

Diplomarbeit

TITEL

**Zusammenhang zwischen Vitamin D- Spiegel und
Patienten mit einer operationspflichtigen koronaren
Herzkrankheit (KHK) im Vergleich zu herzgesunden
Patienten**

eingereicht von

Carolina Schöning

Geb.Dat.: 24.04.1987

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

**Univ. Klinik für Chirurgie Graz
Klinische Abteilung für Herzchirurgie**

unter der Anleitung von

PD Dr. Astrid Fahrleitner-Pammer

OA Dr. Daniela-Eugenia Malliga

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagungen

Ich möchte mich bei PD Dr. Astrid Fahrleitner-Pammer für die Bereitstellung des Themas, die Beantwortung der Fragen und die Unterstützung vor allem zu Beginn der Diplomarbeit bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Zweitbetreuerin OA Dr. Daniela-Eugenia Malliga. Liebe Daniela, Du hast mir mit Deiner Kompetenz, Deinen vielen Ideen, Deiner Motivation und Sympathie den Weg der Diplomarbeit sehr erleichtert. Ein großes Lob und vielen Dank dafür.

Ein großes Dankeschön möchte ich auch an meine Eltern aussprechen, die mir während der gesamten Studienzeit sowohl finanziell als auch emotional und immer mit gutem Rat und mit so viel Herzlichkeit beiseite gestanden haben. Vielen Dank auch an meine Geschwister Laura, Matthias und Adrian, die mir ebenfalls mit Rat und Tat beiseite gestanden haben.

Danke auch an meine lieben Freunde, die mir die Studienzeit zu einer unvergesslich schönen Zeit gemacht haben. Danke vor allem an Christiane, für die vielen Tipps zur Diplomarbeit und an Verena und Ingrid für das offene Ohr in jeder Situation.

Dankeschön !

Zusammenfassung

Hintergrund: Die koronare Herzkrankheit gilt als eine der häufigsten Todesursachen in den Industrienationen. Sie hat eine Reihe von Risikofaktoren, darunter wird in der Literatur auch der Vitamin D Mangel diskutiert. Vitamin D Mangel betrifft etwa 50% der Bevölkerung weltweit und stellt somit ein globales Problem dar. Ziel dieser Studie ist die Untersuchung des Vitamin D Spiegels bei Patienten mit einer operationspflichtigen koronaren Herzerkrankung im Vergleich zu einer herzgesunden Kontrollgruppe. Zudem soll der Zusammenhang zwischen der KHK Progredienz und dem Vitamin D Spiegel evaluiert werden. Weiteres Studienziel ist die Überprüfung der Risikofaktoren der KHK, auf die das Vitamin D Einfluss hat.

Methoden: Die Kohortenstudie umfasste 138 männliche Patienten im Alter von 40-93 Jahren. 68 Patienten enthält die KHK-Gruppe und 70 Patienten die Kontrollgruppe. Bei allen Patienten wurde 25(OH)D, sowie LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride, Cholesterin, PTH sowie Ca gesamt im Serum gemessen. Patientendaten wie BMI, NYHA- und CCS-Stadien, arterieller Hypertonus, sowie Karotisplaque wurden aus der Patientenakte entnommen. Alle Daten wurden im Zusammenhang mit drei 25(OH)D- Gruppen (<20 /20-30 / >30 ng/ml) statistisch ausgewertet.

Ergebnisse: Die KHK-Gruppe wies im Gegensatz zur Kontrollgruppe einen um 2,45ng/ml niedrigeren 25(OH)D Spiegel auf. Die KHK III zeigte einen um 0,95ng/ml höheren 25(OH)D Spiegel auf als die KHK II. Bei den NYHA- und CCS-Stadien ließ sich kein Trend erkennen. Der Prozentanteil des Diabetes Typ 2 sank mit steigendem 25(OH)D (<20/ 20-30/>30 ng/ml) um 4%. Die arterielle Hypertonie zeigte einen leichten Abfall (~4,5%) in den Vitamin D Gruppen 20-30 und >30 ng/ml im Vergleich zur <20 ng/ml Gruppe. Beim BMI ließ sich kein Trend beobachten. LDL- und HDL-Cholesterin stiegen mit steigendem 25(OH)D leicht an (LDL: 57,5/67,0/70,5 mg/dl; HDL29,0/31,0/32,0 mg/dl). Bei Cholesterin, den Triglyceriden, dem PTH und dem Ca gesamt ließ sich kein Trend erkennen.

Schlussfolgerung: Der 25(OH)D Spiegel der KHK-Gruppe war im Vergleich zur Kontrollgruppe nur geringgradig niedriger. Eine protektive Eigenschaft von Vitamin D in Bezug auf eine Progredienz der KHK konnte nicht festgestellt werden. Insgesamt ließen sich bei den Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung nur wenige Trends erschließen.

Abstract

Background. Coronary artery disease is deemed to be responsible for one of the most causes of death in industrial nations. Several risk factors are known. There is data that Vitamin D deficiency is involved in the pathogenesis of cardiovascular diseases. Vitamin D deficiency is prevalent in about 50% of the population worldwide and represents a considerable global problem. The scope of this study was to investigate the Vitamin D level of patients with coronary artery disease in comparison with that of a heart fit control group. Furthermore, the relation between Vitamin D level and the progress of coronary artery disease and the influence of Vitamin D levels on the risk factors of coronary artery disease were to be evaluated.

Methods. The cohort study included 138 male patients (aged 40 - 93 years). 68 patients belonged to the heart disease group and 70 patients to the control group. In each patient blood levels of 25(OH)D, LDL, HDL, cholesterol, triglycerides, parathyroid hormone and calcium were measured. Patient data such as BMI, NYHA- and CCS-stages, arterial hypertension as well as plaque of carotid artery were taken from patient records. All data were statistically analyzed in relation to three Vitamin D groups (<20 / 20-30 / >30ng/ml).

Results. 25(OH)D levels were lower in the mean by 2.45ng/ml in the heart disease group than in the control group. Mean 25(OH)D levels were higher by 0,95 ng/ml in coronary artery disease stage III in comparison with that of stage II. NYHA- and CCS-stages were without effect on Vitamin D levels. The percentage of type 2 diabetes was reduced by 4 % with rising 25(OH)D levels (<20/ 20-30 / >30 ng/ml). Arterial hypertension was slightly reduced by about 4,5% in Vitamin D groups of 20-30 ng/ml and >30ng/ml in comparison with <20ng/ml group. BMI data showed no relation with vitamin D levels. LDL and HDL slightly increased with rising 25(OH)D levels. (LDL: 57,5/67,0/70,5 mg/dl; HDL 29,0/31,0/32,0 mg/dl), while cholesterol, triglycerides, PTH and Ca were without effect.

Conclusion. 25(OH)D levels were slightly lower in the heart disease group than in the control group. A cardio protective effect of Vitamin D on the progress of coronary artery disease could not be shown. Only minor effects on the risk factors could be detected.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen.....	viii
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xii
1 Einleitung.....	1
2 Allgemeiner Teil	3
2.1 Koronare Herzkrankheit	3
2.1.1 Definition und Epidemiologie	3
2.1.2 Pathophysiologie	4
2.1.3 Risikofaktoren und Entstehung der Koronarsklerose.....	5
2.1.4 Angina Pectoris und NYHA-Klassifikation.....	8
2.1.5 Anatomie und Einteilung der KHK	10
2.1.6 Indikationen zur operativen Therapie.....	11
2.2 Vitamin D.....	12
2.2.1 Biosynthese und Aufnahme	12
2.2.2 Wirkungen von 1,25(OH) ₂ D	15
2.2.3 Wirkungen von 1,25(OH) ₂ D im Mineralstoffwechsel.....	17
2.2.4 Laborwerte und Prävalenz.....	20
2.2.5 Vitamin D und das Herz	22
2.2.6 Vitamin D Supplementierung	32
3 Material und Methoden	34
3.1 Studienhintergrund.....	34
3.2 Studienziel.....	34
3.3 Studienablauf	35
3.4 Studienteilnehmer	35
3.4.1 Einschlusskriterien.....	35
3.4.2 Ausschlusskriterien.....	35
3.4.3 Methodenbeschreibung der 25 (OH) Vitamin D – Bestimmung	36
3.5 Studienrisiken.....	36

3.6	Statistische Auswertung	37
3.7	Literaturrecherche	38
4	Ergebnisse – Resultate	39
4.1	Deskriptive Analyse:.....	39
4.2	25- Hydroxyvitamin D (25(OH)D)	39
4.2.1	KHK- Gruppe:	40
4.2.2	Kontrollgruppe:	40
4.3	Aufteilung der Vitamin D Werte in drei Gruppen	41
4.4	Fortschritt KHK:.....	42
4.5	Karotisplaque	43
4.6	NYHA	44
4.7	CCS-Klassifikation.....	45
4.8	Überprüfung der Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit	46
4.8.1	Hypertonus	46
4.8.2	BMI	47
4.8.3	Diabetes mellitus Typ 2	48
4.8.4	Lipide	49
4.8.5	PTH	53
4.8.6	Calcium.....	54
4.8.7	1,25(OH)2D	55
4.8.8	Vergleich des 25(OH)D's in den Altersgruppen	56
5	Diskussion	58
5.1	Diskussion der Prävalenz des 25(OH)Ds	58
5.2	Diskussion über die Progredienz der KHK	59
5.2.1	Vergleich des Vitamin D-Werts bei Zweigefäßerkrankung und Dreigefäßerkrankung.....	59
5.2.2	NYHA- und CCS-Stadien.....	59
5.3	Diskussion der Auswirkungen von Vitamin D auf die Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit.....	60
5.3.1	Hypertonus	60
5.3.2	BMI	60
5.3.3	Karotisplaque	61
5.3.4	Diabetes Typ 2.....	61
5.3.5	Dyslipidämie	62

5.3.6	Parathormon und Calcium	63
5.4	Calcitriol	64
5.5	Vergleich des 25(OH)D's in den Altersgruppen.....	64
5.6	Limitationen der Studie.....	65
5.7	Schlussfolgerung.....	65
6	Literaturverzeichnis	66
7	Curriculum Vitae	74
	Persönliche Daten:	74
	Schulbildung:	74
	Hochschulbildung:.....	74
	Praktika und Famulaturen:.....	75
	Spezielle Studienmodule:	75

Glossar und Abkürzungen

1,25(OH) ₂ D	1,25- Dihydroxy-Vitamin D
25(OH)D	25-Hydroxyvitamin D
%	Prozent
A.	Arteria
a	Jahre
AP	Angina Pectoris
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AGEs	Advanced glykosylation endproducts
BMI	Body Mass Index
CCS	Canadian-Cardiovascular-Society
CRP	C-reaktives Protein
d	Tag
DNA	Deoxyribonucleic acid
FGF-23	Fibroblast-Growth-Factor 23
HDL	High Density Lipoprotein
HO-LDL	hochoxidiertes LDL
IDS-iSYS	Immunodiagnostic Systems
IL-12	Interleukin 12
IQR	Interquartilsabstand
IU	International Unit
Kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
KHK	Koronare Herzkrankheit
KHK2	Zweigegefäßerkrankung
KHK3	Dreigegefäßerkrankung
LAD	Left Anterior Decending
LCA	Left Coronary Artery
LDL	Low Density Lipoprotein
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
MO-LDL	minimal oxidiertes LDL
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
NHANES	National Health and Nutrition Examination Surveys
nm	Nanometer
nmol/L	Nanomol pro Liter

NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	New York Heart Association
p	Signifikanzwert
pg/ml	Picogramm pro Milliliter
PTH	Parathormon
RAAS	Renin-Angiotensin- Aldosteron- System
RANKL	receptor activator of NFκB ligand
RCA	Right Coronary Artery
RCX	Ramus Circumflexus
RR	Blutdruck
RIVA	Ramus interventricularis Anterior
RXR	Retinoid-X-Rezeptor
TNF α	Tumornekrosefaktor α
TRPV5	Transient Receptor Potential Vanilloid 5
TRPV6	Transient Receptor Potential Vanilloid 6
Vitamin D2	Ergocalciferol
Vitamin D3	Cholecalciferol
VDBP	Vitamin D- bindendes Protein
VDR	Vitamin D Rezeptor
UV	Ultraviolett
UVA	Ultraviolettstrahlung (Wellenlänge 315 - 380 nm)
UVB	Ultraviolettstrahlung (Wellenlänge 280 - 315 nm)
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gestorbene 2010 nach Hauptgruppen der Todesursachen und Geschlecht(5).....	3
Abbildung 2: Errechnetes 10-Jahres-Framingham-Risiko im Bezug zum hs(hochsensitiven)-CRP-Spiegel. (10)	7
Abbildung 3: Abbildung der Koronararterien (13)	10
Abbildung 4: Synthese und Aktivierung von Vitamin D(15)	13
Abbildung 5: Bindung von 1,25(OH) ₂ D an die Zielzelle. (19).....	15
Abbildung 6: Schematische Dartsellung des hormonellen Regelkreises(15).....	17
Abbildung 7: Risikofaktoren Vitamin D-Mangel.....	21
Abbildung 8: Einflüsse von Vitamin D Mangel auf die kardiovaskulären Risikofaktoren.....	22
Abbildung 9: Der antihypertensive Effekt von Vitamin D(41)	23
Abbildung 10: Vergleich der Mediane des 25(OH)Ds von KHK- und Kontrollgruppe	39
Abbildung 11: Anzahl der Vitamin D Bestimmungen der KHK-Gruppe in den verschiedenen Jahreszeiten.....	40
Abbildung 12: Anzahl der Vitamin D Bestimmungen der Kontrollgruppe in den verschiedenen Jahreszeiten.....	40
Abbildung 13: Prozentanteil des 25(OH)Ds in den Gruppen <20 / 20-30 / >30 ng/ml der KHK- und Kontrollgruppe.....	41
Abbildung 14: Median des 25(OH)Ds in der Gruppe KHK II und KHK III.....	42
Abbildung 15: Prozentanteil der KHK-Patienten mit Karotisplaque über 40% in den 25(OH)D-Gruppen <20 / 20-30 / >30 ng/ml.....	43
Abbildung 16: Prozentanteil der NYHA-Stadien in den 25(OH)D Gruppen <20 /20-30 / >30 ng/ml der KHK Gruppe	44
Abbildung 17: Prozentanteil der CCS-Stadien in den 25(OH)D Gruppen <20 / 20-30 / > 30 ng/ml der KHK Gruppe	45
Abbildung 18: Prozentanteil von Patienten mit Hypertonie in den 25(OH)D Gruppen <20 / 20-30 / > 30 ng/ml der KHK Gruppe	46
Abbildung 19: Body Mass Index in den 25(OH)D Gruppen <20/ 20-30 / >30 ng/ml der KHK Gruppe	47
Abbildung 20: Prozentanteil von KHK-Patienten, die an Diabetes erkrankt sind.	48

Abbildung 21: Cholesterinwert der KHK-Patienten in den 25(OH)D Gruppen <20 / 20-30 / >30 ng/ml	49
Abbildung 22: Triglyceride der KHK-Patienten in den 25(OH)D Gruppen <20 /20-30 / > 30 ng/ml	50
Abbildung 23: Low-density Lipoprotein der KHK-Patienten in den 25(OH)D Gruppen <20 /20-30 / >30 ng/ml	51
Abbildung 24: High-density-Lipoprotein der KHK-Patienten in den 25(OH)D-Gruppen <20 /20-30 / >30 ng/ml	52
Abbildung 25: Parathormonwerte der KHK-Patienten in den 25(OH)D Gruppen <20 /20-30 / >30 ng/ml	53
Abbildung 26: Kalzium ges. der KHK-Patienten in den Gruppen <20 /20-30 / >30 ng/ml	54
Abbildung 27: Dihydroxy - Vitamin D der KHK-Patienten in den Gruppen <20 /20-30 / >30 ng/ml	55
Abbildung 28: Vergleich 25(OH)D der KHK-Gruppe und der Kontrollgruppe in den Altersgruppen 40-50a / 50-60a / 60-70a / 70-80a.....	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren KHK	8
Tabelle 2: NYHA- und CCS- Klassifikation (11),(3).....	9
Tabelle 3: Bedeutung der 25(OH)D-Spiegel im Serum(1)	20
Tabelle 4: Änderung des Blutdrucks nach Vitamin D Gabe. Zusammenfassung von 13 randomisierten interventionellen Studien.(55)	27
Tabelle 5: Vergleich der Mediane des 25(OH)Ds von KHK- und Kontrollgruppe. 39	
Tabelle 6: Prozentanteil des 25(OH)Ds in den Gruppen <20 / 20-30 / >30 ng/ml der KHK- und Kontrollgruppe	41
Tabelle 7: Median des 25(OH)Ds in der Gruppe KHK II und KHK III	42
Tabelle 8: Prozentanteil der KHK-Patienten mit Karotisplaque über 40% in den 25(OH)D-Gruppen <20 / 20-30 / >30 ng/ml.....	43
Tabelle 9: Prozentanteil der NYHA-Stadien in den 25(OH)D Gruppen <20 /20-30 / >30 ng/ml der KHK Gruppe	44
Tabelle 10: Prozentanteil der CCS-Stadien in den 25(OH)D Gruppen <20 / 20-30 / > 30 ng/ml der KHK Gruppe	45
Tabelle 11: Prozentanteil von Patienten mit Hypertonie in den 25(OH)D Gruppen <20 / 20-30 / > 30 ng/ml der KHK Gruppe	46
Tabelle 12: Body Mass Index in den 25(OH)D Gruppen <20/ 20-30 / >30 ng/ml der KHK Gruppe.....	47
Tabelle 13: Prozentanteil von KHK-Patienten, die an Diabetes erkrankt sind.....	48
Tabelle 14: Cholesterinwert der KHK-Patienten in den 25(OH)D Gruppen <20 / 20-30 / >30 ng/ml	49
Tabelle 15: Triglyceride der KHK-Patienten in den 25(OH)D Gruppen <20 /20-30/ > 30 ng/ml	50
Tabelle 16: Low-density Lipoprotein der KHK-Patienten in den 25(OH)D Gruppen <20 /20-30 / >30 ng/ml	51
Tabelle 17: High-density-Lipoprotein der KHK-Patienten in den 25(OH)D- Gruppen <20 /20-30 / >30 ng/ml	52
Tabelle 18: Parathormonwerte der KHK-Patienten in den 25(OH)D Gruppen <20 /20-30 / >30 ng/ml	53
Tabelle 19: Calcium ges. der KHK-Patienten in den Gruppen <20 /20-30 / >30 ng/ml	54

Tabelle 20: Dihydroxy - Vitamin D der KHK-Patienten in den Gruppen <20 /20-30 / >30 ng/ml	55
Tabelle 21: Vergleich 25(OH)D der KHK-Gruppe und der Kontrollgruppe in den Altersgruppen 40-50a / 50-60a / 60-70a / 70-80a.....	56

1 Einleitung

Vitamin D Mangel betrifft etwa 50% der Bevölkerung weltweit. (1) Die Gründe sind vielfältig und häufig auf den Lebensstil sowie auf Umweltfaktoren zurück zu führen. Als Beispiele seien hierfür eine geringere Aktivität im Freien, die Luftverschmutzung und die Zunahme von schattenbringenden, hohen Wolkenkratzern aufgeführt. Diese Faktoren führen zu einer mangelhaften Sonnenexposition, die notwendig ist für eine UVB induzierte Vitamin D Produktion in der Haut. Der Vitamin D Mangel nimmt mit der Distanz zum Äquator sowie in den Wintermonaten zu. (1) Bestens untersucht sind die Effekte von Vitamin D auf den Knochen und den Calciumstoffwechsel. Studien zeigen jedoch, dass die Wirkung von Vitamin D nicht ausschließlich auf den Knochen begrenzt ist. Es gibt zahlreiche Studien, die den Einfluss von Vitamin D auf chronische Erkrankungen, autoimmune Erkrankungen, Tumorleiden und besonders auch kardiovaskuläre Erkrankungen untersuchen. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind in den Industrieländern für 45% der Gesamtmortalität verantwortlich und stellen damit die häufigste Todesursache noch vor den Krebserkrankungen dar. (2) Somit wird die Brisanz dieses Themas deutlich. Ein Mangel an Vitamin D kann Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, wie die koronare Herzkrankheit, begünstigen. Kardiotrope Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, akute und chronische Entzündungen, sowie chronische Nierenerkrankungen können durch Vitamin D Mangel verschlechtert werden.

Ziel dieser Diplomarbeit ist die Überprüfung des Vitamin D Spiegels bei operationspflichtigen Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung in Vergleich zu einer herzgesunden Kontrollgruppe. Zudem wird die Progredienz der koronaren Herzkrankheit in Abhängigkeit von unterschiedlichen Vitamin D Spiegeln untersucht. Dabei wird unterschieden zwischen den Vitamin D Werten von Patienten mit 2-Gefäßerkrankung und 3-Gefäßerkrankung und herzgesunden Patienten.

Zusätzlich werden die Risikofaktoren der KHK beleuchtet, auf die Vitamin D einen Einfluss haben könnte.

Zur Durchführung dieser Diplomarbeit wurden 138 Patienten rekrutiert, davon 68 mit manifester, symptomatischer operationspflichtigen koronaren Herzkrankheit und 70 altersgenormte herzgesunde Patienten.

