiegel auf, 91,7% waren unterversorgt, wenn man den Referenzwert von >30 ng/ml zugrunde legt. In einer Studie von Kramer et al aus dem Jahr 2014 [61] wurden über 98.000 norddeutsche Probanden untersucht, bei > 30% der Probanden zeigte sich in den Monaten Januar bis April ein schwerer Vitamin D Mangel.

Es stellt sich nun die Frage nach dem optimalen Vitamin D Spiegel. Geht die chinesische Studie [70] von einem Vitamin D Mangel unter 20 ng/ml aus, so definieren viele Experten eine Vitamin D Insuffizienz zwischen 21 und 29 ng/ml [33, 71], einen schweren Vitamin D Mangel bei <10 ng/ml [72]. Thomas et al. teilt in der Studie die Patienten in Gruppen mit schwerem Vitamin D Mangel bei Serumspiegeln < 8 ng/ml, moderatem Vitamin D Mangel bei 8-15 ng/ml und normalem Vitamin D Haushalt bei Werten über 15 ng/ml ein [73]. In anderen Studien wird von optimalen Werten bei Serumspiegeln zwischen 36-40ng/ml berichtet [74]. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung legt einen gewünschten Vitamin D Serumspiegel von mehr als 20 ng/ml fest und beschreibt einen Vitamin D Mangel bei einem Wert von <12 ng/ml [34]. Gleichzeitig konstatiert die DGE, dass die Sonneneinstrahlung in unseren Breitengraden nur für 6 Monate ausreichende Vitamin D Spiegel bewirkt. Bedenken wir, dass der Mittelwert der Gesamtkohorte unserer Studie bei 16,98 ng/ml lag und 67 % einen Vitamin D Spiegel unter 20 ng/ml aufwiesen (Gesamtkohorte), so wäre die dringlichste Aufgabe zunächst den Vitamin D Mangel zu behandeln um den empfohlenen Wert von 20 ng/ml zu erreichen. Ob dies mit einer Anreicherung in Nahrungsmitteln, Anreicherung des Trinkwassers oder Supplementation mit Tabletten erfolgen soll, müsste durch Empfehlung der DGE und gesetzliche Verankerung des BMG erfolgen.

4.2 Unterschiede in den Kohorten mit und ohne Diabetes

Entsprechend den Einschlusskriterien liegen in den Untergruppen der Studie deutliche Unterschiede bei BMI, Gewicht, Bauchumfang und Diabetes mellitus Diagnose vor. Unterschiede gab es in der Erkrankungsdauer des arteriellen Hypertonus. Die Kohorte

ohne Diabetes war weniger lang erkrankt im Vergleich zur Kohorte mit Diabetes (8,1 Jahre versus 11,7 Jahre). Dies ist nicht verwunderlich, denn die Kohorte ohne Diabetes war normgewichtig und die Kohorte mit Diabetes deutlich übergewichtig und hatte einen größeren Bauchumfang. In einer Studie aus Kroatien konnte an Frauen um die Menopause gesehen werden, dass mit zunehmender Dauer des Hypertonus auch das Risiko für ein Metabolisches Syndrom zunimmt [75]. In unserer Studie war in der Kohorte mit Diabetes Übergewicht, Diabetes und Hypertonie vorgegeben. Außerdem fanden sich signifikant höhere Triglycerid- und signifikant niedrigere HDL-Werte in der Kohorte mit Diabetes, damit sind die Kriterien des Metabolischen Syndroms der International Diabetes Federation erfüllt [76]. Deshalb verwundert auch nicht die längere Erkrankungsdauer an Hypertonie bei den Patienten mit Diabetes, wobei der Diabetes allerdings als Folge des Übergewichts/ Metabolischen Syndroms angesehen werden muss, denn die durchschnittliche Hypertoniedauer in der Kohorte ohne Diabetes lag bei 5,9 Jahren und die Hypertoniedauer der Diabeteskohorte bei 11,7 Jahren.