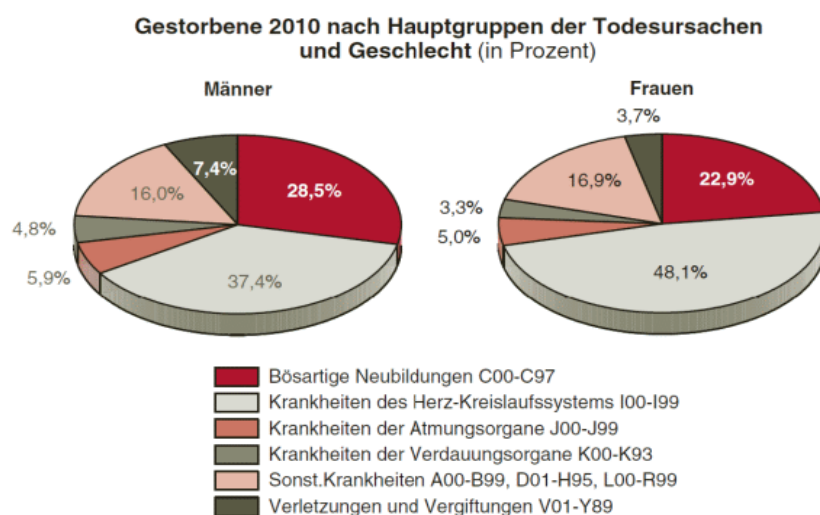
Im Rahmen dieser Diplomarbeit wird zunächst auf die koronare Herzkrankheit und das Vitamin D eingegangen. Es folgt eine Beschreibung der gesamten Studie. Die Ergebnisse werden präsentiert und anschließend diskutiert.

2 Allgemeiner Teil

2.1 Koronare Herzkrankheit

2.1.1 Definition und Epidemiologie

Bei der Koronaren Herzerkrankung handelt es sich um die Bildung von atherosklerotischen Plaques in den Koronararterien. In Frühstadium, d.h. bei einer Stenosierung unter 50% des gesamten Gefäßdurchmessers, bleibt die Erkrankung symptomlos. Erst in späteren Stadien - bei einer Reduktion des Gefäßlumens von über 50% - kommt es zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel. Die inadäquate Sauerstoffversorgung kann zu Ischämien oder zur Nekrose von Herzmuskelzellen führen und äußert sich klinisch in der Regel als Angina Pectoris.(3),(4)



Q: STATISTIK AUSTRIA, Todesursachenstatistik. Erstellt am: 11.06.2011.

Abbildung 1: Gestorbene 2010 nach Hauptgruppen der Todesursachen und Geschlecht(5)

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind in den Industrieländern für 45% der Gesamtmortalität verantwortlich und liegen damit als häufigste Todesursache noch vor den Krebserkrankungen.(2) In Österreich liegt die Gesamtmortalität im Jahr 2010 bei 43% (37,4% Männer; 48,1% Frauen). In fast allen europäischen Ländern konnte von 1965 bis 1998 eine Mortalitätsabnahme, bei Frauen um 30% und bei Männern um 32%, festgestellt werden. In Österreich liegt im selben Zeitraum der Rückgang bei Frauen bei etwa 32% und bei Männern lediglich bei etwa 25%. In den USA konnte von 1965 bis 1998 eine weit höhere Reduktion der

Mortalität verzeichnet werden: bei Frauen um 60% bei Männern um 63%.⁽⁶⁾ Erklärt wird diese Entwicklung einerseits durch die Verbesserung der Therapiemöglichkeiten und andererseits durch die Reduktion der Risikofaktoren.⁽⁷⁾

2.1.2 Pathophysiologie

Die Koronardurchblutung wird durch den Sauerstoffbedarf bestimmt. Normalerweise wird der Herzmuskel unabhängig von der Höhe des Bedarfs ausreichend mit Sauerstoff versorgt, ohne dass es zu einer Minderperfusion kommt. Etwa 75% des koronaren Widerstands wird durch drei Arten von Arterien bestimmt: Die großen epikardialen Arterien (sind ohne atherosklerotische Plaques vernachlässigbar), die präarteriolen Gefäße und die arteriolen, intramyokardialen Kapillaren.⁽³⁾ Durch hohe Dilatationsfähigkeit im peripheren (präarteriolar und arteriolar) Gefäßbett und durch die Abnahme des Gefäßwiderstands kann der Blutfluss bis auf das ca. 5fache gesteigert werden. Die Steigerungsfähigkeit wird als Koronarreserve bezeichnet.⁽⁸⁾ So kommt es bei Belastung und emotionaler Erregung zu einer Dilatation des peripheren Gefäßbetts und garantiert somit die optimale Versorgung mit Sauerstoff.⁽³⁾

Kommt es durch arteriosklerotische Plaques zu einer Abnahme des Koronararterienlumens wird die Zunahme des Blutflusses bei Belastung limitiert; dies führt folglich zu einer Minderversorgung des Herzmuskels. Hier muss dann bereits in Ruhe auf die Koronarreserve zurückgegriffen werden. Die Plaqueinstabilität oder Plaqueruptur mit Bildung eines Thrombus führt häufig zu einem Infarkt des versorgenden Areals.⁽³⁾

Darüber hinaus kann es wie bei der Prinzmetal – Angina zu Spasmen der epikardialen Koronarien und einer Verengung des Gefäßlumens mit den gleichen Folgen kommen.⁽³⁾

2.1.3 Risikofaktoren und Entstehung der Koronarsklerose

Die Arteriosklerose ist ein chronischer Prozess, der sich typischerweise innerhalb von Jahren oder auch Jahrzehnten entwickelt. Das Gefäß verliert seine Flexibilität, verhärtet und verengt sich. Für ein besseres Verständnis der Risikofaktoren wird nachfolgend die Pathogenese der Arteriosklerose beschrieben:

Schädigende Faktoren wie Hyperlipidämie, Hypertonus, Rauchen, Toxine, Homocystein, Osteoprotegrin, Immunreaktionen, Viren sowie hämodynamische Faktoren können zu Endothelschäden und Endotheldysfunktionen führen. Das Endothel wird durchlässiger. Durch die gesteigerte Durchlässigkeit kommt es zu Ansammlungen von kleinen LDL-Partikeln in der Intima des betroffenen Gefäßes. Dies kann zu einer minimalen Oxidation führen und zur Ablagerung von minimal oxidierten LDL (MO-LDL). HDL verhindert die Oxidation und wirkt dadurch protektiv. Darauf folgt die inflammatorische Phase. Das MO-LDL verhindert die NO-Bildung, und somit fällt ein Mediator für Leukozytenmoleküle aus. Das MO-LDL stimuliert die Endothelzellen zur Bildung Wachstumsfaktoren und Zelladhäsionsmolekülen, an denen Monozyten andocken können. Die Monozyten docken an, gelangen in die Intima und proliferieren zu Makrophagen, die wiederum Zytokine und Wachstumsfaktoren sezernieren. Advanced glykosylation endproducts (AGEs), die in Verbindung mit Diabetes mellitus gebracht werden, stimulieren den Entzündungsprozess. Durch Enzyme entsteht aus dem MO-LDL ein hoch-oxidiertes LDL (HO-LDL), das von den Makrophagen erkannt und zu Schaumzellen umgewandelt wird. In der Phase der Schaumzellbildung entwickeln sich „fatty streaks“, die eine Ablagerung von Schaumzellen in der Intima darstellen. Die Schaumzellen bewirken eine Aktivierung der glatten Muskelzellen in der Media und deren Einwanderung in die Intima. Zusammen mit fibrösem Bindegewebe und extrazellulärer Matrix kommt es zur Bildung einer fibrösen Kappe. Die Schaumzellen geben Lipide ab, die via LDL abtransportiert werden können. Sammeln sich die Lipide an, dann kann die fibröse Kappe nicht standhalten und es kommt zu einer Plaqueruptur mit Thrombusbildung.(9)

Mit Risikofaktoren sind jene Faktoren gemeint, die das Auftreten oder Fortschreiten der koronaren Herzkrankheit - statistisch gesehen - verstärken. Man unterscheidet zwischen Hauptrisikofaktoren, die eine hohe Evidenz bei der Bildung von Arteriosklerose zeigen und mit klarer Kausalität kardiale Ereignisse verursachen, und anderen Risikofaktoren, bei denen die Evidenz umstritten und

die Kausalität nicht bewiesen ist. Außerdem kann man zwischen modifizierbaren und nicht modifizierbaren Risikofaktoren unterscheiden. Die modifizierbaren Risikofaktoren sind durch Änderung des Lebensstils oder die Einnahme von Medikamenten veränderbar und somit relevant für therapeutische Maßnahmen. Die nicht modifizierbaren Risikofaktoren sind durch Alter, Geschlecht und Genetik determiniert und somit nicht veränderbar (3),(4).

Ganz oben auf der Liste der Risikofaktoren stehen **Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, koronare Herzerkrankung oder Herzinfarkte bei erstgradigen Familieangehörigen** (weibliche vor dem 65 . Lebensjahr und männliche vor dem 55. Lebensjahr), **männliches Geschlecht, die Postmenopause** und das **Lebensalter** (Frauen ≥ 55 . Lebensjahr, Männer ≥ 45 Lebensjahr). Sie gehören zu den Hauptrisikofaktoren. Andere Risikofaktoren beinhalten: Atherogene Diät, Adipositas und körperliche Inaktivität, Lipidstoffwechselstörungen, Glukosetoleranzstörung, Entzündungszustände bei KHK-Patienten, sowie Thromboseneigung und Hyperfibrinoginämie (4)

Ein erhöhter Cholesterinspiegel (hohes Low-density-Lipoprotein(LDL) $>160\text{mg/dl}$), niedriges High-density-Lipoprotein (HDL) $<40\text{mg/dl}$) fördert die Akkumulation von LDL-Partikeln in der Intima der Gefäße und liefert somit, wie oben beschrieben, den Grundbaustein der Arteriosklerosebildung. Ein niedriger HDL-Spiegel im Blut vermindert Reparaturmechanismen, wie die Hemmung der Oxidation der LDL und den Abtransport der von den Schaumzellen produzierten Lipide. Ein HDL-Spiegel von $>60\text{mg/dl}$ gilt als protektiv und somit als negativer Risikofaktor.(3) Die arterielle Hypertonie (RR $\geq 140/90$ oder antihypertensive Medikation) kann zu Schädigungen des Gefäßendothels führen, die die arteriosklerotischen Läsionen fördern.(3) Der Tabakkonsum kann zu Läsionen im Bereich des Gefäßendothels führen. Nikotin hat zusätzlich Einfluss auf die Thrombozytenfunktion und den Lipoproteinspiegel im Plasma. Es werden auch Auswirkungen auf die Hämodynamik, die Makrophagenfunktion und die Integrität des Endothels diskutiert.(9)

Viele Diabetiker versterben an den Folgen der Arteriosklerose. Vor allem Typ 2 Diabetiker weisen ein verändertes Lipidprofil auf. Der LDL-Spiegel liegt zwar im Normbereich, aber die LDL-Partikel scheinen kleiner und dichter zu sein. Sie gelangen leichter in die verletzte Intima mit allen oben erwähnten Folgen.

Außerdem weisen Diabetiker einen verminderten HDL- Spiegel und einen erhöhten Triglycerid-Spiegel auf. (3) Auch die AGEs, die bei Diabetes mellitus durch den erhöhten Blutzuckerspiegel entstehen, stimulieren den entzündlichen Prozess.(9)

Männer sind häufiger betroffen als prämenopausale Frauen. Nach dem Einsetzen der Menopause steigt das Risiko bei Frauen an. Die Erklärung liegt in einem erhöhten HDL- Spiegel der Frauen. Postmenopausal sinkt das HDL und das LDL steigt.(3)

Zuletzt soll noch die atherogene Wirkung von Infektion und Entzündung besprochen werden. Die Kausalität der Entzündungsmarker wie das C-Reaktive Protein (CRP) ist jedoch nicht gesichert.

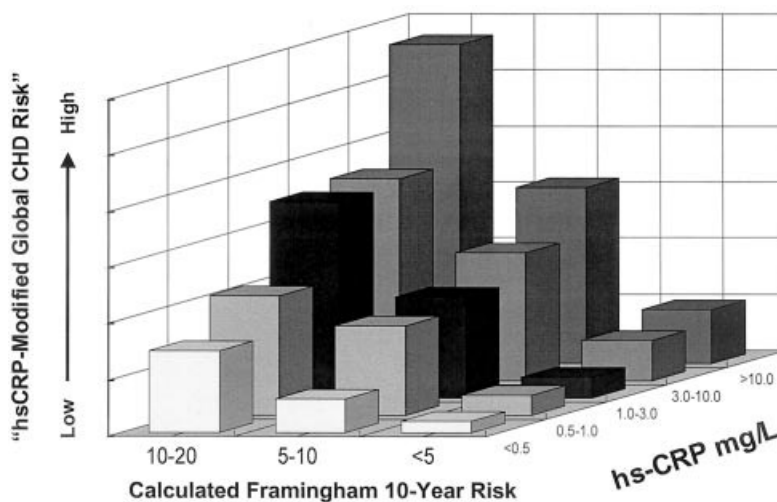


Abbildung 2: Errechnetes 10-Jahres-Framingham-Risiko im Bezug zum hs(hochsensitiven)-CRP-Spiegel. (10)

Nach Ridker gibt es einen Zusammenhang zwischen Entzündungsmarkern und dem koronaren Risiko. Ein erhöhtes CRP korreliert mit der Ereignisrate des akuten koronaren Syndroms.(10) Da viszerale Adipositas durch proinflammatorische Freisetzung von Zytokinen das CRP erhöht, könnte es eine Erklärung für den erhöhten Entzündungswert bei Übergewichtigen sein. Da Übergewicht eines der Risikofaktoren darstellt, könnte man hier eine Korrelation sehen.(3)

Risikofaktoren KHK	
modifizierbar	Nicht modifizierbar
<ul style="list-style-type: none"> • Rauchen • arterieller Hypertonus • Hypercholesterinämie • Diabetes mellitus • körperliche Inaktivität • Adipositas • Atherogene Diät 	<ul style="list-style-type: none"> • Alter • Geschlecht • Genetik

Tabelle 1: Risikofaktoren KHK

Da viele der Risikofaktoren modifizierbar sind, liegt ein besonderes Augenmerk auf Prävention und Aufklärung. Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, wie durch eine Lebensstiländerung das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses vermindert werden kann. Wichtig ist hier auch die Aufklärung von Patienten, die ein Risikoprofil aufweisen aber noch keine KHK entwickelt haben.

2.1.4 Angina Pectoris und NYHA-Klassifikation

Die Symptome der KHK werden als sehr unterschiedlich beschrieben. Normalerweise empfinden Betroffene ein Gefühl der Schwere im Bereich des Sternums. Oft symbolisieren Patienten die Schmerzen mit einer geballten Faust, die das Gefühl des Erstickens, des Einschnürens und somit das Engegefühl im Bereich der Brust darstellen soll.(3) Häufig können die Beschwerden in andere Körperregionen ausstrahlen wie z.B die linke oder rechte Schulter, beide Arme, die ulnaren Fingerspitzen, den Hals, den Unterkiefer, die Zähne oder auch den Oberbauch. Bei Diabetikern, Frauen, Herzoperierten oder alten Patienten kann der akute Brustschmerz als Leitsymptom fehlen; hier stehen unspezifische Symptome wie Übelkeit, Schwindel und Atemnot im Vordergrund. Die KHK kann auch vollkommen stumm und asymptomatisch verlaufen.(4)

Häufig werden die Beschwerden aufgrund von körperlicher Belastung wie zum Beispiel Sport, Arbeit, sexuelle Aktivität oder starken Emotionen wie zum Beispiel Stress, Ärger, Angst oder Frustration ausgelöst. Auch bei kalten Temperaturen oder postprandial treten Beschwerden typischerweise auf. Sie sistieren in Ruhe innerhalb von 5-15 Minuten. Nach Einnahme von Nitroglycerin Präparaten schon nach etwa 1-2 Minuten.(4),(3)

Die Ausprägung der Angina wird durch die Canadian- Cardiovascular-Society (kurz: CCS)- Klassifikation angegeben und in vier Klassen geteilt. Die New York-Heart Association (NYHA)- Klassifikation dient zur Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit von Herzkranken. Beide Klassifikationen werden wie folgt eingeteilt:

Klasse	NYHA	CCS
I	Keine körperliche Einschränkung. Normale tägliche Belastungen führen <u>nicht</u> zu verstärkter Dyspnoe, Brustschmerzen oder übermäßiger Erschöpfung → Beschwerdefreiheit	Normale körperliche Belastungen rufen keine Angina Pectoris(AP) Beschwerden hervor. AP tritt nur bei starken oder länger anhaltenden Belastungen auf.
II	Beschwerden nur bei stärkerer körperlicher Aktivität, nicht in Ruhe. Leichte Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit. Gewöhnliche Belastung kann zu vermehrter Dyspnoe, thorakalen Beschwerden oder inadäquater Müdigkeit führen	Pektanginöse Beschwerden bei normaler Belastung wie schnellem Gehen, Treppensteigen, Bergaufgehen... Geringe Einschränkung der körperlichen Aktivität
III	Beschwerden sind schon bei leichter körperlicher Belastung möglich. Keine Beschwerden In Ruhe.	Erhebliche Einschränkung der körperlichen Aktivität durch pektanginöse Beschwerden schon beim Gehen von kurzen Strecken (<100m), Treppensteigen von einer Etage...
IV	Beschwerden sind schon in Ruhe vorhanden. Unvermögen körperliche Aktivitäten ohne Beschwerden auszuüben.	Unvermögen körperliche Belastungen ohne AP auszuführen. AP bereits in Ruhe.

Tabelle 2: NYHA- und CCS- Klassifikation (11),(3)

Man unterscheidet zwischen stabiler und instabiler Angina Pectoris. Die stabile AP liegt vor, wenn die Schmerzintensität gleich bleibt und eine prompte Besserung durch Nitrate beobachtet wird. Die instabile AP hingegen ist charakterisiert durch eine zunehmende Schmerzintensität, eine längere Dauer, Schmerzen in Ruhe und einen zunehmenden Bedarf an antianginöser Medikation.(4)

2.1.5 Anatomie und Einteilung der KHK

Die Blutversorgung des Herzens wird durch zwei Koronararterien und drei Hauptstromgebiete gewährleistet. Die Koronararterien entspringen aus der Aorta ascendens unmittelbar oberhalb der Aortenklappe. Die Arteria coronaria sinistra (LCA) teilt sich in zwei Hauptstromgebiete: den Ramus circumflexus (RCX) und die Arteria interventricularis anterior (RIVA= LAD: Left anterior descending). Die zweite Koronararterie und das dritte Hauptstromgebiet ist die Arteria coronaria dextra (RCA); sie verläuft unterhalb des rechten Herzhohls durch den Sulcus coronarius dexter und entlässt den Ramus interventricularis posterior bis zur Herzspitze. (12)

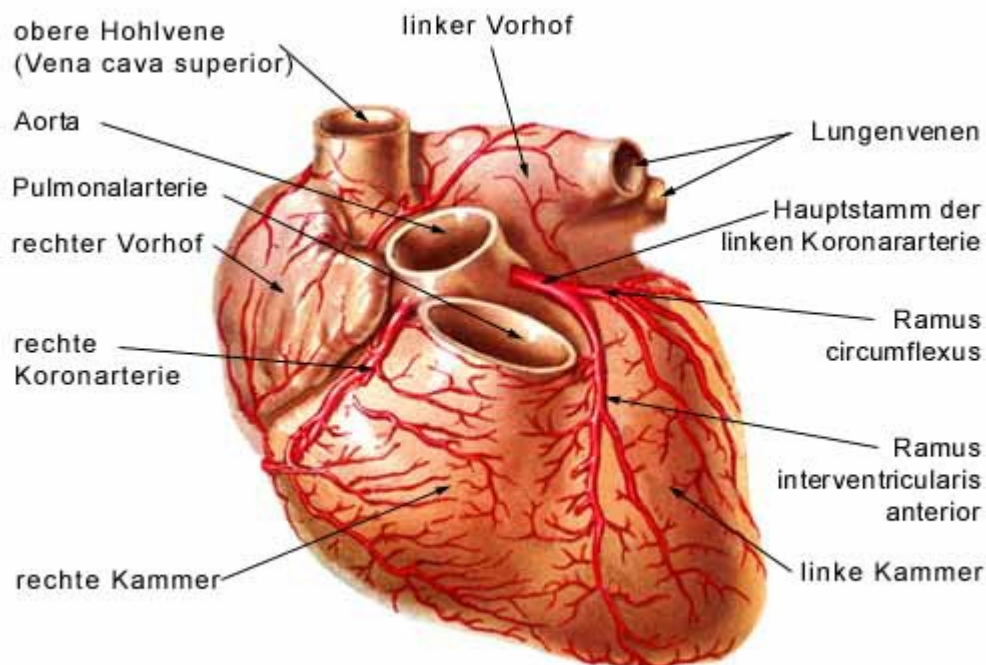


Abbildung 3: Abbildung der Koronararterien (13)

Man unterscheidet zwischen verschiedenen Versorgungstypen, dem ausgeglichenen Versorgungstyp, dem Linksversorgungstyp und dem Rechtsversorgungstyp. Beim ausgeglichenen Versorgungstyp sind LCA und RCA von ähnlichem Kaliber. Die LCA versorgt die vordere Wand des linken Ventrikels und überwiegend das Kammerseptum. Die RCA hingegen ist für die Versorgung des rechten Ventrikels und der diaphragmalen Hinterwand zuständig. Dieser Typ tritt in ca. 60-80% der Fälle auf, der Links- und Rechtsversorgungstyp nur in je 10-20% der Fälle.(4)

Je nach der Anzahl der stenosierten Gefäße kann man die KHK in eine 1-, 2- oder 3-Gefäßerkrankung aufteilen. Bei der 1-Gefäßerkrankung kann die RIVA, RCA

oder RCX betroffen sein. Die 2-Gefäßerkrankung beinhaltet die Stenosierung von zwei Hauptstromgebieten oder die Stenosierung der LCA und somit von RCX und RIVA (Hauptstammstenose). Hauptstammstenosen haben allgemein eine schlechtere Prognose. Bei der 3-Gefäßerkrankung sind alle Hauptstromgebiete betroffen.(14)

2.1.6 Indikationen zur operativen Therapie

Je nach Verengung des Gefäßlumens können verschiedene Stenosierungsgrade eingeteilt werden. Stenosierungsgrad I tritt bei einer Stenose von 25-49% auf. Bei dieser Verengung sind noch keine Symptome der KHK zu erwarten. Bei Stenosierungsgrad II liegt eine Stenose von 50-74% vor und wird auch als signifikante Stenose bezeichnet. Stenosierungsgrad III liegt bei einer 75-99%igen Stenose vor und wird als kritische Stenose bezeichnet.