Der Harnsäurewert war bei den Patienten mit Diabetes höher als bei den Patienten ohne Diabetes (6,3 mg/dl versus 5,1 mg/dl). In einer chinesischen Studie fanden Zhou et al. heraus, dass je höher der Harnsäurewert bei hypertensiven Patienten, desto höher das Risiko Diabetes zu entwickeln. Dieser Effekt war aber nur bei Frauen nachweisbar [77]. Ob dies der Grund für die höheren Harnsäurewerte in der Kohorte mit Diabetes unserer Studie ist oder ob es der Effekt des Übergewichts und der Überernährung ist, kann nur gemutmaßt werden. Außerdem wurde nicht zwischen urikosurisch behandelten Patienten und Patienten ohne urikosurische Therapie unterschieden.

Der Calciumwert bei den Patienten ohne Diabetes war höher als bei den Patienten mit Diabetes (2,4 mmol/l versus 2,35 mmol/l). Da zwischen Vitamin D und Calciumspiegel ein direkter Zusammenhang besteht, Vitamin D steigert die Calcium- und Phosphatresorption aus dem Ileum und hemmt die Parathormonausschüttung, könnte dies den Unterschied erklären. Holick et al fanden 2006 bei Patienten mit Vitamin D Spiegel unter 20 ng/ml auch einen erniedrigten Serumcalciumwert [78]. Unsere Probanden hatten in der Kohorte mit Diabetes einen Mittelwert des Vitamin D Spiegels von 14,1 ng/ml und in der Kohorte ohne Diabetes 20,1 ng/ml.

4.3 Saisonale Schwankungen der Gesamtkohorte

Die Gesamtkohorte wies deutliche saisonale Schwankungen auf. Diese waren jedoch interindividuell sehr unterschiedlich, wie die Fallbeispiele zeigen. So fanden sich Unterschiede des TSH Wertes, im Sommer waren die TSH-Werte gering höher als im Winter (1,51 $\mu\text{U/ml}$ versus 1,48 $\mu\text{U/ml}$). Diese Unterschiede zeigten jedoch nur einen nicht signifikanten Trend. Eine chinesische Studie von Wang et al. fanden genau den umgekehrten Effekt: Im Sommer lagen höhere TSH-Werte als im Winter vor [79]. Diese Studie umfasste mehr als 80.000 TSH-Messungen. Vermutlich war unsere Kohorte deutlich zu klein, um eine signifikante Korrelation nachweisen zu können.

Außerdem zeigte sich in der Gesamtkohorte eine geringere Microalbuminurie im Winter als im Sommer (8 mg/l versus 11 mg/l). Kritisch anzumerken ist, dass die Microalbuminurie semiquantitativ mit einem Urinstreifen bestimmt wurde. Zudem gibt es bei dieser Methodik einige Störfaktoren. In der Literatur gibt es jedoch einen ähnlichen Befund: Kim et al. konnten 2017 bei Probanden in einer Gruppe mit Vitamin D Mangel (Vitamin D Spiegel <15 ng/ml) sowie ausreichender Vitamin D Versorgung (Vitamin D Spiegel >15 ng/ml) Unterschiede in der Microalbuminurie nachweisen. Dabei zeigte sich bei den besser mit Vitamin D versorgten Probanden eine geringere Microalbuminurie [80], jedoch war der Unterschied nicht signifikant. Wir haben in unserer Studie die Gruppen nicht nach Vitamin D Mangel eingeteilt. Bezogen auf unseren Trend mit geringerer Microalbuminurie im Winter, müsste der Effekt des Vitamin D Spiegels umgekehrt sein.