Die operative Therapie mit Anlage eines aortokoronaren Bypasses wird bei folgenden Pathologien vorgenommen:

- Einer signifikanten Hauptstammstenose der LCA
- Einer symptomatischen 3-Gefäßerkrankung mit komplexen Stenosen
- Einer symptomatischen 2-Gefäßerkrankung mit stammnahen Stenosen von RIVA und RCX
- Einer 2, 3-Gefäßerkrankung mit stenosiertem proximalem RIVA.

2.2 Vitamin D

2.2.1 Biosynthese und Aufnahme

1,25-Dihydroxy-Vitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) oder Calcitriol ist die aktive Form von Vitamin D, die eine entscheidende Rolle im Knochenstoffwechsel aufweist. Calcitriol ist ein Steroidhormon. Deshalb sind Vitamin D und $25(\text{OH})\text{D}$ eher als Pro-Hormone anzusehen denn als Vitamine. Der Körper produziert unter bestimmten Bedingungen, die nachfolgend erklärt werden, das Hormon selbst.(15) Vitamin D wird entweder durch die Nahrung aufgenommen und im Darm resorbiert oder es wird durch UV-Einstrahlung in der Haut gebildet.

Durch UV-Einstrahlung entsteht aus 7-Dehydrocholesterol, welches in der Haut vorliegt, Prävitamin D_3 . Dieser Vorgang findet bei einer UVB-Wellenlänge von 290-315nm statt. (1) Das Prävitamin D_3 wird durch Wärme sofort in Vitamin D_3 umgewandelt. Überschüssiges Prävitamin D_3 und Vitamin D_3 werden ebenfalls durch UV-Einstrahlung inaktiviert. Damit ist eine Überdosierung durch übermäßige UV-Einstrahlung nicht möglich.(1)

Nur wenige Nahrungsmittel enthalten eine große Menge an Vitamin D. Die wichtigsten Vitamin D-Quellen findet man in Fischölen und Eigelb. In den USA und Kanada ist, im Gegensatz zu Europa, inzwischen Milchprodukten und anderen Zerealien Vitamin D beigemischt. In Nahrungsmitteln kann Vitamin D als Vitamin D_2 beziehungsweise Vitamin D_3 vorliegen. Vitamin D_2 ist pflanzlichen Ursprungs und wird auch Ergocalciferol genannt. Das Vitamin D_3 , auch Cholecalciferol genannt, ist tierischen Ursprungs. Allerdings hat das Vitamin D_2 einen erheblich niedrigeren Effekt auf den $25(\text{OH})\text{D}$ -Serumspiegel als das Vitamin D_3 . Dieses Phänomen wird erklärt durch die niedrigere Affinität zum Vitamin D bindenden Plasmaprotein sowie die kürzere Haltbarkeit. Das Vitamin D_2 oder D_3 wird im Dünndarm, eingeschlossen in Chylomikrone, resorbiert und an Vitamin D bindenden Proteinen gebunden zur Leber gebracht. Ab hier entspricht das „D“ von Vitamin D einem D_2 und einem D_3 .(15), (16)

Das Vitamin D aus der Haut oder dem Magen-Darm-Trakt liegt im Blut an Vitamin D bindenden Protein (VDBP) vor. In der Leber erfolgt der nächste Schritt der Aktivierung. Das hepatische Enzym Vitamin-D-25-Hydroxylase platziert an der 25. Stelle des Vitamin Ds eine Hydroxylgruppe. Es resultiert daraus das 25-Hydroxy-Vitamin D ($25(\text{OH})\text{D}$). Das $25(\text{OH})\text{D}$ ist die Speicherform und ist vorwiegend im

Blut aufzufinden. 80% des 25(OH)D sind an VDBP gebunden, nur 0,03% sind ungebunden, der restliche Anteil ist an Albumin gebunden. Die Halbwertszeit des 25(OH)D beträgt 2-3 Wochen und eignet sich dadurch im klinischen Alltag als Marker für den Vitamin D Status im Serum. Die 25-Hydroxylierung ist nicht streng reguliert. Bei einer übermäßigen Vitamin D Belastung durch intestinale Aufnahme kann es, im Gegensatz zur Aufnahme durch die Haut, zu einer Intoxikation kommen. Überschüssiges Vitamin D wird im Fettgewebe eingelagert. (15), (17)

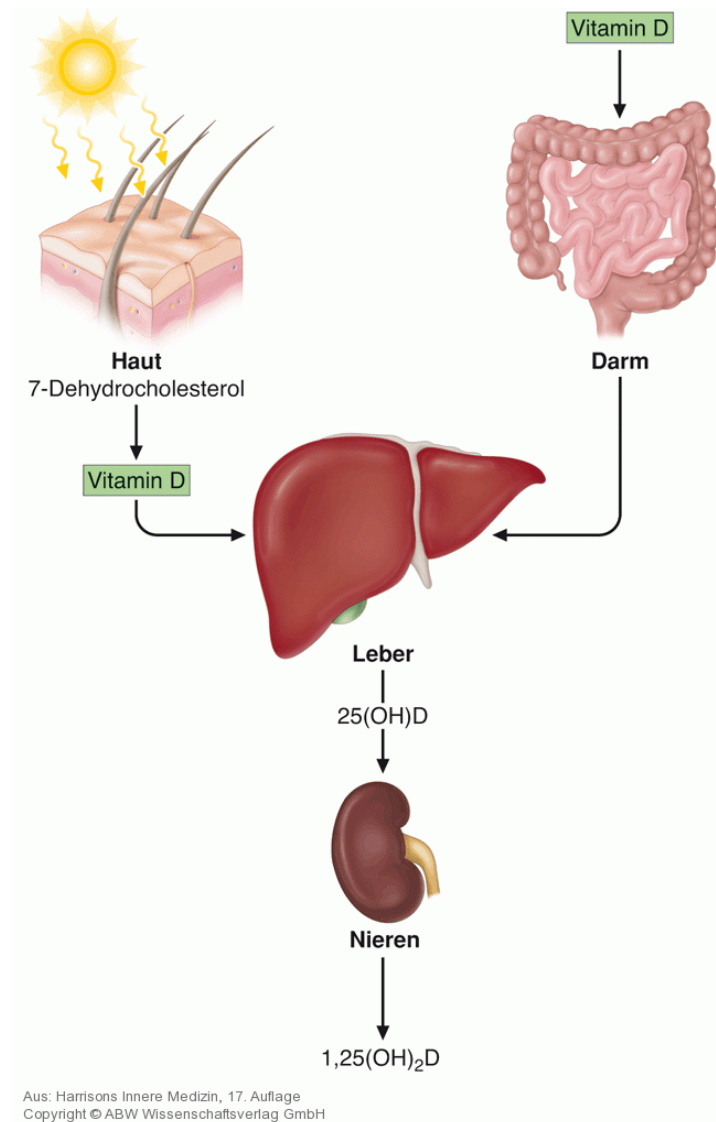


Abbildung 4: Synthese und Aktivierung von Vitamin D(15)

Das hydroxylierte 25(OH)D gelangt, ebenfalls an VDBP gebunden, im Blut zur Niere und unterläuft dort einer weiteren Hydroxylierung an erster Stelle. Es entsteht 1,25(OH)₂D, auch Calcitriol genannt. Es ist die aktive Form von Vitamin D. Das dafür zuständige Enzym wird 25(OH)D-1 α -Hydroxylase genannt und liegt im proximalen Tubulus der Niere vor. Allerdings wird dieses Enzym auch in vielen anderen Geweben außerhalb der Niere gebildet, die ebenfalls signifikante

Konzentrationen an $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ bilden können. Die $25(\text{OH})\text{D}-1\alpha$ -Hydroxylase unterliegt im Gegensatz zur Vitamin-D-25-Hydroxylase einer strengen Regulation. Die stärksten Enzyminduktoren sind das Parathormon und eine Hypophosphatämie. Calcium, Fibroblast-Growth-Factor 23 (FGF-23) und $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ hemmen hingegen das Enzym.⁽¹⁵⁾ FGF-23 wird von Osteozyten und Osteoblasten im Knochen gebildet und ist für die Phosphat- und Vitamin D-Regulation von Bedeutung. Es fördert einerseits die Ausscheidung von Phosphat in den Nieren und vermindert andererseits die Produktion von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.⁽¹⁸⁾ Inaktiviert wird $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ durch die Vitamin-D-25-Hydroxylase, die in vielen Geweben vorhanden ist. Gefördert wird das Enzym durch das Calcitriol selbst. Somit stimuliert die Bildung von Calcitriol gleichzeitig den eigenen Abbau. Ebenso wird durch einen hohen Calcitriol-Spiegel die Synthese von stimulierendem PTH der Nebenschilddrüsen gehemmt.

2.2.2 Wirkungen von 1,25(OH)₂D

Vitamin D spielt eine wichtige Rolle in der Kalziumhomöostase im Blut. Durch die folgend beschriebenen drei Wirkungsweisen wird durch 1,25(OH)₂D der Kalzium- und Phosphat Spiegel im Serum angehoben.

Damit das Vitamin D wirken kann, bindet es an den nukleären Vitamin-D-Rezeptor (VDR) der Zielzelle. Der VDR gehört zur Superfamilie der nukleären Rezeptoren, die erst durch Bindung eines Liganden in der Lage sind, an die DNA zu binden und den Vorgang der Transkription zu fördern oder zu unterdrücken. Es handelt sich um einen Stereoidrezeptor der Klasse II, der eng verwandt ist mit den Retinoidrezeptoren und den Schilddrüsenhormonrezeptoren.

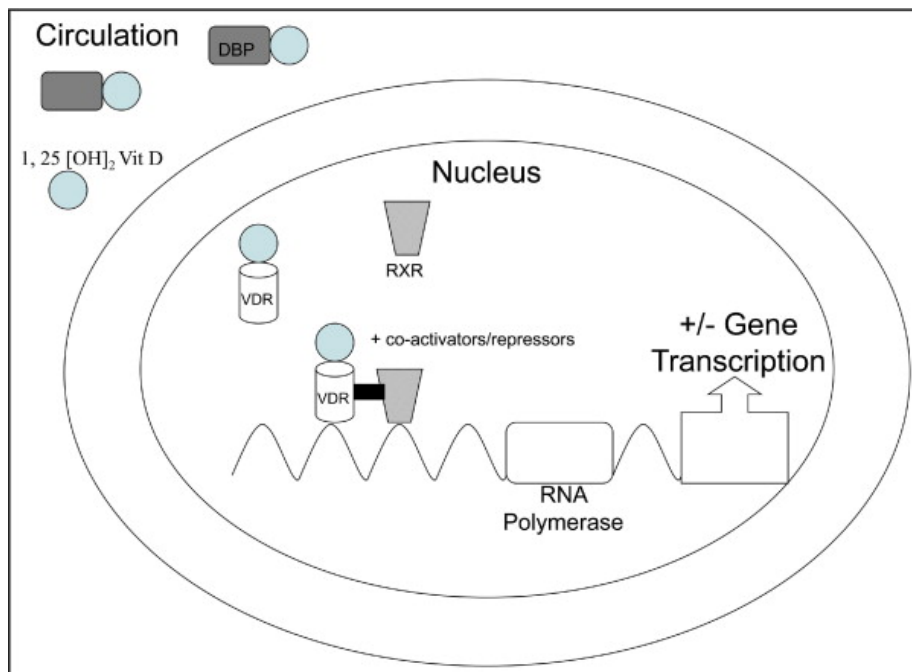


Abbildung 5: Bindung von 1,25(OH)₂D an die Zielzelle. (19)

Das 1,25(OH)₂D bindet als Heterodimer zusammen mit dem Retinoid-X-Rezeptor (RXR) an die Zielstelle der DNA, was die Modifizierung des Chromatins und darauf folgend die veränderte Genexpression bewirkt. (15,20)

Das 1,25(OH)₂D weist eine 1000fach höhere Affinität zum VDR auf als andere Vitamin-D-Metaboliten. Erst bei einer Vitamin-D-Intoxikation und stark erhöhtem 25(OH)D kann es durch Rezeptorverdrängung des 1,25(OH)₂D vom VDBP im Serum in der Folge zu einer Hyperkalzämie kommen.

Interessant ist, dass der Vitamin-D-Rezeptor in vielen verschiedenen Geweben und Zellen anzutreffen ist. Jedoch herrschen hierüber divergierende Meinungen. Unbestritten ist der VDR in Dick- und Dünndarm, in den Betazellen der

Bauchspeicheldrüse, im proximalen und distalen Tubulus der Niere, in Zellen des Immunsystems, in manchen endokrinen Drüsen wie der Nebenschilddrüse und der Hypophyse, in Spermatozoen, in der Prostata, in den Epithelzellen der Mamma und natürlich in den Osteoblasten und den Chondrozyten.(21) Umstritten ist allerdings, ob in allen Muskelzellen Vitamin-D-Rezeptoren vorhanden sind. Merke et al. haben 1987 in glatten Muskelzellen der Aorta von Ratten Vitamin-D-Rezeptoren entdecken können. (22) Zanello et al. fanden den VDR in Herzmuskelzellen von Hühnern. (23) Auch andere Studien berichten von VDR in Herzmuskelzellen.(24-27) Wohingegen Wang und DeLuca 2011 in allen Muskelzellen (Skelett-, Herz- und glatten Muskelzellen) von Mäusen keinen VDR finden konnten.

2.2.3 Wirkungen von 1,25(OH)₂D im Mineralstoffwechsel

Im Mineralstoffwechsel sind die Auswirkungen der aktiven Form von Vitamin D am besten erforscht. Im Magen-Darm-Trakt führt die Bindung des 1,25(OH)₂Ds zur Expression von Calbindin 9K, welches ein kalziumbindendes Protein im Dünndarm darstellt. Es dient dem aktiven Kalziumtransport und bindet das aus der Nahrung aufgenommene Kalzium. Auch 25(OH)D spielt eine Rolle bei der Kalziumaufnahme durch den Darm. Die im Dünndarmepithel exprimierten Kalziumtransporter TRPV5 und TRPV6 (Transient Receptor Potential Vanilloid) sind ebenfalls 25(OH)D sensibel und steigern die Kalziumresorption. Phosphat wird ebenfalls vermehrt aus dem Darm aufgenommen unter 1,25(OH)₂D Präsenz.(15,20)

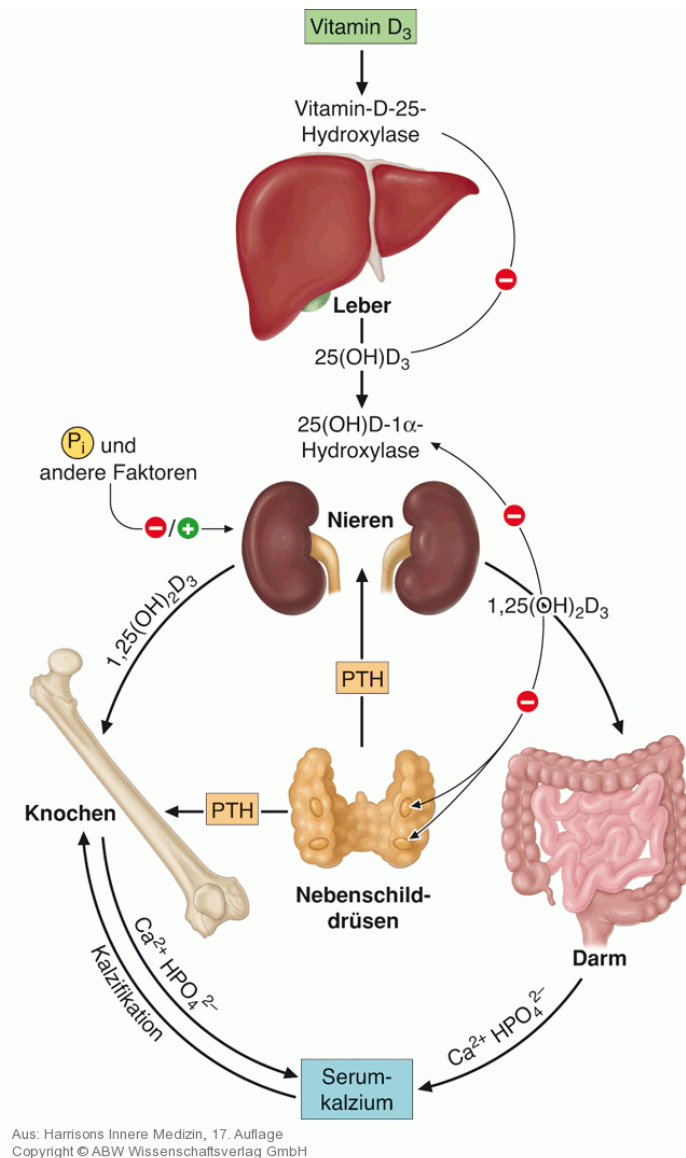


Abbildung 6: Schematische Darstellung des hormonellen Regelkreises(15)

Auch die Osteoblasten im Knochen verfügen über einen VDR. Durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ wird die Bildung von Knochenmatrixproteinen, Osteokalcin, Osteopontin sowie der RANK-Ligand (receptor activator of NF κ B ligand = RANKL) hochreguliert, die Bildung von Typ-I-Kollagen wird hingegen herunterreguliert. Die Expression von RANKL wird sowohl von Parathormon als auch von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ stimuliert und steuert die Osteoklastendifferenzierung. Osteoblasten mit RANKL werden aktiviert und stimulieren die Osteoklasten-Progenitor-Zellen zur Differenzierung von reifen Osteoklasten. Durch diese Osteoklasten wird der Knochenabbau stimuliert und Phosphat sowie Calcium aus dem Knochen gelöst. Ergebnis ist ein erhöhter Calcium-Spiegel im Blut, der wiederum den Einbau von Calcium in den Knochen fördert. Somit fördert $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sowohl den Knochenabbau als auch den Knochenaufbau. Durch exzessive $25(\text{OH})\text{D}$ -Konzentrationen kann der VDR der Knochen ebenfalls stimuliert werden.

Auch Parathormon stimuliert den Knochenumbau. Liegt allerdings ein PTH-Überschuss vor, dann überwiegt der Knochenabbau. Das $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ hat zudem einen Effekt auf die Nebenschilddrüsen, den Bildungsort des Parathormons. Durch Bindung von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ an den Vitamin-D-Rezeptor der Nebenschilddrüsen wird die Transkription von Parathormon gedrosselt und ein PTH-Überschuss verhindert.(1,15,28)

Der dritte Mechanismus für einen ausgewogenen Calciumhaushalt befindet sich in der Niere. In der Niere werden täglich 7g Calcium gefiltert. Im distalen Tubulus der Niere wird davon 1% rückresorbiert. Phosphat wird ebenfalls durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ rückresorbiert. PTH hat einen ähnlichen Effekt auf die Niere. Durch PTH wird auch Calcium rückresorbiert; es fördert jedoch die Phosphatausscheidung. Ein wichtiger Aspekt ist, dass der Calcium-Spiegel im Serum bevorzugt durch Aufnahme von Calcium aus dem Magen-Darm-Trakt aufrecht erhalten wird. Erst wenn diese Aufnahme nicht vollständig gewährleistet werden kann, wird aus dem Knochen beziehungsweise aus der Niere das Calcium für die Kalzium-Homöostase gewonnen.(20)

Zusammenfassend **fördert** $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ im Mineralstoffwechsel:

→ Calciumresorption aus dem Darm

→ Calciummobilisation aus dem Knochen und den Wiedereinbau

→ Rückresorption von Calcium aus dem distalen Tubulus der Niere

→ Phosphatresorption aus Knochen, Darm und Niere

Und **hemmt**:

→ PTH- Sekretion aus den Nebenschilddrüsen

→ $25(\text{OH})\text{D}-1\alpha$ - Hydroxylase (damit kein weiteres $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ gebildet wird).

2.2.4 Laborwerte und Prävalenz

Wie bereits erwähnt, wird der Vitamin-D-Status nicht durch die Konzentration des aktiven $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ im Serum bestimmt, sondern durch die Konzentration des $25(\text{OH})\text{D}$, welches aufgrund der längeren Halbwertszeit hierfür besser geeignet ist. Doch wie kann man den Normbereich festlegen? Früher wurde ein Vitamin-D-Mangel anhand der Präsenz von Knochenkrankheiten wie Rachitis oder Osteomalazie festgelegt. Der $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegel lag hier unter 10ng/ml (für die Umrechnung in nmol/L muss mit dem Faktor 2,496 multipliziert werden, alle weiteren Vitamin-D Angaben werden in ng/ml gemacht). Von einem Vitamin D Mangel spricht man, wenn bereits Krankheiten vorliegen, die mit einem $25(\text{OH})\text{D}$ -Mangel in Verbindung gebracht werden können. Trotzdem gibt es bislang keine übereinstimmende Meinung über die optimalen $25(\text{OH})\text{D}$ -Werte. Es gibt verschiedene Erklärungsansätze, um den optimalen $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegel zu definieren. In einem dieser Erklärungsversuche wird der Parathormonspiegel im Vergleich zum $25(\text{OH})\text{D}$ gemessen. Ein optimaler $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegel liegt dann vor, wenn Parathormon maximal gehemmt wird.(1,29) In einer aus Frankreich stammenden, an Erwachsenen durchgeführten Studie war das im Durchschnitt dann der Fall, wenn eine $25(\text{OH})\text{D}$ Konzentration von etwa 30ng/ml erreicht wurde.(30) Ferner steigt erst ab einem $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegel von $20\text{-}32\text{ng/ml}$ die Calciumresorption aus dem Magen-Darm-Trakt von 45 auf 65%. Das Maximum der Resorption aus dem Darm wird erst bei 40ng/ml erreicht. (31) In einer zweiten Erklärung ist ein optimaler $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegel dann erreicht, wenn es keine Zunahme im Umbau von $25(\text{OH})\text{D}$ zu aktiven $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ gibt, da der Bedarf an $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ bereits gedeckt ist. Diese Konstellation wurde bei Kindern bei einem $25(\text{OH})\text{D}$ Spiegel unter $25\text{-}30\text{ng/ml}$ beobachtet. Manche Autoren sprechen bereits ab einem $25(\text{OH})\text{D}$ –Spiegel von $>20\text{ng/ml}$ von einem optimalen Bereich. (32,33) Eine einfache und nützliche Einteilung ist in folgender Tabelle aufgelistet.

25(OH)D-Wert	Bedeutung
<20 ng/ml	Mangel
20-30 ng/ml	relativer Mangel
30-60 ng/ml	optimaler Bereich
>150 ng/ml	Vitamin-D-Intoxikation

Tabelle 3: Bedeutung der $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegel im Serum(1)

Die Prävalenz des Vitamin D Mangels ist weitverbreitet. Mithal et al. fassten in einem Review den weltweiten Vitamin D Status zusammen. Verminderte 25(OH) D Werte (<30 mg/nL) sind über die ganze Welt verbreitet. In Europa und den USA weisen die meisten Menschen der Bevölkerung einen 25(OH)D Wert von unter 30 ng/ml auf.(34) Studien aus den USA berichten einen weiteren Anstieg der Prävalenz des Vitamin D Mangels. Von 1988-1994 bis 2000-2004 sank die 25(OH) D Serum Konzentration der Bevölkerung stetig. (35,36) In einer österreichischen Studie von Kudlacek et al. wurde der Vitamin D Status von 648 Frauen und 400 Männern im Alter von 21 -76 Jahren erfasst. In 26% der Studienteilnehmer wurde ein 25(OH)D Wert von sogar unter 12 ng/ml festgestellt.(37)

Werte unter 30 ng/mL sind weit verbreitet, Werte unter 10 ng/mL werden meistens in Risikogruppen, wie zum Beispiel bei älteren Menschen, beobachtet. Weitere Risikofaktoren für einen Vitamin D Mangel sind das weibliche Geschlecht, Winter, dunklere Hautfarbe, geringe Sonnenexposition und geringe Vitamin D-Aufnahme durch die Nahrung.(38)



Abbildung 7: Risikofaktoren Vitamin D-Mangel

2.2.5 Vitamin D und das Herz

Die koronare Herzkrankheit weist einige Risikofaktoren auf, auf die Vitamin D einen Einfluss zeigt. Im Folgenden wird der Einfluss von Vitamin D auf die kardiovaskulären Risikofaktoren besprochen.

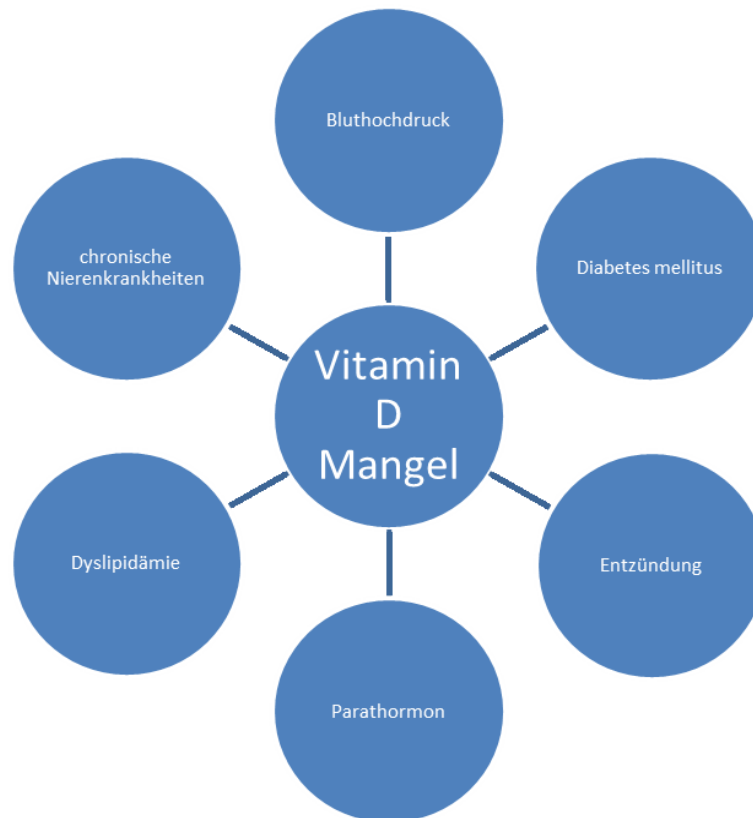


Abbildung 8: Einflüsse von Vitamin D Mangel auf die kardiovaskulären Risikofaktoren

2.2.5.1 Vitamin D und Blutdruck

Die Prävalenz der Hypertonie liegt weltweit in unterschiedlicher Häufigkeit vor. So gibt es sowohl einen Zusammenhang mit der geographischen Lage als auch mit der Hautfarbe. Die Prävalenz für Bluthochdruck steigt mit der Entfernung zum Äquator. So wurde bei der dunkelhäutigen Bevölkerung, die nicht in ihrem Ursprungsland lebt, sondern zum Beispiel in Nordamerika oder England, eine höhere Prävalenz an Bluthochdruck festgestellt. Diejenigen, die in Ihrem Ursprungsland leben, weisen keine erhöhte Prävalenz zur Entwicklung eines Bluthochdruckes auf. (39) In einer kleinen Studie mit 18 Versuchspersonen, die eine unbehandelte Hypertonie aufwiesen, wurde ebenfalls der Zusammenhang mit UVB-Strahlung (sowie dem dadurch entstandenen Anstieg von Vitamin D) und niedrigem Blutdruck bestätigt. Die Versuchspersonen wurden drei Mal wöchentlich über sechs Wochen hinweg mit UVB-Strahlen bestrahlt. Das Ergebnis war eine

Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks von 6 mmHg. Mit UVA Strahlung konnte dieser Effekt nicht beobachtet werden.(40) Diese Gegebenheiten lassen einen Zusammenhang zwischen Sonneneinstrahlung, Vitamin D und Bluthochdruck vermuten.

Ein erhöhter Blutdruck ist ein unbestrittener Risikofaktor für die Entstehung der KHK. Vitamin D scheint über mehrere Wege einen Einfluss auf den Blutdruck zu haben.

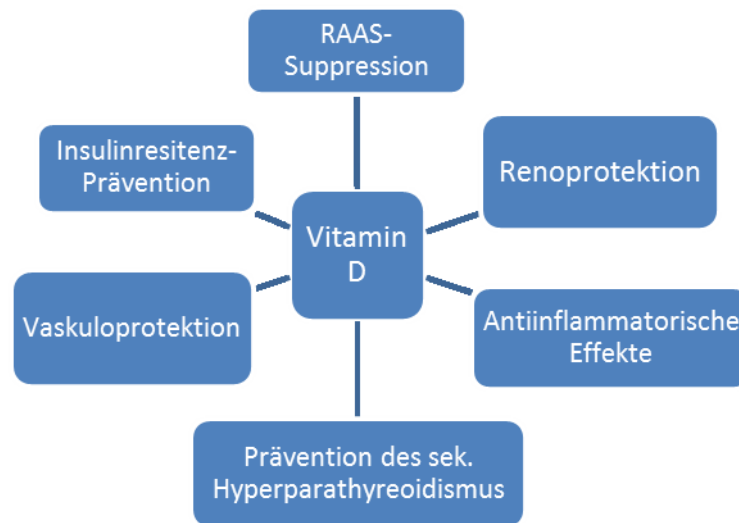


Abbildung 9: Der antihypertensive Effekt von Vitamin D(41)

2.2.5.2 Vitamin D und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Eine verstärkte Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), welches eine große Rolle in der Blutdruckregulation und im Wasser- und Elektrolythaushalt hat, führt zur Hypertonie. Renin wird überwiegend in den Zellen des juxtaglomerulären Apparats der Niere gebildet und fördert die Bildung von Angiotensin II sowie Aldosteron. Dies führt einerseits durch Vasokonstriktion und andererseits durch Salz- und Wasser-Restriktion zu einer Erhöhung des Blutdrucks.(42)

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ Einfluss auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System hat. VDR Knockout Mäuse, die keinen VDR aufwiesen entwickelten hohen Renin-assoziierten Bluthochdruck. Durch ACE-Hemmer-Gabe konnte der Hochdruck normalisiert werden.(43) Auch Mäuse, die einen Mangel an 1α -Hydroxylase hatten, zeigten einen erhöhten Renin-Plasma-Spiegel sowie eine Hypertonie. Hier konnte ebenfalls durch Gabe von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ der Blutdruck gesenkt werden. (44) Es ist somit naheliegend, dass Vitamin D das

Renin-Angiotensin-System hemmt indem es die Renin-Genexpression vermindert.(45)

Diese Verbindung zwischen Hypertonus und Vitamin D wurde ebenfalls bei Menschen überprüft. Tomaschitz et al. zeigten, dass bei Patienten, denen eine Koronarangiographie bevorstand, sowohl 25(OH)D als auch 1,25(OH)₂D umgekehrt proportional zum Plasma-Renin-Spiegel sowie zum Angiotensin II sind. Allerdings haben die in die Studie eingeschlossenen Patienten ihre täglichen Medikamente (Blutdruckmedikamente eingeschlossen) eingenommen, so wie keine spezielle salzarme Diät eingehalten. Beide Faktoren beeinflussen das RAAS.(46) Dennoch sind die Ergebnisse vergleichbar mit denen von Forman et al. Forman et al. untersuchten Patienten ohne Hypertonie, die eine salzarme Diät einhielten. Bei den Patienten mit niedrigen 25(OH)D- Spiegeln wurde sowohl eine erhöhte RAAS- Aktivität also auch eine erhöhte Angiotensin II Konzentration festgestellt.(47) Auch Patienten mit einer arteriellen Hypertonie zeigten einen umgekehrt proportionalen Zusammenhang zwischen Renin und 1,25(OH)₂D.(48,49)

Diese Zusammenfassung aus den oben genannten Studien weist darauf hin, dass eine supprimierende Wirkung von Vitamin D auf das RAAS nahe liegt. Trotzdem sind weitere Studien notwendig, um den definitiven Zusammenhang zwischen Vitamin D und dem Einfluss auf das RAAS-System zu klären.

2.2.5.3 Vitamin D, Calcium, Parathormon und Hypertonie

Es gibt Hinweise darauf, dass ein sekundärer Hyperparathyroidismus und niedrige Calcium-Spiegel, erworben durch einen Vitamin D-Mangel, einen Zusammenhang zwischen dem Vitamin D-Status und Hypertonus liefern.

Wie bereits in 2.1.9 beschrieben, ist Vitamin D für die Calcium-Homöostase ein wichtiger Bestandteil. Es fördert die Calcium-Resorption aus dem Darm sowie die Calcium-Rückresorption aus dem distalen Tubulus der Niere und zuletzt die Freisetzung von Calcium aus dem Knochen. Patienten die einen niedrigen Vitamin-D- Spiegel aufweisen, neigen somit zu einem ebenso niedrigen Calcium-Spiegel. Auf erniedrigte Calcium-Spiegel reagiert die Nebenschilddrüse mit einer erhöhten Sekretion von Parathormon. Somit wird ermöglicht, dass trotz eines niedrigen Vitamin-D-Spiegels der Calcium-Haushalt ausgeglichen ist.

Erhöhte PTH-Spiegel können das Herz-Kreislaufsystem auf verschiedene Wege beeinflussen.(50) In Beobachtungsstudien wurde gezeigt, dass erhöhte Parathormon Spiegel in Zusammenhang mit Bluthochdruck stehen. (50-52) Hulter et al. zeigten, dass PTH-Infusionen bei gesunden Menschen zu einer Erhöhung des Blutdrucks führen. Es bleibt zwar weiterhin unklar weshalb es zu einem Anstieg des Blutdrucks kommt, jedoch wird vermutet, dass Parathormon einen Einfluss auf die glatten Muskelzellen der Gefäße hat. Vor allem bei nierenkranken PatientInnen wurde beobachtet, dass ein erhöhtes PTH sowohl zu einer Steifigkeit der Gefäßwand wie zu einer Förderung von Atherosklerose führt, was letztendlich zu einer Erhöhung des Blutdrucks führt.(50)

2.2.5.4 Vitamin D und Hypertension in klinischen Studien

Beobachtungsstudien zeigen einen umgekehrt proportionalen Zusammenhang zwischen Vitamin D- und Renin-Spiegel.(49) Viele Querschnittsstudien zeigen einen Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin D-Spiegeln und hohem Blutdruck, beziehungsweise einer höheren Prävalenz der Hypertonie. Ergebnisse der NHANES III (National Health and Nutrition Examination Surveys), einer großen Querschnittsstudie aus den USA, zeigen, dass sich der arterielle Mitteldruck umgekehrt proportional zum 25(OH)D Serum verhält. Dieser Zusammenhang blieb auch unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Volkszugehörigkeit und körperlicher Bewegung signifikant. (53) Später zeigten zusammengefasste Daten von NHANES III und NHANES 2001-2006 mit 27153

Teilnehmern, dass niedrigere Vitamin D Werte in Zusammenhang mit einer erhöhten Herzfrequenz und erhöhtem systolischem Blutdruck stehen. Diese Daten legen nahe, dass ein niedriger 25(OH)D-Status die Herzarbeit erhöht. (54)

Die Ergebnisse von Studien, die eine Vitamin D Gabe beinhalten, sind uneinheitlich. Viele randomisierte kontrollierte Studien untersuchen zwar Änderungen des Blutdruckverhaltens auf Behandlung mit Ergocalciferol/Cholecalciferol, jedoch war das Studiendesign der meisten Studien nicht primär auf mögliche Veränderungen des Blutdrucks ausgerichtet. (55) Lediglich zwei Studien wurden mit dem Ziel durchgeführt, die Wirkung einer Vitamin D Medikation auf den Blutdruck zu untersuchen.(56,57) Hier wurden nur Patienten ohne Blutdruckmedikation eingeschlossen. Scragg et al. randomisierten 189 Männer und Frauen mit einem mittleren 25(OH)D Spiegel von 13ng/mL und verabreichten ihnen eine einmalige Dosis von 100 000 IU Cholecalciferol oder Placebo. Nach fünf Wochen stieg der durchschnittliche 25(OH)D Spiegel um 7ng/mL im Vergleich zur Placebogruppe an, jedoch wurde kein Effekt auf den Blutdruck festgestellt.(57) Pfeifer et al. randomisierten 148 Frauen mit durchschnittlichem Vitamin D Spiegel von 10 ng/mL und verabreichten über 8 Wochen täglich 800 IU Cholecalciferol oder Placebo. Das 25(OH) D stieg in der Cholecalciferolgruppe um 12 ng/mL an und zeigte mit einem Blutdruckabfall von 7mmHg einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe.(56) Von 13 Studien, die Ergebnisse für Blutdruckveränderungen auf Vitamin D-Gabe verzeichneten, haben nur zwei Studien einen signifikanten Abfall des Blutdrucks feststellen können.(56,58) Es folgt eine Zusammenfassung der 13 randomisierten interventionellen Studien.

Studie	Anzahl Patienten	Dosis	Dauer der Studie	25(OH)D	Änderung von 25(OH)D	Effekt auf Blutdruck
Orwoll et al.(59)	65	1000 IU/d	3 Jahre	Nicht gegeben	Nicht gegeben	Nein
Pan et al.(60)	58	200IU/d	11 Wochen	24ng/mL	Nicht gegeben	Nein
Scragg et al.(57)	189	100000IU x1	5 Wochen	13ng/mL	7ng/mL	Nein
Pfeifer et al.(56)	148	800IU/d	8 Wochen	10ng/mL	12ng/mL	Abnahme
Schleithoff et al.(61)	93	10000IU/d	15 Monate	15 ng/mL	27ng/mL	Nein
Major et al. (62)	63	400IU/d	15 Wochen	Nicht gegeben	Nicht gegeben	Nein
Sudgen et al.(58)	34	100000 IU x1	8 Wochen	15ng/mL	9ng/mL	Abnahme
Margolis et al.(63)	36282	400IU/d	7 Jahre	19 ng/mL	Nicht gegeben	Nein
Zittermann et al.(64)	165	16600IU/d	1 Jahr	12ng/mL	22ng/mL	Nein
Daly et al. (65)	140	800IU/d	2 Jahre	Nicht gegeben	Nicht gegeben	Nein
Jorde et al.(66)	32	40000IU/w x24	6 Monate	24ng/mL	23ng/mL	Nein
Nagpal et al.(67)	71	120000 IU x3	6 Wochen	13ng/mL	14ng/mL	Nein
Jorde et al.(68)	438	20000 oder 40000 pro Woche	1 Jahr	23ng/mL	17-32ng/mL	Nein

Tabelle 4: Änderung des Blutdrucks nach Vitamin D Gabe. Zusammenfassung von 13 randomisierten interventionellen Studien.(55)

Es gibt drei Metanalysen, die den Effekt einer Vitamin D Substitution (in Form von Ergocalciferol, Cholecalciferol, aktiviertem Vitamin D oder UVB Strahlung) auf den Blutdruck untersucht haben. Viele der oben aufgelisteten Studien sind in den Metaanalysen vertreten.(56-58,60,61,63,64,66,67) Witham et al. untersuchten 11 Studien. Acht dieser Studien, deren Teilnehmer zu Beginn einen Bluthochdruck aufwiesen, verzeichneten eine nicht signifikante Abnahme des systolischen

Blutdrucks, jedoch eine kleine, signifikante Abnahme des diastolischen Blutdrucks. Die Studien, die zu Beginn normotensive Studienteilnehmer hatten, wiesen keinen Vitamin D Effekt auf den Blutdruck auf.(69) Pittas et al. untersuchten mehrere herzspezifische Effekte nach Vitamin D Gabe oder nach UVB Bestrahlung. In einer Metanalyse von 10 Blutdruckstudien wurde nur eine geringe, jedoch nicht signifikante Abnahme des systolischen Blutdrucks festgestellt.(70) Wu et al. untersuchten vier kontrollierte, randomisierte Studien. Das Ergebnis der Untersuchung war eine Reduktion des systolischen Blutdrucks (allerdings nicht des diastolischen Blutdrucks) im Vergleich zur Placebo oder zur Calcium-Gruppe.(71)

Zusammengefasst kann man sagen, dass in kontrollierten, randomisierten Studien ein Blutdruck senkender Effekt einer Vitamin D Substitution nicht bewiesen werden konnte. Dennoch zeigten die meisten Beobachtungsstudien, dass niedrige Vitamin D Spiegel mit einem erhöhten Blutdruck in Verbindung stehen. Auch tierexperimentelle Studien sowie Daten aus Studien an Menschen zeigten, dass Vitamin D einen Einfluss auf das RAAS und somit auf den Blutdruck hat.