Eine weitere Studie aus Nepal untersuchte die Änderung der Microalbuminurie in Abhängigkeit vom Harnsäurespiegel im Blut. Dabei zeigte sich eine signifikante Reduktion der Microalbuminurie nach Behandlung mit Febuxostat [81]. In unserer Studie wurde nicht nach Behandlung mit Urikostatika unterschieden, deshalb kann dies auch ein Störfaktor der Microalbuminurie-Messung sein.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass in der Region Haldensleben und Barleben bei den 101 untersuchten Patienten in 91,7% eine relative Vitamin D Unterversorgung vorliegt (Vitamin D Spiegel < 30 ng/ml). In der Gesamtkohorte wurde ein Mittelwert von $16,9 \pm 8,5$ ng/ml gefunden, bei den Patienten mit Diabetes ein Mittelwert von $14,1 \pm 7,1$ ng/ml und bei den Patienten ohne Diabetes ein Mittelwert von $20,1 \pm 8,7$ ng/ml. Damit haben die Patienten mit Diabetes deutlich geringere Vitamin D Serumspiegel als die Patienten ohne Diabetes. Ausgehend von der Gesamtkohorte hatten 21,9% einen Vitamin D Spiegel von unter 10 ng/ml, 45,5% einen Vitamin D Spiegel unter 20 ng/ml und 23,9% einen Vitamin D Spiegel unter 30 ng/ml. Nur 8,6% hatten eine gute Vitamin D Versorgung mit Messwerten über 30 ng/ml. Im Sommer erreichten 16% der Patienten Vitamin D Serumspiegel >30 ng/ml, 39,3% Serumspiegel über 20 ng/ml, 38,6% Serumspiegel über 10 ng/ml und 6% wiesen einen schweren Vitamin D Mangel auf mit <10 ng/ml.

Signifikante Unterschiede fanden wir auch bei der Harnsäurekonzentration, die Gruppe mit Diabetes hatte einen Mittelwert von $6,3 \pm 1,4$ mg/dl und die Gruppe ohne Diabetes $5,1 \pm 1,5$ mg/dl. Die Calcium Serumspiegel wiesen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auf, so hatten die Patienten mit Diabetes eine mittlere Calcium Serumkonzentration von 2,35 mmol/l und die Patienten ohne Diabetes 2,41 mmol/l. Im Mittelpunkt der Studie standen saisonale Schwankungen, der Vitamin D Spiegel lag im Mittel im Sommer bei $21,62 \pm 8,2$ ng/ml, im Winter bei $12,43 \pm 8,2$ ng/ml. Somit war der Vitamin D Serumspiegel im Winter fast halbiert.

Betrachtet man die Vitamin D Spiegel und die HbA1c Werte, so ergibt sich eine deutliche Korrelation in der Gesamtkohorte ($p < 0,001$), das heißt bei niedrigem Vitamin D Spiegel wurden höhere HbA1c Werte gemessen.

Außerdem konnte eine signifikante Korrelation von Vitamin D und BMI nachgewiesen werden ($p < 0,001$). Insgesamt waren die jahreszeitlichen Schwankungen interindividuell sehr unterschiedlich. Einzelfallbetrachtungen aus den Kohorten verdeutlichen die möglichen Einflussfaktoren, die in zukünftigen Interventionsstudien mit bedacht werden sollten.

6 Literaturverzeichnis

1. Pilz, S., et al., *Vitamin D, cardiovascular disease and mortality*. Clin Endocrinol (Oxf), 2011. **75**(5): p. 575-84.
2. Vo, P., et al., *Vitamin D Status at the Time of Hospitalization for Bronchiolitis and Its Association with Disease Severity*. J Pediatr, 2018. **203**: p. 416-422 e1.
3. Kaaviyaa, A.T., et al., *Vitamin D Deficiency as a Factor Influencing Asthma Control in Children*. Indian Pediatr, 2018. **55**(11): p. 969-971.
4. Annweiler, C., et al., *Vitamin D and Subjective Memory Complaint in Community-Dwelling Older Adults*. Curr Alzheimer Res, 2018. **15**(7): p. 664-670.
5. Sharma, S. and N. Aggarwal, *Vitamin D and Pelvic Floor Disorders*. J Midlife Health, 2017. **8**(3): p. 101-102.
6. Englund, M., J. Persson, and I. Bergstrom, *Lower pain and higher muscular strength in immigrant women with vitamin D deficiency following vitamin D treatment*. Int J Circumpolar Health, 2017. **76**(1): p. 1340547.
7. Grober, U., J. Reichrath, and M.F. Holick, *Live longer with vitamin D?* Nutrients, 2015. **7**(3): p. 1871-80.
8. Costan, A.R., C. Vulpoi, and V. Mocanu, *Vitamin D fortified bread improves pain and physical function domains of quality of life in nursing home residents*. J Med Food, 2014. **17**(5): p. 625-31.
9. Zhang, Y., et al., *Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2019. **366**: p. l4673.
10. Martineau, A.R., et al., *Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data*. BMJ, 2017. **356**: p. i6583.
11. Li, S., et al., *Metabolic Healthy Obesity, Vitamin D Status, and Risk of COVID-19*. Aging Dis, 2021. **12**(1): p. 61-71.
12. Radujkovic, A., et al., *Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients*. Nutrients, 2020. **12**(9).
13. Marik, P.E., P. Kory, and J. Varon, *Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection?* Med Drug Discov, 2020. **6**: p. 100041.
14. Mitchell, F., *Vitamin-D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome?* Lancet Diabetes Endocrinol, 2020. **8**(7): p. 570.
15. Rajakumar, K., *Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective*. Pediatrics, 2003. **112**(2): p. e132-5.
16. Goldblatt, H. and K.M. Soames, *The Supplementary Value of Light Rays to a Diet Graded in its Content of Fat-Soluble Organic Factor*. Biochem J, 1923. **17**(4-5): p. 622-9.
17. Haas, J., *[Vigantol--Adolf Windaus and the history of vitamin D]*. Wurzbg Medizinhist Mitt, 2007. **26**: p. 144-81.
18. Wolf, G., *The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus*. J Nutr, 2004. **134**(6): p. 1299-302.
19. Glover, M., J. Glover, and R.A. Morton, *Provitamin D3 in tissues and the conversion of cholesterol to 7-dehydrocholesterol in vivo*. Biochem J, 1952. **51**(1): p. 1-9.
20. Hollis, B.W., *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): p. 317-22.