2.2.5.5 Effekte von Vitamin D auf die Gefäßwand

Wie bereits angedeutet könnte Vitamin D auch vor Atherosklerose und einer Funktionsstörung der Endothelien schützen. Der antisklerotische Effekt könnte sich auf folgenden drei Ebenen abspielen:

1. Hemmung der Cholesterinaufnahme der Makrophagen und Hemmung der Schaumzellbildung.
2. Verminderung des Wachstums der Endothelstammzellen.
3. Unterdrückung der entzündlich bedingten Expression von Adhäsionsmolekülen des Gefäßendothels. (27,72-74)

Vitamin D soll zudem auch durch seine antioxidative Wirkung auf das Endothel und die Hemmung der oxidativen Degeneration von Lipiden protektiv auf das Endothel wirken. (72) Es gibt hier allerdings auch kontroverse Meinungen. Das könnte daran liegen, dass sowohl eine Vitamin D Intoxikation als auch ein Vitamin D Mangel zu Gefäßverkalkungen beitragen kann. (72,75) Zudem sollte erwähnt werden, dass große Studien bei einer Vitamin D und Calcium Gabe keinen Effekt auf die Verkalkung von Herzkranzgefäßen zeigten.(74,76)

2.2.5.6 Vitamin D und Dyslipidämie

Dyslipidämie ist ein unbestrittener Risikofaktor der koronaren Herzkrankheit. Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass hohe 25(OH)D Werte im Serum mit einem günstigen Lipid-Profil in Verbindung stehen. Die Ergebnisse der Studien sind jedoch nicht einheitlich. Manche zeigten einen positiven Effekt und wiederum andere Studien einen negativen Effekt. Jedoch hatte keine der Studien primär das Ziel, den Zusammenhang zwischen Vitamin D und Lipiden zu untersuchen.(77) In eine Metaanalyse von Wang et al. wurden 12 klinische Studien mit insgesamt 1346 Teilnehmern eingeschlossen, in denen nach Vitamin D Gabe die Blutfette untersucht wurden. Man konnte lediglich eine Abnahme des LDL-Cholesterins feststellen, während Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin und die Triglyceriden unverändert blieben. Es werden weitere größere Studien benötigt, um den Einfluss von Vitamin D auf den Lipidstoffwechsel zu untersuchen.(78)

2.2.5.7 Vitamin D und Diabetes

Sowohl die Pathophysiologie von Diabetes Typ 1 als auch Diabetes Typ 2 scheinen mit Vitamin D in Zusammenhang zu stehen: Einerseits direkt durch die Aktivierung des Vitamin D Rezeptors, andererseits indirekt durch die Regelung der Calciumhomöostase oder auch durch Entzündungsprozesse. Wie bereits beschrieben ist in den Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse der Vitamin D Rezeptor zu finden. (21) Sowohl in vivo als auch in vitro wurde bestätigt, dass die normale Freisetzung von Insulin aus den Beta-Zellen, wie auch die Aufrechterhaltung der Glukosetoleranz von Vitamin D abhängig sind. (79,80) Zu dem besteht bei Vitamin D Mangel eine verminderte Produktion von Insulin, jedoch keine Veränderung der Glukagonsekretion. (81) Thorand et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Vitamin D und Diabetes Typ 2; sie kamen zu der Aussage, dass der Vitamin D Status umgekehrt proportional zum Diabetes Typ 2 Risiko ist. Die Daten der Studie weisen darauf hin, dass dieser Zusammenhang zum Teil auf eine durch den Vitamin D Mangel verursachte subklinische Entzündung zurückzuführen ist. (82)

Der Typ 1 Diabetes ist eine Autoimmunerkrankung: Zellen des eigenen Immunsystems spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese. In fast allen Zellen des Immunsystems, vor allem in Antigen-präsentierenden Zellen und aktivierten T-Zellen, ist der Vitamin D Rezeptor gefunden worden. Diese Gegebenheit legt nahe, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ eine immunregulatorische Wirkung besitzt und den autoimmunen Zerstörungsprozess beeinflussen kann. (83) Interessant ist ebenfalls, dass Diabetes Typ 1 vor allem in Regionen fern vom Äquator eine höhere Prävalenz aufzeigt. (84)

Ein ähnliches Phänomen wird auch bei weiteren autoimmunen Krankheiten beobachtet. Auch die multiple Sklerose sowie die rheumatoide Arthritis sind vor allem in äquatorfernen Regionen häufiger vertreten. Auch hier wird ein Zusammenhang mit Vitamin D vermutet. (85)

2.2.5.8 Vitamin D und das Immunsystem

Vitamin D kann in verschiedene Vorgänge des Immunsystems eingreifen. Die erste Barriere für Eindringende Keime stellt das Epithel dar. Das betrifft sowohl Epithel der Haut, des Magen-Darmtraktes als auch das Epithel der Atem- oder Harnwege. Die aktive Form von Vitamin D sorgt über das Enzym 1α -Hydroxylase für eine Hochregulierung von Proteinen, die für Tight Junctions, Gap Junctions oder andere Adhäsionsproteine wie E-Cadherin erforderlich sind. Sie kräftigen die Barrierefunktion und die Zell-Kommunikation.(86)

Im angeborenen Immunsystem ist das Vitamin D ein wirksamer Stimulator von antimikrobiellen Peptiden. Die Produktion von Cathelicidin und anderen antimikrobiellen Peptiden ist abhängig von einem ausreichenden $25(\text{OH})\text{D}$ Spiegel im Blut. Zusätzlich stimuliert Vitamin D die Expression von wirksamen antimikrobiellen Peptiden in Makrophagen und Neutrophilen Granulozyten und letztlich wird ihm eine neutralisierende Wirkung auf Endotoxine zugesprochen.(86)

Im adaptiven Immunsystem begünstigt das Vitamin D die spezifische T-Zell Antigen Aktivierung, sowie die Verstärkung des Immunsystems durch andere Abwehrzellen. Zuletzt schützt das Vitamin D vor einer Überreaktion des Immunsystems, in dem es die zytokin-induzierte übermäßige Entzündung durch eine verminderte Bildung von $\text{TNF } \alpha$ und IL-12 verhindert.(86,87)

2.2.5.9 Vitamin D und der Einfluss auf die Niere

Vitamin D Mangel tritt bei chronisch Nierenkranken gehäuft auf. Studien zufolge soll eine Behandlung mit Vitamin D eine Proteinurie reduzieren, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System unterdrücken sowie entzündungshemmende und immunmodulatorische Effekte haben. Diese Eigenschaften von Vitamin D könnten renoprotektiv wirken und interessant für chronisch Nierenkranke sein.(88)

2.2.6 Vitamin D Supplementierung

Eine Einnahme von 1000 IU Vitamin D pro Tag führt im Normalfall zu einem Anstieg von etwa 10ng/ml. Ein Patient der einen 25(OH)D Spiegel von 10 ng/ml aufweist, benötigt somit eine Dosis von mindestens 2000 IU täglich.

Holick et al. haben erst im Juli 2011 einen Leitfaden für eine geeignete Vitamin D-Supplementierung bei Patienten mit Vitamin D Mangel Risiko veröffentlicht. Der Leitfaden ist eingeteilt in Altersgruppen und hat einen 25(OH)D Serumwert von >30ng/ml zum Ziel.

- Kinder von 0-1a benötigen mindestens 400 IU/d für die optimale Gesundheit von Knochen und Muskel
- Kinder von 1-18a benötigen mindestens 600 IU/d für die optimale Gesundheit von Knochen und Muskel
- ➔ um den Vitamin D Spiegel auf > 30ng/ml zu heben sind allerdings mindestens 1000IU/d Vitamin D notwendig
- Erwachsene von 19-50a benötigen mindestens 600 IU/d
- ➔ um den Vitamin D Spiegel auf > 30ng/ml zu heben sind allerdings mindestens 1500-2000 IU/d Vitamin D notwendig
- Erwachsenen von 50-70a und 70+a wird eine Menge von 600 und 800 IU/d empfohlen
- ➔ um den Vitamin D Spiegel auf >30ng/ml zu heben sind allerdings mindestens 1500-2000 IU/d Vitamin D notwendig
- Schwangeren und stillenden Frauen werden mindestens 600 IU/d empfohlen. Auch hier sind mindestens 1500-2000IU/d notwendig, um den Vitamin D Spiegel auf >30 ng/ml zu halten.
- Kinder und Erwachsene, die übergewichtig sind, krampflösende Medikamente, Glukokortikoide, Antimykotika (wie Ketoconazol) oder Arzneimittel gegen AIDS einnehmen, sollten mindestens die doppelte bis dreifache Menge an Vitamin D (bezogen auf ihre Altersgruppe) einnehmen, um den Vitamin D Bedarf des Körpers zu decken.

- Unklar ist bisher jedoch bei allen empfohlenen Dosen, ob die Menge auch für die nicht typischen Eigenschaften von Vitamin D, zum Beispiel in Bezug auf die Kardioprotektivität, ausreichend ist.

3 Material und Methoden

3.1 Studienhintergrund

Die koronare Herzkrankheit gilt als eine der häufigsten Todesursachen in den Industrienationen.(2) Es gibt eine Reihe von Risikofaktoren, die eine koronare Herzkrankheit begünstigen. Bei vielen der Risikofaktoren vermutet man einen Zusammenhang zum Vitamin D.

Vitamin D Mangel ist weltweit verbreitet.(1,34) Empfohlen wird ein 25(OH)D Wert von 30-60 ng/ml.(1) In einer österreichischen Studie weisen aber bereits schon 26% der Bevölkerung einen 25(OH)D Wert von <12ng/ml auf.

Weit verbreitet und gut erforscht ist der Einfluss von Vitamin D auf den Calcium- und Knochenstoffwechsel.(15) Vitamin D soll aber, wie bereits erwähnt, auch einen Einfluss auf die Risikofaktoren der KHK haben. So soll Vitamin D vor allem durch verschiedene antihypertensive Effekte wie RAAS-Suppression, Renoprotektion, Vaskuloprotektion, Prävention des sekundären Hyperparathyroidismus, Insulinresistenz- Prävention und durch antiinflammatorische Effekte den Blutdruck beeinflussen.(41) Auch antisklerotische Effekte(72) und positive Effekte auf den Lipidhaushalt (78) werden vermutet.

All diese Effekte weisen darauf hin, dass ein optimaler Vitamin D Spiegel sich positiv auf die koronare Herzkrankheit und deren Progredienz auswirken kann.

3.2 Studienziel

Zweck dieser Untersuchung ist die Untersuchung des Vitamin D Spiegels bei Patienten mit einer operationspflichtigen koronaren Herzerkrankung im Vergleich zu einer herzgesunden Kontrollgruppe. Zudem soll der Zusammenhang zwischen der KHK Progredienz und dem Vitamin D Spiegel evaluiert werden. Hier wird unterschieden zwischen den Vitamin D Werten von Patienten mit 2-Gefäßerkrankung und 3-Gefäßerkrankung und zusätzlich wird auf die NYHA- und CCS- Stadien eingegangen. Ein letztes Studienziel ist die Überprüfung der Risikofaktoren der KHK, auf die das Vitamin D Einfluss hat.

Da dem Vitamin D kardioprotektive Eigenschaften zugesprochen werden, erwarten wir einen niedrigen Vitamin D Wert in der KHK-Gruppe im Vergleich zur

Kontrollgruppe, sowie eine geringer ausgeprägte KHK bei Patienten mit höheren Vitamin D Werten im Serum. Bei den Risikofaktoren erwarten wir, dass höhere Vitamin D Werte zu einer Verminderung von Risikofaktoren führen.

3.3 Studienablauf

Bei der Studie handelt es sich um eine Kohortenstudie. Die Vorbereitungen für die Studie begannen im März 2010 mit der Antragstellung an die Ethikkommission. Im April 2010 wurde mit der Rekrutierung der Patienten begonnen, und im Juli 2012 wurde der letzte Patient für diese Diplomarbeit mit einbezogen. Die Studie läuft derzeit weiter (es fehlen noch 7 Patienten der >80-jährigen in der KHK Gruppe und 3 der >80-jährigen Patienten in der Vergleichsgruppe). Insgesamt wurden 138 männliche Patienten im Alter zwischen 40-93 Jahren rekrutiert und in zwei Gruppen geteilt. Ein Patient wurde ausgeschlossen. 68 davon leiden unter einer manifesten symptomatischen koronaren Herz Krankheit (KHK), die restlichen 70 gehören zur Kontrollgruppe ohne KHK-Symptomatik.

3.4 Studienteilnehmer

3.4.1 Einschlusskriterien

Die Patienten wurden nach folgenden Kriterien eingeschlossen:

KHK-Gruppe: mündige, männliche Patienten ab dem 40. Lebensjahr mit manifester, symptomatischer und operationspflichtiger koronarer Herzkrankheit.

Kontrollgruppe: altersgleiche, männliche und mündige Patienten ohne Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit, bei denen ein elektiver plastischer oder allgemeinchirurgischer Eingriff durchgeführt wurde.

3.4.2 Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

1. Das gleichzeitige Vorliegen einer zweiten operationswürdigen Herzerkrankung
2. Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
3. Patienten mit Karzinomanamnese innerhalb der letzten 5 Jahre
4. Unmündige Patienten
5. Patienten mit osteoprotektiver Therapie (Bisphosphonate)

Präoperativ wurde nach ausführlicher Aufklärung über Zweck und Inhalt der Studie von jedem Patienten eine schriftliche Einwilligung eingeholt. Zur Bestimmung der für die Studie wichtigen Parameter 25 (OH) Vit D, 1,25 Vit D, Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride, Parathormon und Calcium gesamt wurden aus einer bereits liegenden Leitung 6 ml Blut in einem Serumröhrchen entnommen, weitere 6 ml wurden eingefroren.

Zudem wurden aus der Krankenakte entnommen: die Daten für die Errechnung des BMI, die Diagnosen arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2, sowie die NYHA- und CCS- Stadien und der Fortschritt der KHK (2-Gefäßerkrankung oder 3-Gefäßerkrankung). Mittels Ultraschall wurde die A. Carotis auf vorhandene Plaques untersucht.

3.4.3 Methodenbeschreibung der 25 (OH) Vitamin D – Bestimmung

Zur Bestimmung wurde ein IDS-iSYS Multi-Discipline Automated Analyser verwendet.

Der Test basiert auf der Chemilumineszenz-Technologie. Zunächst werden die Proben vorbehandelt, um das Vitamin D bindende Protein (VDBP) zu denaturieren. Anschließend werden die behandelten Proben mit einem Testpuffer neutralisiert, und es wird ein Acridinium markierter Anti-25OHD- Antikörper hinzugefügt. Nach einer Inkubationsphase werden Magnetpartikel hinzugefügt, die an 25OHD gebunden sind. Nach weiterem Inkubieren werden die Magnetpartikel wieder eingefangen. Anschließend folgen ein Waschschrift und der Zusatz von Triggerreagenzien. Das durch die Acridiniummarkierung ausgesendete Licht ist nun umgekehrt proportional zu der 25OHD Konzentration in der Originalprobe.

3.5 Studienrisiken

Da für diese Studie nur eine Blutabnahme, sowie eine Ultraschalluntersuchung der A. Carotis notwendig war, wird das Studienrisiko als sehr gering angesehen. Die Blutentnahme erfolgte aus einem bereits liegenden Zugang. Auch die Ultraschalluntersuchung ist unbedenklich und ungefährlich. Alle anderen Daten wurden aus der Krankenakte entnommen.

3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und die Erstellung der Grafiken wurden mit Hilfe von Excel 2010 ausgeführt. Zunächst wurden die Patienten entsprechend ihrem 25(OH)D Spiegel in drei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 bestand aus Patienten mit Werten <20 ng/ml. Gruppe 2 bestand aus Patienten mit 25(OH)D Spiegel zwischen 20 und 30 ng/ml und Gruppe 3 aus Patienten mit 25(OH)D Spiegel >30 ng/ml. In den drei Vitamin D Gruppen wurde von allen serologischen Parametern - 25(OH)D, 1,25(OH)₂D, Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride, Parathormon und Calcium gesamt - jeweils der Median und der Interquartilsabstand IQR berechnet. Der Median eines jeden Laborparameters wurde innerhalb der drei Vitamin D Gruppen <20 /20-30/ >30 verglichen und graphisch dargestellt. Dasselbe Vorgehen erfolgte mit den Informationen aus der Krankenakte wie BMI und Fortschritt der KHK mittels Ermittlung von 2-Gefäßerkrankung und 3-Gefäßerkrankung.

Der prozentuale Anteil der Vitamin D Bestimmungen in den verschiedenen Jahreszeiten erfolgte wie folgt beschrieben: Die Probanden wurden nach dem Stichdatum der Probenentnahme (Frühjahr: 21.März- 20. Juni; Sommer: 21. Juni- 22. September; Herbst: 23. September- 20. Dezember und Winter: 21.Dezember- 20. März) den verschiedenen Jahreszeiten zugeteilt und der prozentuale Anteil im Vergleich zur Gesamtgruppenanzahl berechnet.

Die NYHA- und CCS-Stadien wurden aus der Krankenakte ermittelt und prozentual in allen drei Vitamin D Gruppen dargestellt, bzw. es wurde beim CCS-Stadium ermittelt, welche Vitamin D Gruppen in welchem CCS-Stadium wie häufig prozentual vertreten waren.

Bei den Karotisplaques sowie bei der arteriellen Hypertonie wurde die Auftrittshäufigkeit im Vergleich zur Gesamtgruppenanzahl prozentual berechnet und graphisch dargestellt.

Beim Vergleich von 25(OH)D in den verschiedenen Altersgruppen wurden die Probanden aus der KHK-Gruppe und der Kontrollgruppe jeweils in vier Altersgruppen geteilt (40-50a, 50-60a, 60-70a und 70-80 Jahre). Alle Gruppen enthielten 15 Probanden. Es gibt noch eine weitere Gruppe mit Patienten über 80 Jahre; da diese Gruppe zum Auswertungsbeginn jedoch noch nicht vollständig

war, wurde sie von der Berechnung ausgeschlossen. In jeder dieser Altersgruppen wurde erneut der 25(OH)D Median berechnet und graphisch dargestellt.

3.7 Literaturrecherche

Für die Literaturrecherche wurden verschiedene Medien verwendet. Ein Großteil der Literatur stammt aus Pubmed. Ebenso wurden verschiedene Lehrbücher der Inneren Medizin, der Chirurgie, der Physiologie und der Pathologie zur Informationsgewinnung hinzugezogen. Zudem wurde die Informationssuche zum Teil über die Suchmaschine google.at ausgeführt.

4 Ergebnisse – Resultate

4.1 Deskriptive Analyse:

Insgesamt wurden 138 Probanden eingeschlossen. Davon erfüllten 68 Probanden in der KHK-Gruppe und 70 Probanden in der Kontrollgruppe die zuvor genannten Einschlusskriterien. Folgende Laborparameter und Patientendaten wurden untersucht.

4.2 25- Hydroxyvitamin D (25(OH)D)

	KHK-Gruppe	Kontrollgruppe
25(OH)D in ng/ml, median (IQR)	20,25 (13,78-28,55)	22,65 (12,25-36,60)

Tabelle 5: Vergleich der Mediane des 25(OH)Ds von KHK- und Kontrollgruppe

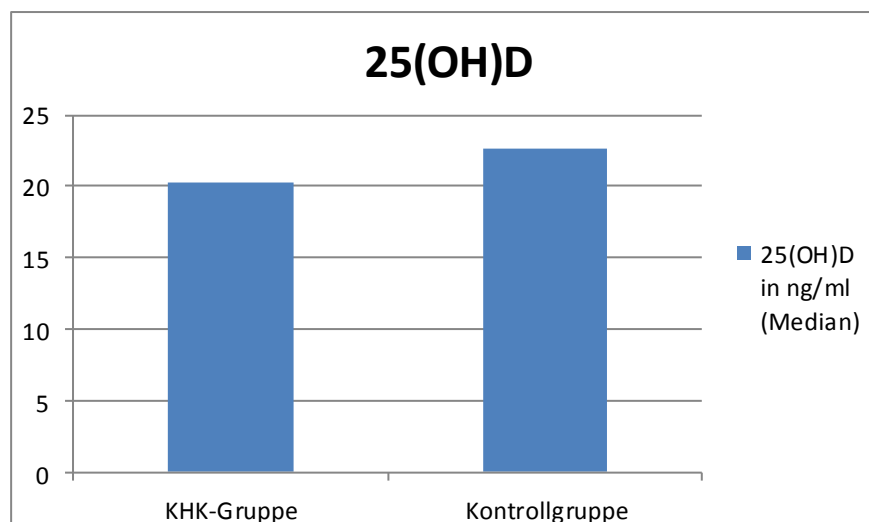


Abbildung 10: Vergleich der Mediane des 25(OH)Ds von KHK- und Kontrollgruppe

In Abbildung 10 wurden die Mediane der KHK- und Kontrollgruppe miteinander verglichen. Die Mediane unterschieden sich lediglich um 2,45ng/ml und waren somit sehr ähnlich. Aufgrund der kleinen Gruppen konnte auf die Jahreszeit keine Rücksicht genommen werden. Die Blutentnahmen mit der Vitamin D Bestimmung erfolgten über das ganze Jahr hinweg mit folgender Verteilung:

4.2.1 KHK- Gruppe:

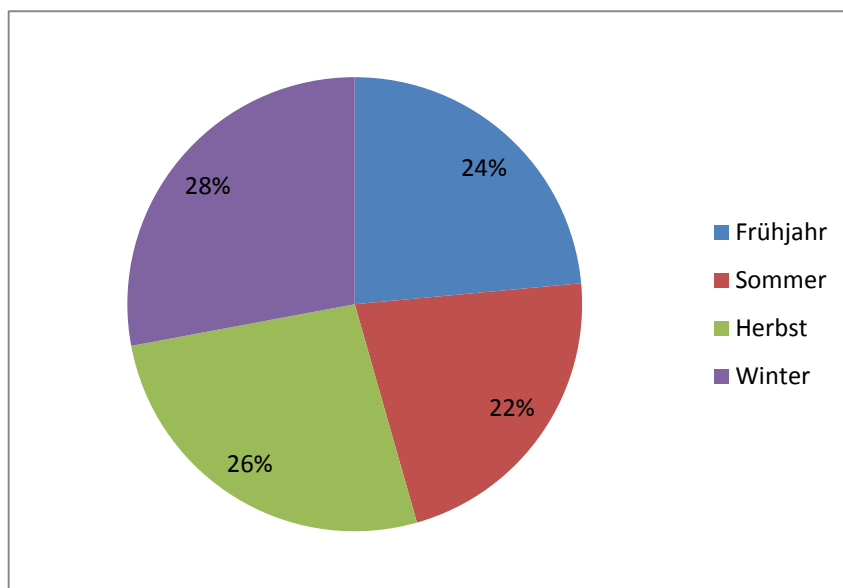


Abbildung 11: Anzahl der Vitamin D Bestimmungen der KHK-Gruppe in den verschiedenen Jahreszeiten

4.2.2 Kontrollgruppe:

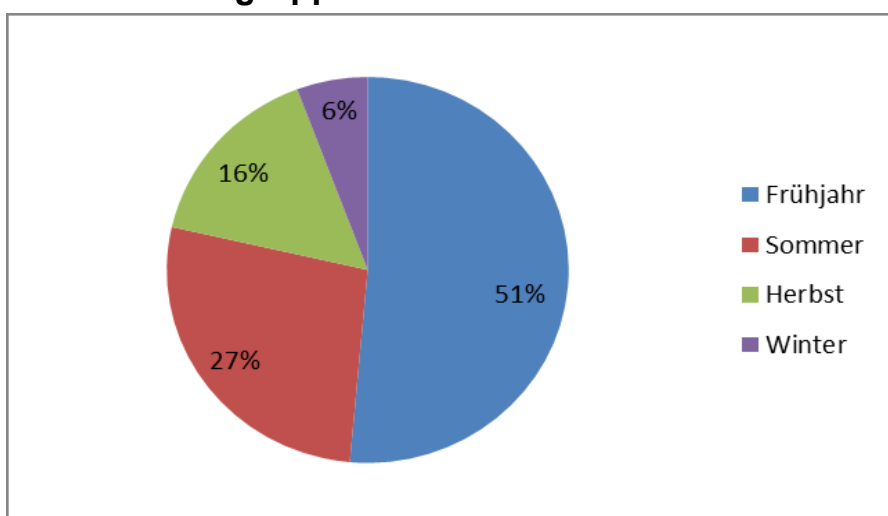


Abbildung 12: Anzahl der Vitamin D Bestimmungen der Kontrollgruppe in den verschiedenen Jahreszeiten

Abbildung 11 und 12 zeigen eine unterschiedliche Verteilung der Vitamin D Bestimmungen in den Jahreszeiten Frühjahr, Sommer, Herbst und Winter der KHK- und Kontrollgruppe. Die Verteilung der Blutentnahme der KHK Gruppe auf die Jahreszeiten ist annähernd in allen Jahreszeiten gleich, wohingegen die Verteilung der Blutentnahmen in der Kontrollgruppe in den verschiedenen Jahreszeiten sehr variiert.

4.3 Aufteilung der Vitamin D Werte in drei Gruppen

Um Patienten (bzw. Probanden) mit einem niedrigen Vitamin D-Spiegel mit Patienten (bzw. Probanden) mit einem hohen Vitamin D Spiegel zu vergleichen, wurden sie in drei Gruppen geteilt: In 25(OH)D Spiegel unter 20 ng/ml (Gruppe 1), das einem Vitamin D Mangel entspricht, in 25(OH)D Spiegel zwischen 20 und 30 ng/ml (Gruppe 2), das einem relativen Vitamin D Mangel entspricht und über 30 ng/ml (Gruppe 3), das bis 60 ng/ml dem optimalen Bereich entspricht.

	<20 ng/ml	20-30 ng/ml	>30 ng/ml
KHK	47,1%	32,35%	20,59%
Kontrolle	47,14%	21,43%	31,43%

Tabelle 6: Prozentanteil des 25(OH)Ds in den Gruppen <20 / 20-30 / >30 ng/ml der KHK- und Kontrollgruppe

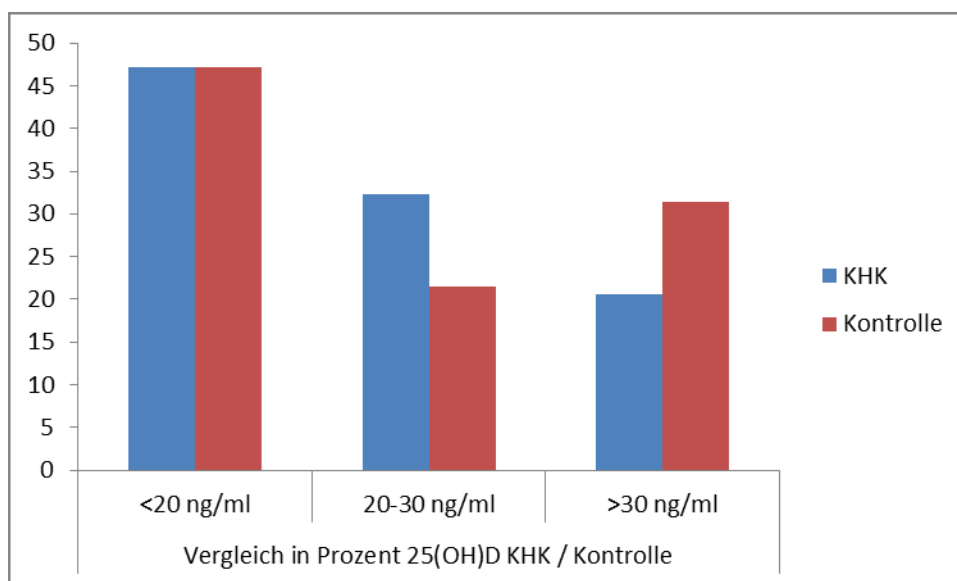


Abbildung 13: Prozentanteil des 25(OH)Ds in den Gruppen <20 / 20-30 / >30 ng/ml der KHK- und Kontrollgruppe

Abbildung 13 vergleicht den Prozentanteil von 25(OH) D in den Gruppen <20 /20-30/ >30 ng/ml der KHK – und Kontrollgruppe. In beiden Gruppen ist der Vitamin D Wert mit einem Anteil von etwa 47% in der Gruppe <20 ng/ml am größten. In der Gruppe 20-30ng/ml zeigt die KHK-Gruppe einen Anteil von 32,35% und die Kontrollgruppe etwas weniger von 21,43%. Umgekehrt ist es in der Gruppe >30ng/ml mit einem Prozentanteil von 20,59% in der KHK-Gruppe und 31,43% in der Kontrollgruppe. Nachfolgend werden die Gruppen auch Gruppe 1 (<20ng/ml), Gruppe 2 (20-30 ng/ml) und Gruppe 3 (>30 ng/ml) genannt.

4.4 Fortschritt KHK:

Der Fortschritt der KHK wird anhand der Anzahl der betroffenen Gefäße gemessen. Bei KHK II handelt es sich um eine Zweigefäßerkrankung bei KHK III um eine Dreigefäßerkrankung. Eine KHK I (Eingefäßerkrankung) war bei unseren Probanden nicht vorhanden.

	KHK II	KHK III
25(OH)D(Median in ng/ml) (IQR)	19,3 (13,7-25,8)	20,25 (19,95-30,05)

Tabelle 7: Median des 25(OH)Ds in der Gruppe KHK II und KHK III

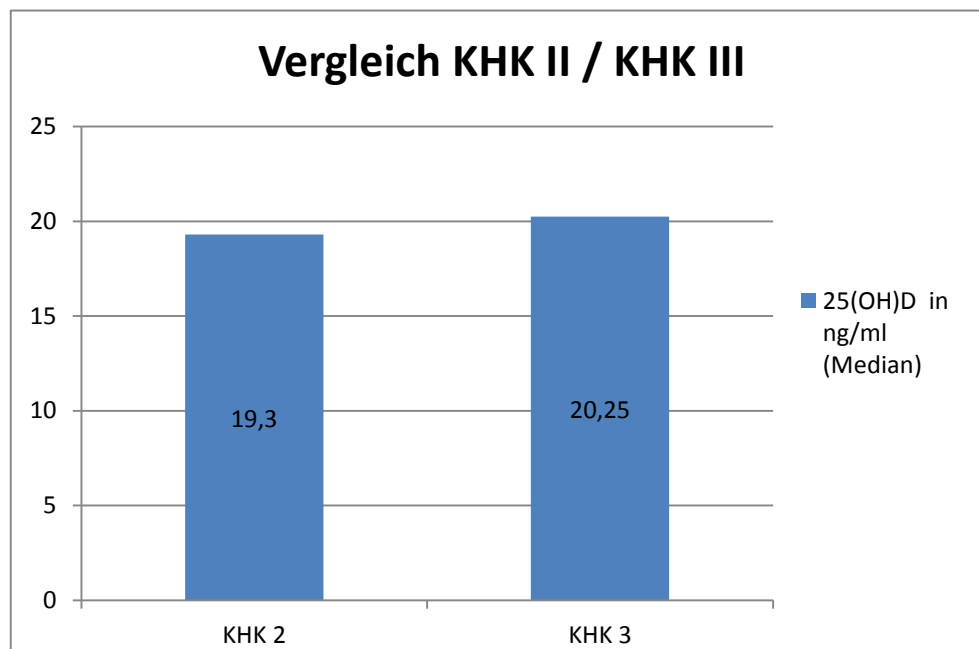


Abbildung 14: Median des 25(OH)Ds in der Gruppe KHK II und KHK III

In Abbildung 14 wird der Median von 25(OH)D von Patienten mit einer KHK II mit einer KHK III verglichen. Auffällig ist, dass Patienten mit einer KHK III einen geringgradig höheren Vitamin D Spiegel (20,25 ng/ml) haben als Patienten mit einer KHK II (19,3 ng/ml). Die Werte unterscheiden sich jedoch minimal, beide sind an der Grenze zum Vitamin D Mangel.

4.5 Karotisplaque

Durch die Untersuchung der Karotisplaques soll die Auswirkung von Vitamin D auf die Gefäße überprüft werden. Hier wurde überprüft wie viele unserer Probanden in jeder Gruppe einen Karotisplaque von über 40 % aufwiesen.

	< 20 ng/ml		20-30 ng/ml		>30 ng/ml	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Karotisplaque	8 von 32	25%	3 von 23	13,63%	4 von 14	28,57%

Tabelle 8: Prozentanteil der KHK-Patienten mit Karotisplaque über 40% in den 25(OH)D-Gruppen <20 / 20-30 / >30 ng/ml

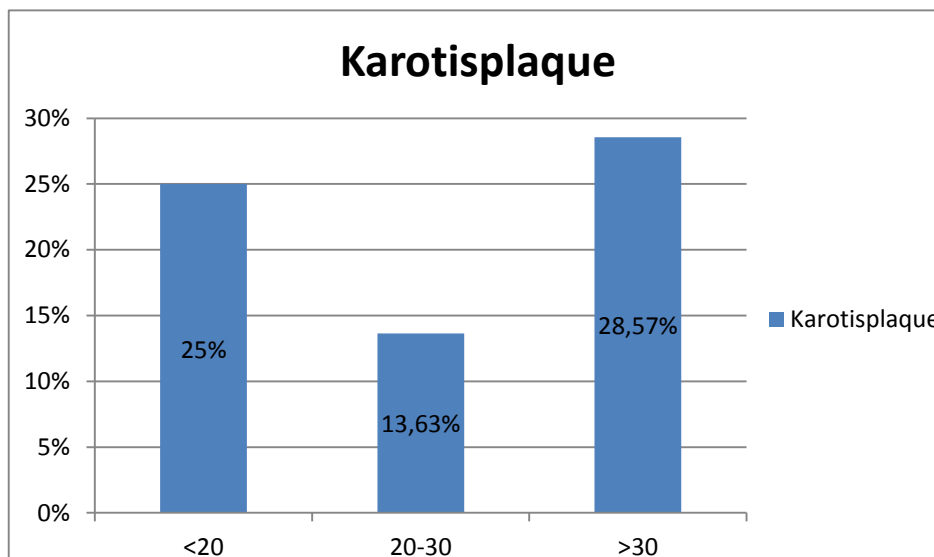


Abbildung 15: Prozentanteil der KHK-Patienten mit Karotisplaque über 40% in den 25(OH)D-Gruppen <20 / 20-30 / >30 ng/ml

Von 68 Probanden der KHK-Gruppe zeigten 15 Patienten einen Karotisplaque von über 40%. Der Prozentanteil der Gruppe >30ng/ml ist mit 28,57% (4 von 14 Patienten) am größten. Gefolgt von der Gruppe <20 ng/ml mit einem Anteil von 25% (8 von 32 Patienten). Die Gruppe 20-30ng/ml zeigte den kleinsten Prozentanteil mit 13,67% (3 von 23 Patienten).

4.6 NYHA

Hier sollen die Stadien der New York Heart Association mit dem Vitamin D Spiegel in Zusammenhang gebracht werden.

	< 20 ng/ml		20-30 ng/ml		>30 ng/ml	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
NYHA 1	3	9,38%	3	13,64%	0	0%
NYHA 2	15	46,86%	4	18,18%	5	35,71%
NYHA 3	14	43,75%	15	68,18%	9	64,29%

Tabelle 9: Prozentanteil der NYHA-Stadien in den 25(OH)D Gruppen <20 /20-30 / >30 ng/ml der KHK Gruppe

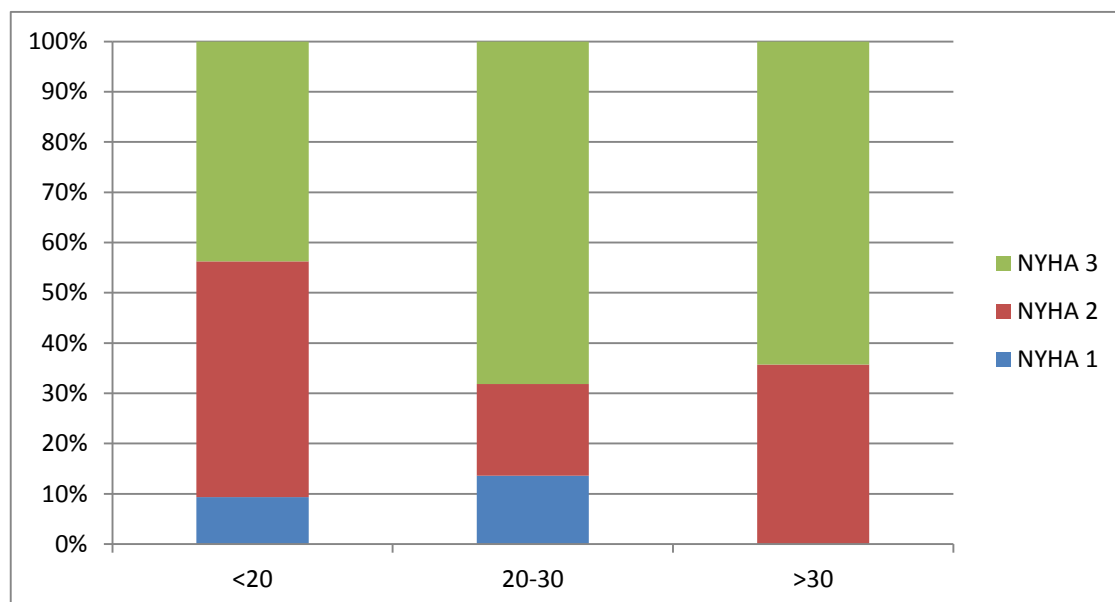


Abbildung 16: Prozentanteil der NYHA-Stadien in den 25(OH)D Gruppen <20 /20-30 / >30 ng/ml der KHK Gruppe

Diese Abbildung zeigt die Verteilung der New York Heart Association (NYHA)-Stadien in den Gruppen 25(OH)D <20 / 20-30 / >30 ng/ml in der KHK-Gruppe. In der Gruppe < 20 ng/ml war das NYHA 2 Stadium mit 46,86% am häufigsten vertreten, gefolgt von NYHA 3 mit 43,75%. Den kleinsten Anteil hatte das NYHA 1 Stadium mit 9,38%.

In der Gruppe 25(OH)D 20-30 ng/ml war das NYHA-Stadium 3 am häufigsten vertreten mit 68,18%. Nur 18,18 % hatten NYHA Stadium 2 und 13,64% NYHA-Stadium 1.

In der letzten Gruppe >30 ng/ml 25(OH)D hatten 64,29% NYHA-Stadium 3 gefolgt von NYHA-Stadium 2 mit 35,71%. NYHA-Stadium 1 ist nicht vertreten.

Am häufigsten war mit 38 von 68 Patienten aus allen Gruppen das NYHA-Stadium 3 vertreten.

4.7 CCS-Klassifikation

Die Canadian Cardiovascular Society-Klassifikation ist eine Schweregradeinteilung der Angina Pectoris. Auch hier soll Vitamin D mit der CCS-Klassifikation in Verbindung gebracht werden.

	< 20 ng/ml		20-30 ng/ml		>30 ng/ml	
	Anzahl	Prozent %	Anzahl	Prozent %	Anzahl	Prozent %
CCS 1	3	9,38	4	18,18	0	0
CCS 2	9	28,13	5	22,73	6	42,86
CCS 3	19	59,8	13	59,09	8	57,14
CCS 4	1	3,13	0	0	0	0

Tabelle 10: Prozentanteil der CCS-Stadien in den 25(OH)D Gruppen <20 / 20-30 / > 30 ng/ml der KHK Gruppe

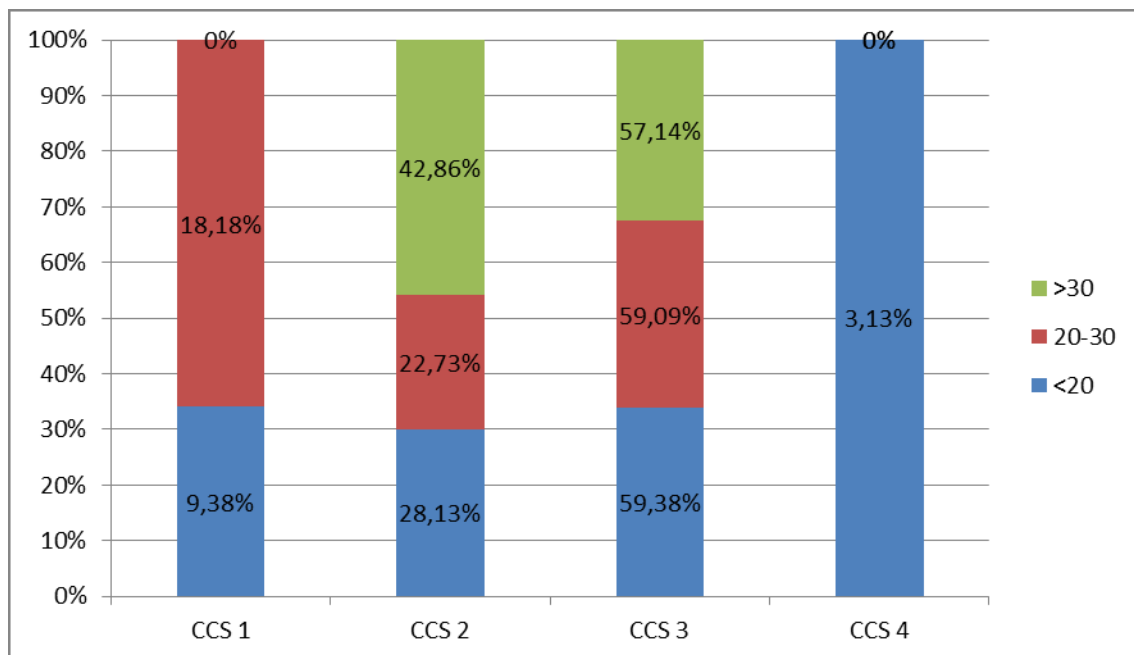


Abbildung 17: Prozentanteil der CCS-Stadien in den 25(OH)D Gruppen <20 / 20-30 / > 30 ng/ml der KHK Gruppe

Die CCS-Klassifikation zeigte ähnliche Ergebnisse wie die NYHA-Stadien. Auffällig ist allerdings, dass CCS 4 nur in Gruppe 1 (jedoch nur mit einem Probanden) vertreten war.

4.8 Überprüfung der Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit

Im folgenden Teil der Ergebnisse werden die Risikofaktoren der KHK mit dem Vitamin D Spiegel in Verbindung gesetzt. Hier soll evaluiert werden, ob die Unterschiede der Vitamin D Spiegel eine Auswirkung auf die Risikofaktoren haben.

4.8.1 Hypertonus

	< 20 ng/ml		20-30 ng/ml		>30 ng/ml	
Hypertonus	Anzahl	Prozent %	Anzahl	Prozent %	Anzahl	Prozent %
ja	22	68,75%	14	63,63%	9	64,29%
nein	10	31,25%	8	36,36%	5	35,71%

Table 11: Prozentanteil von Patienten mit Hypertonie in den 25(OH)D Gruppen <20 / 20-30 / > 30 ng/ml der KHK Gruppe

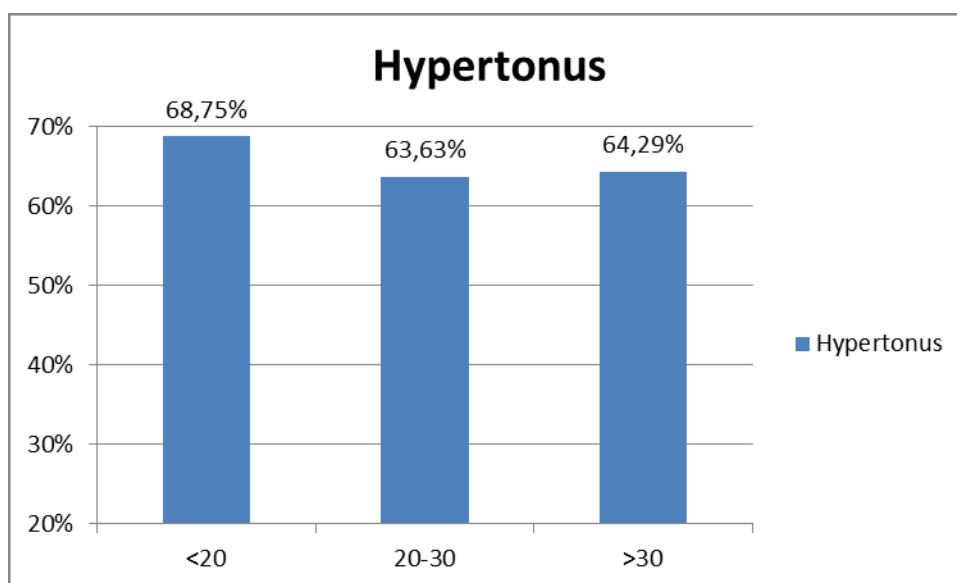


Abbildung 18: Prozentanteil von Patienten mit Hypertonie in den 25(OH)D Gruppen <20 / 20-30 / > 30 ng/ml der KHK Gruppe

Verglichen wird in Abbildung 18 der Prozentanteil an Hypertonie-Erkrankten in den verschiedenen 25(OH)D Gruppen der KHK-Gruppe. Mit 68,75% zeigte die Gruppe 25(OH)D <20 den größten Anteil. Die Gruppe >30 ng/ml zeigte den zweitgrößten Anteil mit 64,29% gefolgt von der Gruppe 20-30 ng/ml mit 63,63 %.

4.8.2 BMI

Hier wird der BMI mit den verschiedenen 25(OH)D-Gruppen verglichen.