21. Vieth, R., *What is the optimal vitamin D status for health?* Prog Biophys Mol Biol, 2006. **92**(1): p. 26-32.
22. Bouillon, R. and H. Van Baelen, *Transport of vitamin D: significance of free and total concentrations of the vitamin D metabolites.* Calcif Tissue Int, 1981. **33**(5): p. 451-3.
23. Heaney, R.P., et al., *Vitamin D3 distribution and status in the body.* J Am Coll Nutr, 2009. **28**(3): p. 252-6.
24. Shinkyo, R., et al., *Metabolism of vitamin D by human microsomal CYP2R1.* Biochem Biophys Res Commun, 2004. **324**(1): p. 451-7.
25. Felsenberg, D. and L. Maurer, *Vitamin D*, in *Harrisons Innere Medizin*, N. Suttrop, et al., Editors. 2020, ABW Verlag.
26. Dominguez, L.J., et al., *Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment.* Metabolites, 2021. **11**(4).
27. Bikle, D., et al., *Vitamin D metabolites in captivity? Should we measure free or total 25(OH)D to assess vitamin D status?* J Steroid Biochem Mol Biol, 2017. **173**: p. 105-116.
28. Asadi, M., et al., *Does aging increase vitamin D serum level in healthy postmenopausal women?* Acta Med Iran, 2013. **51**(10): p. 701-4.
29. Narang, R.K., et al., *A prediction tool for vitamin D deficiency in New Zealand adults.* Arch Osteoporos, 2020. **15**(1): p. 172.
30. Pike, J.W. and S. Christakos, *Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone.* Endocrinol Metab Clin North Am, 2017. **46**(4): p. 815-843.
31. DeLuca, H.F., *Overview of general physiologic features and functions of vitamin D.* Am J Clin Nutr, 2004. **80**(6 Suppl): p. 1689S-96S.
32. Chen, Y., et al., *Association between serum vitamin D and uric acid in the eastern Chinese population: a population-based cross-sectional study.* BMC Endocr Disord, 2020. **20**(1): p. 79.
33. Holick, M.F., *Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application.* Ann Epidemiol, 2009. **19**(2): p. 73-8.
34. German Nutrition, S., *New reference values for vitamin D.* Ann Nutr Metab, 2012. **60**(4): p. 241-6.
35. Munns, C.F., et al., *Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets.* J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(2): p. 394-415.
36. Heaney, R.P., et al., *Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D.* J Am Coll Nutr, 2003. **22**(2): p. 142-6.
37. Saeedi, P., et al., *Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition.* Diabetes Res Clin Pract, 2019. **157**: p. 107843.
38. Tonnie, T., et al., *Projected number of people with diagnosed Type 2 diabetes in Germany in 2040.* Diabet Med, 2019. **36**(10): p. 1217-1225.
39. Schmidt, C., et al., *[Prevalence and incidence of documented diabetes based on health claims data-reference analysis for diabetes surveillance in Germany]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2020. **63**(1): p. 93-102.*
40. Koster, I., I. Schubert, and E. Huppertz, *[Follow up of the CoDiM-Study: Cost of diabetes mellitus 2000-2009]. Dtsch Med Wochenschr, 2012. **137**(19): p. 1013-6.*

41. Kirchberger, I. and C. Meisinger, *KORA-Studie: Ergebnisse aus 20 Jahren Gesundheitsforschung in Augsburg*. Public Health Forum, 2012. **20**(3): p. 19-20.
42. Kahm, K., et al., *Health Care Costs Associated With Incident Complications in Patients With Type 2 Diabetes in Germany*. Diabetes Care, 2018. **41**(5): p. 971-978.
43. Chiasson, J.L., et al., *Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial*. Lancet, 2002. **359**(9323): p. 2072-7.
44. Hanefeld, M., et al., *Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies*. Eur Heart J, 2004. **25**(1): p. 10-6.
45. Brohall, G., A. Oden, and B. Fagerberg, *Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review*. Diabet Med, 2006. **23**(6): p. 609-16.
46. Lawall, H., P. Geisbusch, and R. Lobmann, *[Macroangiopathy in diabetes mellitus]*. Dtsch Med Wochenschr, 2020. **145**(22): p. 1606-1613.
47. Valensi, P., et al., *Targets for blood glucose: What have the trials told us*. European Journal of Preventive Cardiology, 2020. **26**(2_suppl): p. 64-72.
48. Koster, I., et al., *The cost burden of diabetes mellitus: the evidence from Germany--the CoDiM study*. Diabetologia, 2006. **49**(7): p. 1498-504.
49. Li, M. and M.G. Pezzolesi, *Advances in understanding the genetic basis of diabetic kidney disease*. Acta Diabetol, 2018. **55**(11): p. 1093-1104.
50. McKnight, A.J., S. Duffy, and A.P. Maxwell, *Genetics of diabetic nephropathy: a long road of discovery*. Curr Diab Rep, 2015. **15**(7): p. 41.
51. Petersmann, A., et al., *Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2019. **127**(S 01): p. S1-S7.
52. Wenzel-Seifert, K., M. Wittmann, and E. Haen, *QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes*. Dtsch Arztebl Int, 2011. **108**(41): p. 687-93.
53. Mancia, G., et al., *2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2013. **34**(28): p. 2159-219.
54. Adrian, L., C. Werner, and U. Laufs, *[ESC Guidelines 2016 - Heart Failure]*. Dtsch Med Wochenschr, 2017. **142**(15): p. 1123-1127.
55. Piepoli, M.F., et al., *2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*. Eur Heart J, 2016. **37**(29): p. 2315-2381.
56. Cutillas-Marco, E., et al., *Vitamin D deficiency in South Europe: effect of smoking and aging*. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2012. **28**(3): p. 159-61.
57. Denburg, M.R., et al., *Comparison of Two ELISA Methods and Mass Spectrometry for Measurement of Vitamin D-Binding Protein: Implications for the Assessment of Bioavailable Vitamin D Concentrations Across Genotypes*. J Bone Miner Res, 2016. **31**(6): p. 1128-36.