	<20 ng/ml	20-30 ng/ml	>30 ng/ml
BMI in kg/m²	27,18	26,89	27,13

Tabelle 12: Body Mass Index in den 25(OH)D Gruppen <20/ 20-30 / >30 ng/ml der KHK Gruppe

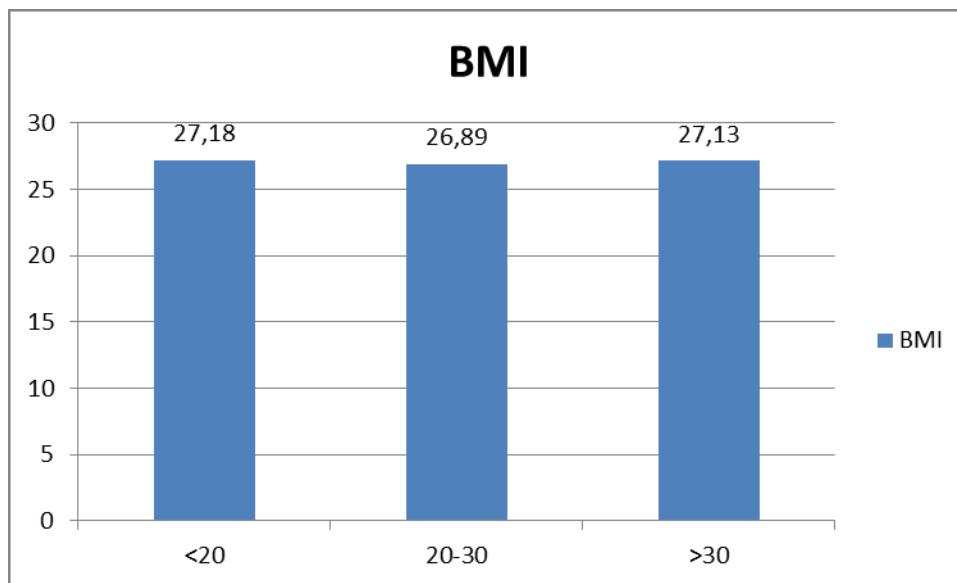


Abbildung 19: Body Mass Index in den 25(OH)D Gruppen <20/ 20-30 / >30 ng/ml der KHK Gruppe

In Abbildung 19 wurde der Body Mass Index in den 25(OH)D Gruppen <20 /20-30/ >30 ng/ml der KHK-Gruppe verglichen. Alle drei Gruppen waren im Median übergewichtig und vom Wert sehr ähnlich (26,89-27,18 kg/m²) Den höchsten Wert zeigte die Gruppe <20 ng/ml 25(OH)D mit 27,18 kg/m² gefolgt von der Gruppe >30 ng/ml mit 27,13 kg/m² und 26,89 kg/m² aus der Gruppe 20-30ng/ml.

4.8.3 Diabetes mellitus Typ 2

Diabetes mellitus	< 20 ng/ml		20-30 ng/ml		>30 ng/ml	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
ja	7	21,86	4	18,18	2	14,28
nein	25	78,13	18	81,82	12	85,71

Tabelle 13: Prozentanteil von KHK-Patienten, die an Diabetes erkrankt sind.

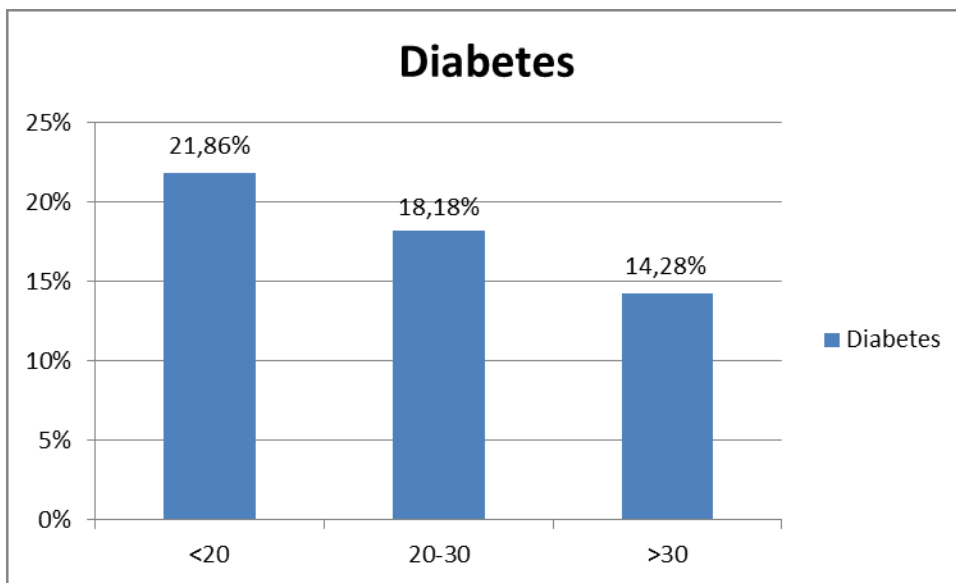


Abbildung 20: Prozentanteil von KHK-Patienten, die an Diabetes erkrankt sind.

Abbildung 20 zeigt den Zusammenhang zwischen Vitamin D und der Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in der KHK-Gruppe. Der Prozentanteil nahm mit steigenden 25(OH)D Spiegel stetig um etwa 4% ab. In der ersten Gruppe (<20ng/ml) hatten etwa 22% einen Diabetes mellitus Typ 2, in der zweiten Gruppe (20-30 ng/ml) waren es nur noch etwa 18% gefolgt von ca. 14% in der dritten Gruppe (>30 ng/ml).

4.8.4 Lipide

4.8.4.1 Cholesterin

	<20 ng/ml	20-30 ng/ml	>30 ng/ml
Cholesterin in mg/dl			
(Median) (IQR)	124,0	135,5	131,0
(Normwert -199)	(106,27-140,75)	(107,5 -154,25)	(116,75-151,75)

Tabelle 14: Cholesterinwert der KHK-Patienten in den 25(OH)D Gruppen <20 / 20-30 / >30 ng/ml

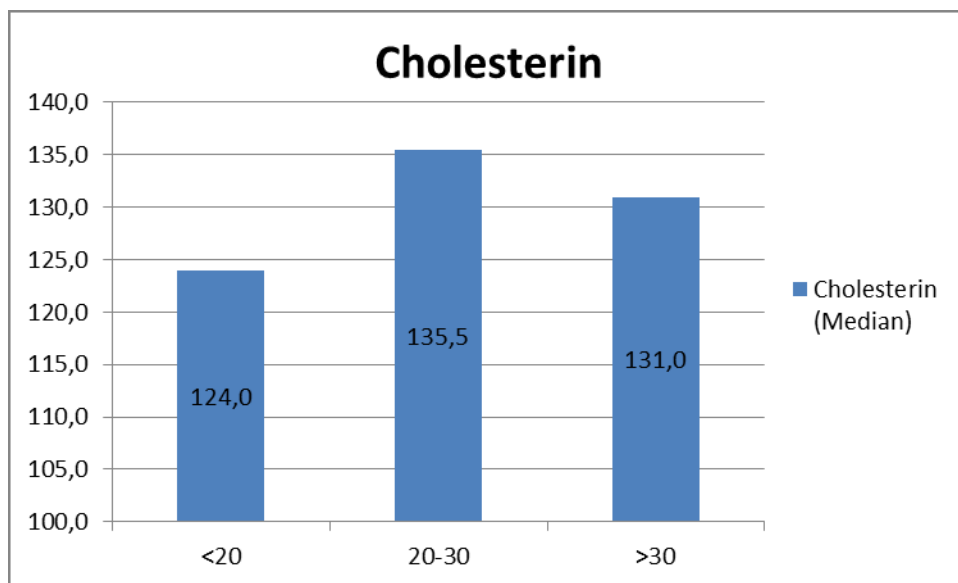


Abbildung 21: Cholesterinwert der KHK-Patienten in den 25(OH)D Gruppen <20 / 20-30 / >30 ng/ml

In Abbildung 21 ist der Cholesteringehalt im Blut mit dem 25(OH)D Spiegel der KHK-Gruppe im Vergleich. Die Gruppe 2 zeigte mit 135,5 mg/dl den höchsten Cholesterinspiegel, gefolgt von Gruppe 3 mit 131, mg/dl und Gruppe 1 mit 124 mg/dl. Alle Gruppen lagen im Normbereich.

4.8.4.2 Triglyceride

	<20 ng/ml	20-30 ng/ml	>30 ng/ml
Triglyceride in mg/dl			
(Median) (IQR)	175,0	183,5	171,0
(Normwert: -149)	(125,0-236,25)	(108,0-283,0)	(137,0-273,25)

Tabelle 15: Triglyceride der KHK-Patienten in den 25(OH)D Gruppen <20 /20-30/ > 30 ng/ml

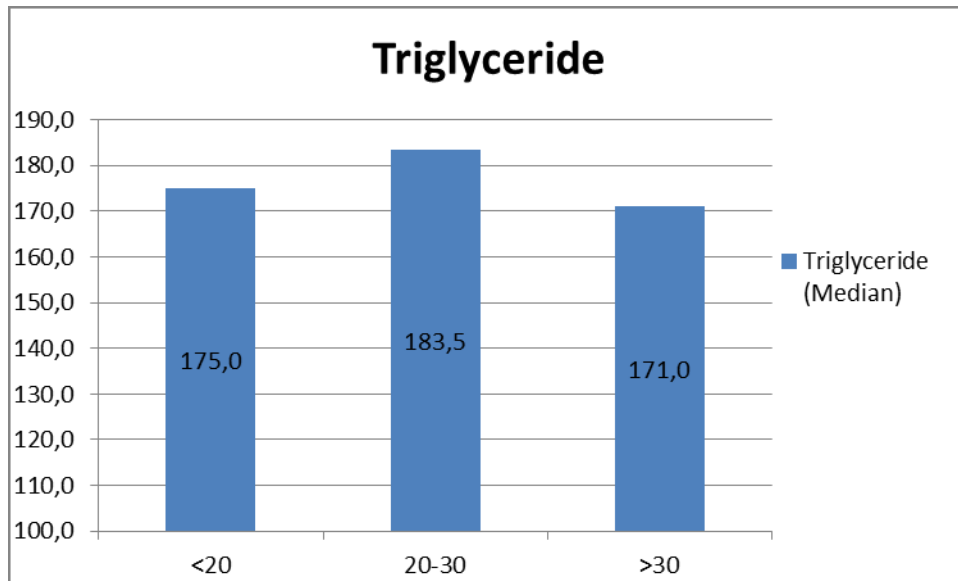


Abbildung 22: Triglyceride der KHK-Patienten in den 25(OH)D Gruppen <20 /20-30/ > 30 ng/ml

Abbildung 22 zeigt den Wert der Triglyceride im Vergleich zum 25(OH)D der KHK-Gruppe. Insgesamt lagen alle Gruppen oberhalb des Normbereichs. Den höchsten Wert mit 183,5mg/dl zeigte wieder Gruppe 2, gefolgt von Gruppe 1 mit 175 mg/dl und 171 mg/dl in Gruppe 3.

4.8.4.3 LDL-Cholesterin

	<20 ng/ml	20-30 ng/ml	>30 ng/ml
Low-density Lipoprotein in mg/dl (Median) (IQR)	57,5	67	70,5
(Normwert 0-160)	(49,0 - 75,5)	(48,5-82,25)	(59,0-87,0)

Tabelle 16: Low-density Lipoprotein der KHK-Patienten in den 25(OH)D Gruppen <20 /20-30 / >30 ng/ml

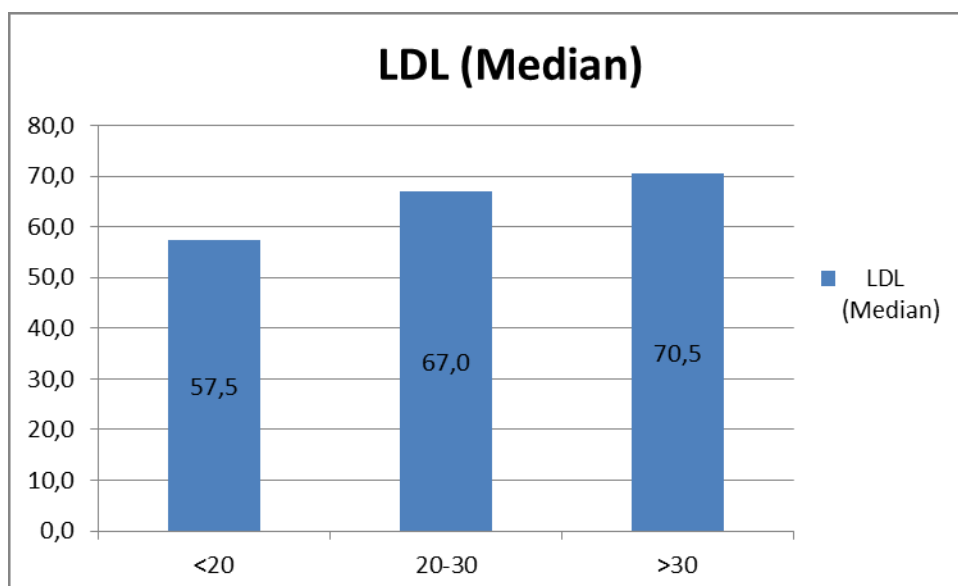


Abbildung 23: Low-density Lipoprotein der KHK-Patienten in den 25(OH)D Gruppen <20 /20-30 / >30 ng/ml

Der LDL- Spiegel im Vergleich zum 25(OH)D der KHK-Gruppe wird in Abbildung 23 abgebildet. Die Mediane lagen alle innerhalb der Norm. Gruppe 3 hatte mit 70,5 mg/dl den höchsten Wert, gefolgt von Gruppe 2 mit 67,0 mg/dl und Gruppe 1 mit 57,5 mg/dl.

4.8.4.4 HDL-Cholesterin

	<20 ng/ml	20-30 ng/ml	>30 ng/ml
High-density Lipoprotein in mg/dl (Median) (IQR)	29,0	31	32,0
(Normwert >40 mg/dl)	(25,0-38,25)	(26,0-36,75)	(29,0-41,0)

Tabelle 17: High-density-Lipoprotein der KHK-Patienten in den 25(OH)D- Gruppen <20 /20-30 / >30 ng/ml

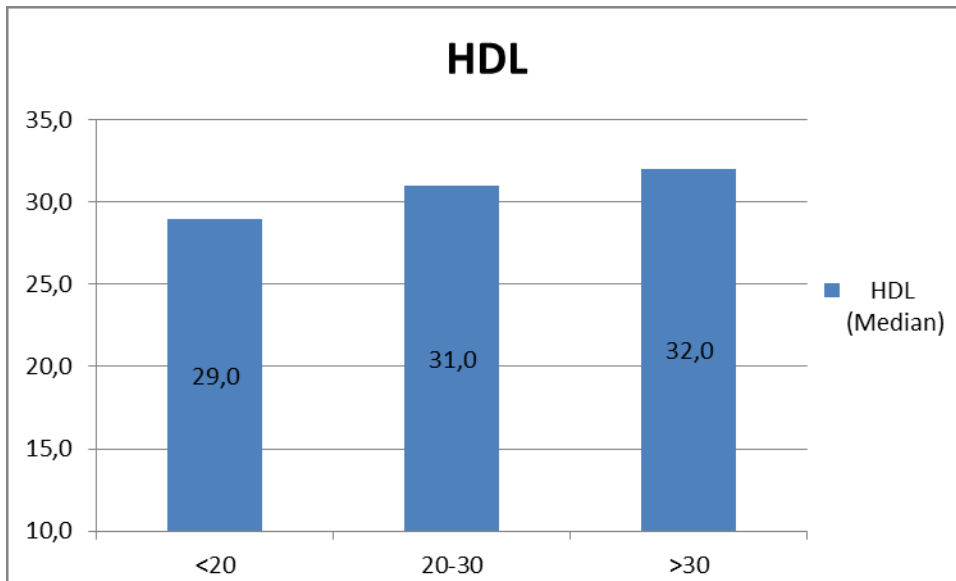


Abbildung 24: High-density-Lipoprotein der KHK-Patienten in den 25(OH)D- Gruppen <20 /20-30 / >30 ng/ml

Abbildung 24 zeigt das HDL-Cholesterin im Vergleich zum 25(OH)D der KHK-Gruppe. Alle Gruppen liegen unterhalb der Norm von >40 mg/dl. Der Unterschied innerhalb der Gruppen war nicht groß, es lässt sich jedoch ein leicht ansteigender Trend beobachten. Gruppe 1 zeigte den niedrigsten HDL-Wert mit 29 mg/dl, gefolgt von Gruppe 2 mit 31 mg/dl und Gruppe 3 mit 32 mg/dl.

4.8.5 PTH

	<20 ng/ml	20-30 ng/ml	>30 ng/ml
Parathormon in pg/ml			
(Median) (IQR)	42,3	41,4	44,0
(Normwert: 15.0-65.0)	(29,33-79,93)	(27,23-75,43)	(36,68-65,45)

Tabelle 18: Parathormonwerte der KHK-Patienten in den 25(OH)D Gruppen <20 /20-30 / >30 ng/ml

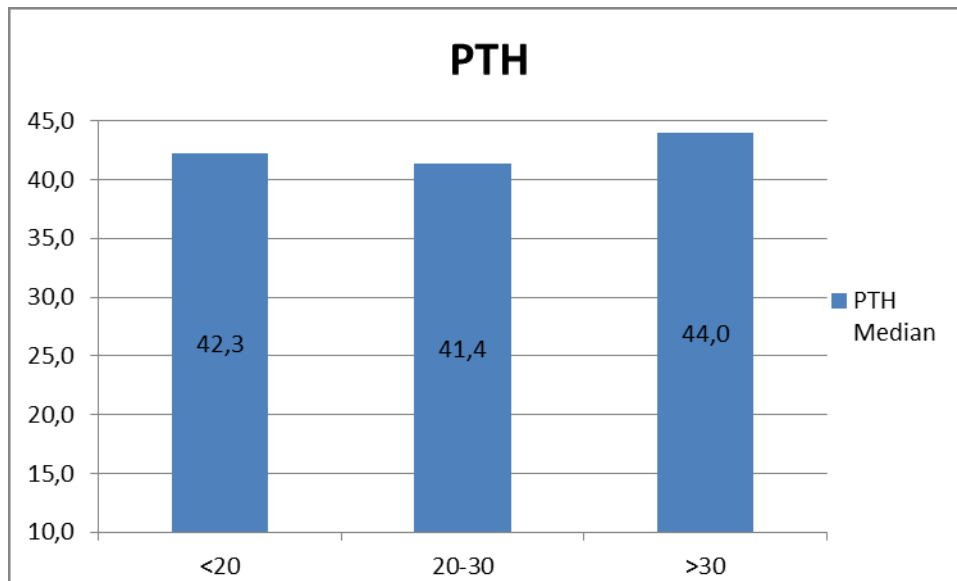


Abbildung 25: Parathormonwerte der KHK-Patienten in den 25(OH)D Gruppen <20 /20-30 / >30 ng/ml

Abbildung 25 zeigt den Parathormonspiegel in Verbindung mit 25(OH)D. Die Mediane waren in allen Gruppen der KHK-Gruppe sehr ähnlich (41,4-44 pg/ml). Gruppe 3 zeigte den höchsten Wert mit 44 pg/ml, gefolgt von Gruppe 1 mit 42,3 pg/ml und Gruppe 2 mit 41,4 pg/ml. Alle Mediane lagen erneut innerhalb der Norm.

4.8.6 Kalzium

	<20 ng/ml	20-30 ng/ml	>30 ng/ml
Kalzium ges. in mmol/l (Median) (IQR)	2,22	2,25	2,22
(Normwert: 2.20-2.65)	(2,15-2,25)	(2,14-2,31)	(2,17-2,26)

Tabelle 19: Calcium ges. der KHK-Patienten in den Gruppen <20 /20-30 / >30 ng/ml

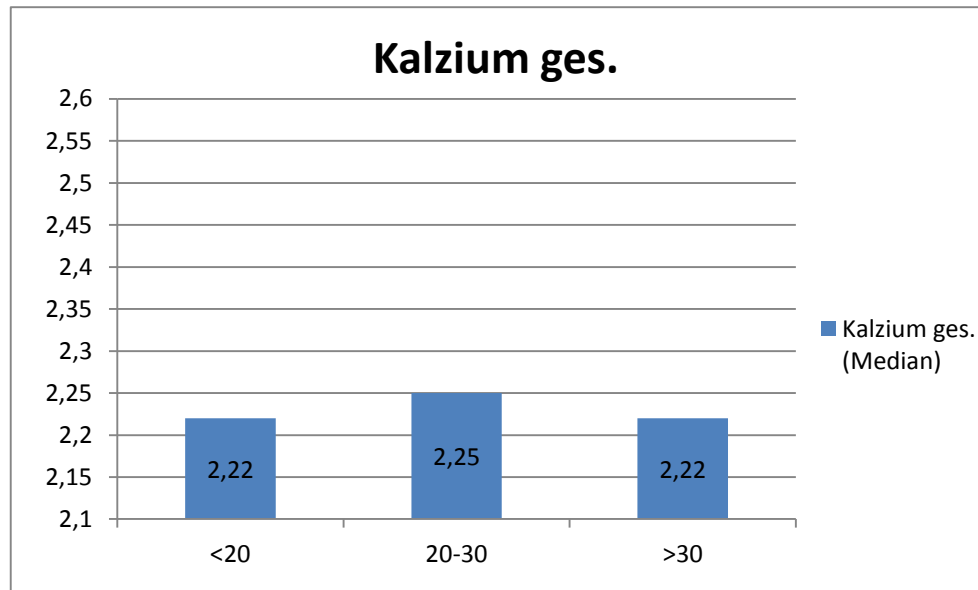


Abbildung 26: Kalzium ges. der KHK-Patienten in den Gruppen <20 /20-30 / >30 ng/ml

Das Kalzium ges. wird in Abbildung 26 mit dem 25(OH)D der KHK-Gruppe verglichen. Die Mediane von Gruppe 1 und 3 waren identisch mit 2,22 mmol/l. Gruppe 2 zeigte den höchsten Wert mit 2,25 mmol/l. Alle Mediane lagen im niedrig normalen Bereich.