58. Koivula, M.K., et al., *Four automated 25-OH total vitamin D immunoassays and commercial liquid chromatography tandem-mass spectrometry in Finnish population*. Clin Lab, 2013. **59**(3-4): p. 397-405.
59. Bachali, S., et al., *Vitamin d deficiency and insulin resistance in normal and type 2 diabetes subjects*. Indian J Clin Biochem, 2013. **28**(1): p. 74-8.
60. von Hurst, P.R., W. Stonehouse, and J. Coad, *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): p. 549-55.
61. Kramer, J., A. Diehl, and H. Lehnert, *[Epidemiological study on the dimension of vitamin D deficiency in North Germany]*. Dtsch Med Wochenschr, 2014. **139**(10): p. 470-5.
62. Rabenberg, M., et al., *Vitamin D status among adults in Germany--results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)*. BMC Public Health, 2015. **15**: p. 641.
63. Lagunova, Z., et al., *The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season*. Anticancer Res, 2009. **29**(9): p. 3713-20.
64. Drincic, A.T., et al., *Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity*. Obesity (Silver Spring), 2012. **20**(7): p. 1444-8.
65. Cordeiro, A., et al., *Vitamin D metabolism in human adipose tissue: could it explain low vitamin D status in obesity?* Horm Mol Biol Clin Investig, 2017. **33**(2).
66. Blum, M., et al., *Vitamin D(3) in fat tissue*. Endocrine, 2008. **33**(1): p. 90-4.
67. Daly, R.M., et al., *The effects of progressive resistance training combined with a whey-protein drink and vitamin D supplementation on glycaemic control, body composition and cardiometabolic risk factors in older adults with type 2 diabetes: study protocol for a randomized controlled trial*. Trials, 2014. **15**: p. 431.
68. Gallagher, J.C., V. Yalamanchili, and L.M. Smith, *The effect of vitamin D supplementation on serum 25(OH)D in thin and obese women*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2013. **136**: p. 195-200.
69. Mousa, A., et al., *Vitamin D supplementation has no effect on insulin sensitivity or secretion in vitamin D-deficient, overweight or obese adults: a randomized placebo-controlled trial*. Am J Clin Nutr, 2017. **105**(6): p. 1372-1381.
70. Zhao, H., et al., *The Relationship Between Vitamin D Deficiency and Glycated Hemoglobin Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*. Diabetes Metab Syndr Obes, 2020. **13**: p. 3899-3907.
71. Mertens, P.R. and R. Muller, *Vitamin D and cardiovascular risk*. Int Urol Nephrol, 2010. **42**(1): p. 165-71.
72. Schlereth, F. and K. Badenhoop, *[Vitamin D : More than just a bone hormone]*. Internist (Berl), 2016. **57**(7): p. 646-55.
73. Thomas, M.K., et al., *Hypovitaminosis D in medical inpatients*. N Engl J Med, 1998. **338**(12): p. 777-83.
74. Bischoff-Ferrari, H.A., et al., *Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes*. Am J Clin Nutr, 2006. **84**(1): p. 18-28.
75. Trtica Majnaric, L., et al., *The Effect of Hypertension Duration and the Age of Onset on CV Risk Factors Expression in Perimenopausal Women*. Int J Hypertens, 2019. **2019**: p. 9848125.

76. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, *Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation*. Diabet Med, 2006. **23**(5): p. 469-80.
77. Zhou, C., et al., *Positive association of serum uric acid with new-onset diabetes in Chinese women with hypertension in a retrospective analysis of the China Stroke Primary Prevention Trial*. Diabetes Obes Metab, 2020. **22**(9): p. 1598-1606.
78. Holick, M.F., *Resurrection of vitamin D deficiency and rickets*. J Clin Invest, 2006. **116**(8): p. 2062-72.
79. Wang, D., et al., *Effects of sex, age, sampling time, and season on thyroid-stimulating hormone concentrations: A retrospective study*. Biochem Biophys Res Commun, 2018. **506**(3): p. 450-454.
80. Kim, S.G., et al., *The relationship between vitamin D and estimated glomerular filtration rate and urine microalbumin/creatinine ratio in Korean adults*. J Clin Biochem Nutr, 2018. **62**(1): p. 94-99.
81. Vaidya, B., K. Pudasaini, and S. Nakarmi, *Changes in Urinary Microalbumin Levels after Correction of Hyperuricemia in Patients with Gout: An Observational Cohort Study*. Int J Rheumatol, 2020. **2020**: p. 8310685.

7 Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Prof. Dr. P. R. Mertens bedanken, für die jahrelange Betreuung, Ermutigung und die vielen wertvollen Tipps.

Außerdem gilt mein Dank meinem Vater OMR Dr. G. H. Müller fürs Korrektur lesen und meiner Mutter Helga Müller, sie haben mich immer unterstützt und gefördert.

Ein großer Dank gilt meiner Kollegin Beata Kutz, die nicht nachgelassen hat, treibende Kraft zu sein.

Danke auch an das gesamte Praxisteam von Frau Kutz in Barleben und das Praxisteam in Haldensleben, sowie an meine Kollegin Dr. Ulrike Thurau, alle haben die Studie mitgetragen und gefördert.

Ein Dank sei auch gesagt den Mitarbeitern der Universitätsklinik Magdeburg, Frau Dr. K. Reschke, Frau C. Piehler und Frau Dr. K. Borucki, sowie Frau Kluge für die Terminabstimmung.

Frau Dr. Paula Löwe half bei einigen statistischen Auswertungen, danke dafür.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinem Mann Norbert Grotjohann und meinen Kindern Rebekka, Tabea und Eva, die immer wieder Verständnis zeigten und stets zu mir standen.

Danke an alle teilnehmenden Patienten, die erst das Durchführen der Studie ermöglichten.

8 Ehrenerklärung

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

Einfluss von saisonalen Vitamin D Schwankungen auf die Blutzuckereinstellung, die Proteinurie und metabolische Faktoren bei Bluthochdruck

in der Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie der Otto-von Guericke-Universität Magdeburg mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. P.R. Mertens, Frau OÄ Dr. Kirsten Reschke, Fr. Dr. K. Borucki, Frau Dr. P. Löwe, Frau C. Piehler, Frau C. Kluge, Frau B. Kutz, Frau Dr. U. Thureau ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden. Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 17.10.2021



Ulrike Grotjohann

Darstellung des Bildungsweges

9 Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Darstellung des Bildungsweges

10 Anhang

10.1 Korrelation der Messmethoden

Es kamen zwei Messmethoden zur Anwendung. Beide Messmethoden (Diasorin und RIAIDS) zeigten eine hochsignifikante Korrelation (0,94, $p < 0,001$).

Für die bessere Lesbarkeit der Analysen haben wir uns in der gesamten vorgelegten Arbeit auf die Messmethode Diasorin festgelegt. Diese Entscheidung hatte keine monetären Interessen.

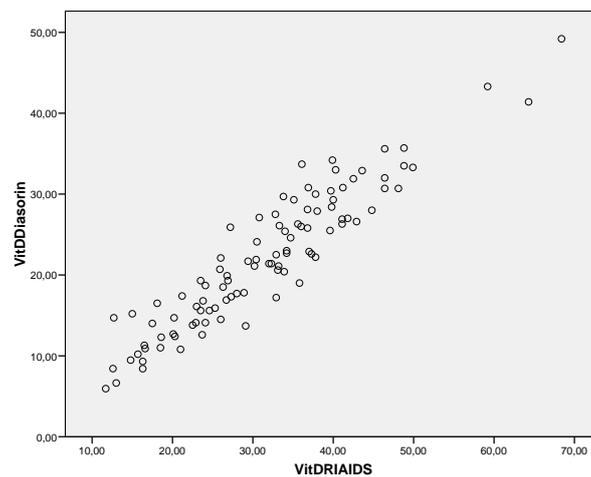


Abbildung 59: Korrelation der Messmethoden RIA und Diasorin (Einheiten in ng/ml)

10.2 Ethikvotum

ÄRZTEKAMMER SACHSEN-ANHALT

Körperschaft des öffentlichen Rechts



Geschäftsstelle Halle · Am Kirchtor 9 · 06108 Halle/Saale

ETHIKKOMMISSION

Frau
Ulrike Grotjohann
Arztpraxis
Gerikestraße 4
39340 Haldensleben

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

Ihr Zeichen:

Halle, 22. Oktober 2012

Unser Zeichen: 49/12 (bitte stets angeben)

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

Sehr geehrte Frau Kollegin Grotjohann,

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

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

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

Mit freundlichen Grüßen

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

ÄRZTEKAMMER SACHSEN-ANHALT
Körperschaft des öffentlichen Rechts



Geschäftsstelle Halle · Am Kirchtor 9 · 06108 Halle/Saale

ETHIKKOMMISSION

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

Ihr Zeichen:

Mitglieder der Ethikkommission (Wahlperiode 2011 – 2016)

Vorsitzender:

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

Weitere Mitglieder:

Rosemarie Bahn
Theologin

Dr. med. Maike Hartmann
Fachärztin für Allgemeinmedizin

Ass. jur. Kathleen Hoffmann
Juristin

Dr. med. Sabine Reinhold
Fachärztin für Innere Medizin

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

Dr. med. Hermann Voß
Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

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

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

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

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

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

10.3 Einwilligungserklärung

UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG

A.ö.R.

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



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

Einwilligungserklärung

zur Teilnahme an der Studie

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

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

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

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

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

(bitte zutreffendes ankreuzen)

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

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

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

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

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

....., den _____
(Ort)

(Unterschrift des Studienteilnehmers)

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

....., den _____
(Ort)

(Unterschrift des Arztes)

10.4 Prüfplan

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



Prüfplan

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

1. Patientenauswahl und Anzahl

Einschlusskriterien

Patienten im Alter von 45-65 Jahren.

Einschlusskriterien Gruppe 1:

Patienten mit arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus Typ II, BMI>32.

Einschlusskriterien Gruppe 2:

Patienten mit arterieller Hypertonie, BMI <27.

Ausschlusskriterien:

Antihypertensive Therapie mit mehr als 4 Wirkstoffen.

Serum-Kalium-Wert nicht im Normbereich.

Einnahme Vitamin D

Regelmäßiger Solariumbesuch im Winter

Drogen- und Alkoholabusus

Teilnahme an anderen Studien

Schwangere und Stillende

Minderjährige und nicht entscheidungsfähige Patienten werden ausgeschlossen.

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

Abbruch der Studie:

Nicht vorgesehen.

Anzahl:

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

2. Patientenaufklärung und Einwilligung

Patientenaufklärung und Einwilligung sind in der Anlage beigefügt.

3. Datenerfassung

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

4. Probengewinnung

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

Spontanurin-Probe (ca. 10 ml)

5. Probenaufarbeitung

Verarbeitung und Lagerung von Urin- und Blutproben

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

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

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

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

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

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

6. Statistik

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

Magdeburg, den _____

Beata Kutz

Ulrike Grotjohann

10.5 CRF Bogen

Influence of seasonal variations of vitamin D levels in diabetics and blood pressure control in hypertensive, normal weight patients



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

Demographie

Geschlecht männlich weiblich

Geburtsdatum ..

Einschlusskriterien Gruppe 1

- | | nein | ja |
|--|--|-----------------------|
| 1. Alter zwischen 45 und 65 Jahre | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2. Arterieller Hypertonus | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3. BMI < 25 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4. Bereitschaft des Patienten zur Nachuntersuchung | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5. Schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten vorhanden | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Datum der Einwilligungserklärung | <input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> | (TT.MM.JJJJ) |

Einschlusskriterien Gruppe 2

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

Influence of seasonal variations of vitamin D levels in diabetics and blood pressure control in hypertensive, normal weight patients



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

Ausschlusskriterien

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

Vor- und Begleiterkrankungen

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



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

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

Risikofaktoren

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

Influence of seasonal variations of vitamin D levels in diabetics and blood pressure control in hypertensive, normal weight patients



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

Risikofaktoren- Laborwerte

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

Vor- und Begleitmedikation

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

Center	<input type="text"/>	Patient	<input type="text"/>
Datum der Visite	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/>		-Ende der Studie-

Abschlussuntersuchung

- Reguläres Studienende
Datum der Beendigung der Studie .. (TT.MM.JJJJ)
- Vorzeitiges Ausscheiden des Patienten
Datum des Abbruchs .. (TT.MM.JJJJ)

Grund des vorzeitigen Austritts des Patienten aus der Studie

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

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

Influence of seasonal variations of vitamin D levels in diabetics and blood pressure control in hypertensive, normal weight patients

2012

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

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

Risikofaktoren

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

Risikofaktoren- Laborwerte

HbA1c kap. , % , mmol/mol
 Cholesterin Gesamt mg/dl
 HDL mg/dl

Influence of seasonal variations of vitamin D levels in diabetics and blood pressure control in hypertensive, normal weight patients



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

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

Vor- und Begleitmedikation

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

Datum

Unterschrift Studienarzt

10.6 Dokumentationsbogen

UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.

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

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

**Dokumentationsbogen:**

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

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