4.8.7 1,25(OH)₂D

	<20 ng/ml	20-30 ng/ml	>30 ng/ml
1,25(OH)₂D in pg/ml	71,5	98,0	109,0
(Median) (IQR)	(43,0-91,5)	(80,0-110,0)	(85,0-115,0)

Tabelle 20: Dihydroxy - Vitamin D der KHK-Patienten in den Gruppen <20 /20-30 / >30 ng/ml

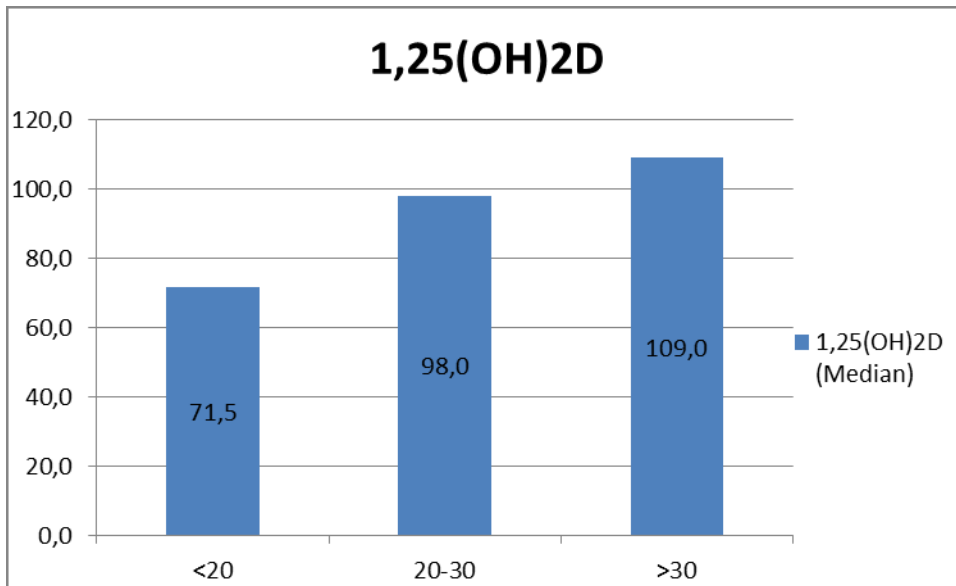


Abbildung 27: Dihydroxy - Vitamin D der KHK-Patienten in den Gruppen <20 /20-30 / >30 ng/ml

In Abbildung 27 wird das Calcitriol (1,25(OH)₂D) die aktive Form von Vitamin D mit der Vorstufe dem 25(OH)D Spiegel der KHK-Gruppe verglichen. Hier lässt sich ein klarer Trend nach oben beobachten. Gruppe 1 mit dem niedrigsten 25(OH)D Spiegel zeigte auch den niedrigsten Calcitriol – Wert mit 71,5 pg/ml. Mit dem 25(OH)D Wert stieg auch der Calcitriol - Wert in Gruppe 2 mit 98 pg/ml und in Gruppe 3 mit 109 pg/ml.

4.8.8 Vergleich des 25(OH)D's in den Altersgruppen

	40-50a	50-60a	60-70a	70-80a
KHK-Gruppe 25(OH)D in ng/ml Median (IQR)	21,5 (14,5- 27,65)	19,3 (15,7-26,6)	26,8 (18,08-31,32)	18,5 (11,95-27,15)
Kontroll-Gruppe 25(OH)D in ng/ml Median (IQR)	23,6 (13,5-36,20)	22,7 (16,55-29,2)	16,4 (9,05-42,5)	26,8 (14,75-32,95)

Tabelle 21: Vergleich 25(OH)D der KHK-Gruppe und der Kontrollgruppe in den Altersgruppen 40-50a / 50-60a / 60-70a / 70-80a

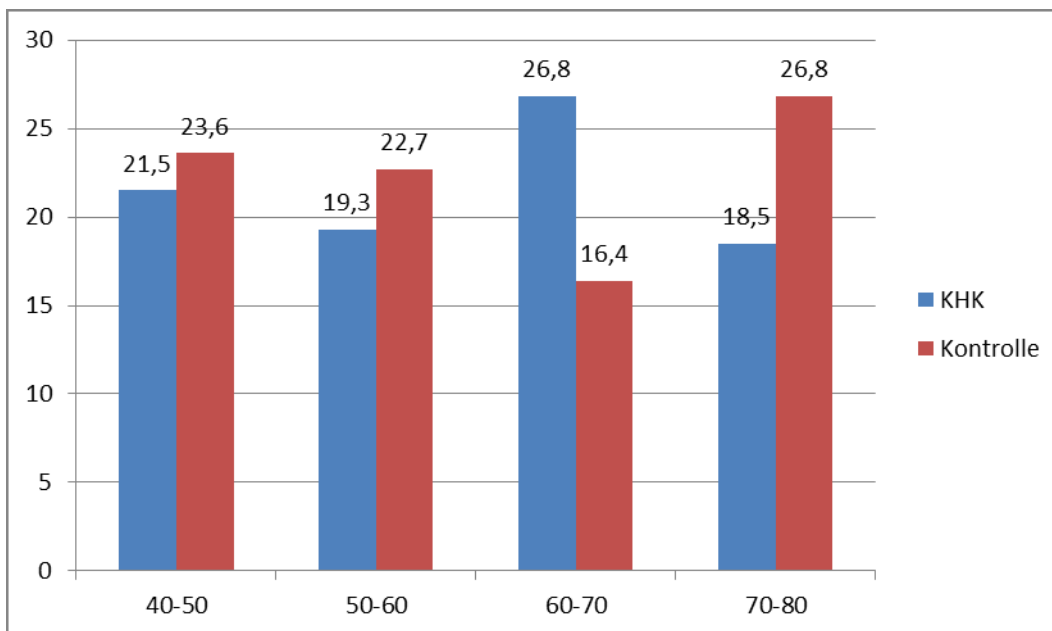


Abbildung 28: Vergleich 25(OH)D der KHK-Gruppe und der Kontrollgruppe in den Altersgruppen 40-50a / 50-60a / 60-70a / 70-80a

In dieser Abbildung 28 wird das Alter der KHK-Gruppe und Kontroll- Gruppe mit dem 25(OH)D Spiegel verglichen. In jeder Altersgruppe befinden sich 15 Probanden.

Die KHK-Gruppe zeigte den höchsten Vitamin D-Spiegel in der Altergruppe 60-70 mit einem Median von 26, 8 ng/ml. Interessant ist, dass die Kontroll- Gruppe in dieser Altersgruppe mit 16,4 ng/ml den niedrigsten Wert zeigte. Den 2. höchsten Wert von 25(OH)D in der KHK-Gruppe wurde in der Altersgruppe 40-50 mit 21,5 ng/ml erreicht, gefolgt von 19,3 ng/ml bei den 50-60 Jährigen. Den niedrigsten 25(OH)D Wert zeigte die Altersgruppe 70-80 mit 18,5 ng/ml. Interessant ist hier

wiederum, dass die Kontroll-Gruppe in dieser Altersgruppe den höchsten 25(OH)D Wert mit 26,8 ng/ml aufzeigte.

In der Kontroll-Gruppe lag der niedrigste Wert bei den 60-70 jährigen mit 16,4 ng/ml, gefolgt von den 50-60 jährigen mit 22,7 ng/ml und 23,6 ng/ml bei den 40-50 jährigen. Den höchsten 25(OH)D Wert zeigten in der Kontroll-Gruppe die ältesten Patienten mit 26,8 ng/ml.

5 Diskussion

Der Zweck der Diplomarbeit war die Überprüfung des Vitamin D Spiegels bei Patienten mit einer operationspflichtigen KHK im Vergleich zu einer herzgesunden Kontrollgruppe. Zudem sollte der Fortschritt der KHK mit dem Vitamin D Wert verglichen werden. Dabei wurde unterschieden zwischen den Vitamin D Werten bei Patienten mit 2-Gefäßerkrankung und 3- Gefäßerkrankung. Weiterer Zweck der Diplomarbeit war die Verknüpfung des Vitamin D Spiegels und den Risikofaktoren der KHK.

5.1 Diskussion der Prävalenz des 25(OH)Ds

Die Ergebnisse der Studie zeigen kleinen, nicht relevanten Unterschied im 25(OH)D Serumspiegel zwischen der KHK-Gruppe und der Kontrollgruppe. Die KHK-Gruppe lag im Median bei 20,25ng/ml und die Kontrollgruppe bei 22,65ng/ml. Beide Gruppen liegen an der Grenze zum Vitamin D Mangel. Kudlacek et al. haben in den Monaten Dezember bis April im Jahr 1998/1999 und 1999/2000 bei 1483 gesunden, österreichischen Probanden 25(OH)D bestimmt. Davon waren 654 Frauen und 435 Männer. Da unsere Studie nur Männer eingeschlossen hat, werde ich auch bei dieser Studie nur auf die Ergebnisse der Männer eingehen. Im Mittel zeigten alle Männer einen 25(OH)D Spiegel von 21,93 ng/ml. (37) Somit liegt dieser Wert sehr nahe an unseren Ergebnissen. Die in der vorliegenden Studie gemessenen Vitamin D Werte scheinen im Durchschnitt der österreichischen Bevölkerung zu liegen und unabhängig, vom Herzleiden zu sein. Limitierend sollte hier erwähnt sein, dass unsere Vitamin D Werte auch in den Sommermonaten abgenommen wurden und somit nicht sinnvoll mit den Werten der Studie von Kudlacek et al. verglichen werden können. Berechnet man den Mittelwert aller Probanden der KHK- Gruppe in den Monaten Dezember bis April, so liegt er bei 19,21 ng/ml (n=29) (Kontrollgruppe 16,22ng/ml (n=22)). Mit 19,1 ng/ml liegt der Mittelwert also knapp unterhalb des Durchschnitts der männlichen Probanden aus der Kudlacek et al. Studie. Zudem ist auch auffällig, dass knapp die Hälfte aller Probanden, sowohl aus der KHK-Gruppe als auch aus der Kontrollgruppe, einen 25(OH)D Wert von unter 20ng/ml zeigte und somit einen Vitamin D Mangel aufwies.

5.2 Diskussion über die Progredienz der KHK

5.2.1 Vergleich des Vitamin D-Werts bei Zweigefäßerkrankung und Dreigefäßerkrankung

Da Vitamin D Einfluss auf mehrere Risikofaktoren der KHK hat, soll hier die Progredienz der KHK im Vergleich zum Vitamin D Status untersucht werden. Hierfür soll die Anzahl der betroffenen Gefäße zur Evaluierung herangezogen werden. Patienten mit einer Zweigefäßerkrankung (KHK II) hatten im Median einen 25(OH)D Wert von 19,3ng/ml und lagen knapp unter dem Wert der Dreigefäßerkrankung mit 20,25ng/ml. Beide Werte liegen sehr nahe beieinander und lassen somit vermuten, dass Vitamin D keinen Einfluss auf den Fortschritt der KHK hat.

5.2.2 NYHA- und CCS-Stadien

Wirft man ein Auge auf die Prozentanteile zwischen NYHA- beziehungsweise CCS- Stadien im Vergleich zum 25(OH)D-Wert, so würde man laut Literatur ein anderes Ergebnis erwarten. Dobnig et al. untersuchten den 25(OH)D Wert bei 3258 männlichen und weiblichen Patienten und setzten ihn unter anderem im Bezug zu den NYHA-Stadien. In dieser Studie wurde nicht in unterschiedliche Vitamin D Werte <20/20-30/>30 eingeteilt, sondern die Gruppen wurden in jedem Monat in vier Gruppen (anhand des 25(OH)D Werts) geteilt, und jede Gruppe wurde aus allen Monaten zu einem Quartil zusammengefasst. So enthielt Quartil 1 die niedrigsten Werte aller 25(OH)D Werte aus allen Monaten und Quartil 4 die höchsten Werte aller 25(OH)D Werte. Auffällig war, dass mit steigenden NYHA-Stadien der Vitamin D Wert sinkt und umgekehrt. Somit war das NYHA-Stadium umgekehrt proportional zum Vitamin D Wert.(89)

In unserer Studie ließ sich ein solcher Trend nicht ablesen. Der Prozentanteil des NYHA-Stadium III war in den Gruppen 2 und 3 (25(OH)D 20-30ng/ml und >30ng/ml) höher (68,18% und 64,29%) als in Gruppe 1 (43,75%). Etwas verschieden ist es bei der Einteilung der Patienten in die CCS- Klassifikation. CCS-Stadium 3 ist von allen Vitamin D-Gruppen etwa gleichhäufig vertreten (59,8% / 59,09% / 57,15%). CCS – Stadium 4 nur von Gruppe 1, allerdings nur mit einem Probanden. Limitierend muss man hier wieder erwähnen, dass die Gruppe

im Vergleich zur Dobnig et al. Studie zu klein ist um einen tatsächlichen Trend herauslesen zu können.

5.3 Diskussion der Auswirkungen von Vitamin D auf die Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit

5.3.1 Hypertonus

Bluthochdruck gehört zu den Hauptrisikofaktoren der koronaren Herzkrankheit. In unserer Studie zeigte die Gruppe 1 den höchsten Prozentanteil an Probanden mit arterieller Hypertonie (68,75%). Gruppe 2 und 3 liegen etwas darunter mit 63,63% und 64,29%. Somit ist der 25(OH)D Spiegel im Serum umgekehrt proportional zum Bluthochdruck. Ergebnisse der NHANES III (National Health and Nutrition Examination Surveys) zeigen ebenfalls einen umgekehrt proportionalen Zusammenhang zwischen Bluthochdruck und 25(OH)D im Serum. (53) Auch andere Beobachtungsstudien zeigten einen umgekehrt proportionalen Zusammenhang zwischen Vitamin D- und Renin-Spiegel. Ein erhöhter Renin-Spiegel erhöht bekanntlich den Blutdruck und führt zu Hypertonus.(49)

5.3.2 BMI

Ein erhöhter BMI ist ebenfalls einer der Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit. Unsere Vitamin D Gruppen 1, 2 und 3 wiesen alle einen ähnlichen BMI auf (27,18kg/m²; 26,89 kg/m²; 27,13 kg/m²). Es lässt sich somit kein Trend ablesen. Auffällig ist, dass alle Gruppen im Median übergewichtig waren. Auch in der Studie Dobnig et al. wurde der BMI mit den 25(OH)D Quartilen verglichen. Hier sinkt zwar der BMI mit steigendem Vitamin D, allerdings nur geringfügig (Quartil 1: 27,4 kg/m²; Quartil 2: 27,3 kg/m²; Quartil 3: 27,2 kg/m²; Quartil 4: 26,7 kg/m²) und nicht signifikant (p =0,006). (89) Es lässt sich aber ein Trend ablesen.

5.3.3 Karotisplaque

Karotisplaques und eine größere Intima-Media- Dicke der A.Carotis sind ebenfalls Risikofaktoren für ein kardiovaskuläres Ereignis.(90,91) Von 68 Probanden der KHK-Gruppe zeigten 15 Patienten einen Karotisplaque von über 40%. Den größten Prozentanteil mit 4 von 14 Probanden zeigte Gruppe 3 mit 28,57% gefolgt von Gruppe 1 mit 25% (8 von 32 Probanden). Der niedrigste Prozentanteil war in Gruppe 2 sichtbar mit 3 von 23 (13,63%). Das lässt vermuten, dass sowohl ein zu niedriger Vitamin D Spiegel (<20 ng/ml), als auch ein Vitamin D Wert von >30ng/ml sich negativ auf die Plaquebildung auswirkt. In einer Studie von Carrelli et al. wurde der Zusammenhang zwischen Vitamin D- Mangel und A. Carotis-Veränderungen untersucht. Bei 203 Probanden aus Northern Manhattan zwischen 50 und 93 Jahren wurde 25(OH)D gemessen und die A. Carotis auf Plaques und Intima- Media-Dicke untersucht. Nach Angleichen von kardiovaskulären Risikofaktoren war sowohl die Intima-Media-Dicke ($p= 0,05$) als auch die maximale Karotisplaquedicke ($p=0,03$) negativ proportional zum 25(OH)D Spiegel. (92) Diesen Trend können wir in unserer Studie, vermutlich aufgrund der kleinen und unterschiedlichen Gruppengröße, nicht beobachten.

5.3.4 Diabetes Typ 2

Diabetes Typ 2 gehört ebenfalls zu den Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit. In unseren drei Vitamin D Gruppen nahm der Prozentanteil der Prävalenz an Diabetes Typ 2 mit steigendem 25(OH)D Wert stetig um etwa 4% ab (Gruppe 1: ~22% / Gruppe 2: ~18% / Gruppe 3: ~14%). Thorand et al. haben 1683 Probanden im Alter von 35-74 Jahren rekrutiert; von diesen wiesen 416 Probanden einen Typ 2 Diabetes auf und 1267 nicht. Ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang wurde zwischen Vitamin D und der Prävalenz von Diabetes Typ 2 ermittelt. Der Wert war selbst nach Adaptierung von Jahreszeit und Diabetes auslösenden Risikofaktoren signifikant. (82) Somit bestätigt diese Studie unseren Trend.

5.3.5 Dyslipidämie

Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceride wirken sich negativ auf die koronare Herzkrankheit aus. HDL-Cholesterin gilt wiederum als protektiv. Wang et al. werteten 12 klinische Studien aus, die bei Vitamin D Gabe die verschiedenen Fette untersuchten. Insgesamt wurden 1346 Probanden eingeschlossen. Statistisch signifikant war nur die Änderung des LDL-Cholesterins. Das Gesamtcholesterin, das HDL-Cholesterin und die Triglyceride änderten sich nicht signifikant. Dennoch wird der Zusammenhang zwischen Vitamin D und Dyslipidämie kontrovers diskutiert. Es werden größere randomisierte Studien benötigt, die als Hauptstudienziel den Einfluss von Vitamin D auf die Fette beinhalten. (93)

In unserer Studie kommen auch keine einheitlichen Ergebnisse heraus. Das Cholesterin ist bei den Probanden der Gruppe 2 (20-30 ng/ml) am höchsten (135,5 mg/dl), danach folgt die Gruppe 3 mit 131,0 mg/dl. Die Gruppe mit 25(OH)D <20 weist den niedrigsten Cholesterinspiegel auf mit 124,0. Das lässt vermuten, dass Vitamin D keinen Einfluss auf das Cholesterin zeigt oder die Gruppe zu klein ist für eine kennzeichnende Aussage.

LDL-Cholesterin steigt in unserer Studie mit dem 25(OH)D Spiegel an. (Gruppe 1: 57,5 mg/dl; Gruppe 2: 67,0 mg/dl; Gruppe 3: 70,5mg/dl) Wang et al. haben einen gegensätzlichen Trend beschrieben. (93) Abermals liegt die Vermutung nahe, dass LDL-Cholesterin von Vitamin D nicht beeinflusst wird, beziehungsweise LDL positiv beeinflusst wird.

Die Auswertung der Triglyceride weist ebenfalls keinen Trend auf. Erneut ist die Gruppe 2 mit einem Triglycerid-Spiegel im Median von 183,5mg/dl am höchsten, gefolgt von Gruppe 1 (175 mg/dl) und Gruppe 3 (171 mg/dl). Auch hier lässt sich vermuten, dass Vitamin D keinen Einfluss auf die Triglyceride ausübt.

Die Auswertung des HDL-Cholesterins zeigt einen steigenden Trend. Die HDL-Werte stiegen mit den Vitamin D Werten. (Gruppe 1: 29 mg/dl, Gruppe 2: 31 mg/dl, Gruppe 3: 32 mg/dl). Es lässt vermuten, dass Vitamin D in Gegensatz zum Ergebnis von Wang et al. (93) einen - wenn auch nur geringen - positiven Einfluss auf das HDL-Cholesterin hat..

5.3.6 Parathormon und Calcium

Erhöhte Parathormonspiegel sollen, wie im allgemeinen Teil beschrieben, zu einer erhöhten Steifigkeit der Gefäßwand und zur Förderung von Atherosklerose führen. Im Ergebnis soll diese Gefäßveränderung zu Bluthochdruck führen. (50) Ein niedriges Vitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) führt zu einem Anstieg des Parathormons, da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ an den Vitamin D Rezeptor der Nebenschilddrüsen koppelt und die PTH-Sekretion unterdrückt. (1) Außerdem soll Parathormon, nach einer aus Frankreich stammenden Studie, ab einem $25(\text{OH})\text{D}$ Wert von etwa 30 ng/ml maximal gehemmt werden. (30)

Mit 44pg/ml liegt in unserer Studie aber die Gruppe 3 in Führung, gefolgt von Gruppe 1 (42,3 pg/ml) und Gruppe 2 (41,4 pg/ml). Diese Konstellation entspricht nicht unseren Erwartungen und lässt auch keinen Trend beobachten. Allerdings sind die Mediane unserer Gruppen sehr ähnlich. Aufgrund der kleinen Gruppenanzahl und dem fehlenden Trend sind vermutlich unsere Daten nicht repräsentativ.

Ähnlich ist es mit den Medianen des Gesamtcalciums in unserer Studie. Calcium wird stets im Gleichgewicht gehalten. Durch die Calcium-Resorption aus dem Darm, sowie die Calcium-Rückresorption aus dem distalen Tubulus der Niere und zuletzt die Freisetzung von Calcium aus dem Knochen führt Vitamin D zu einer Erhöhung des Calciumspiegels. Patienten die einen niedrigen Vitamin-D- Spiegel aufweisen, neigen somit zu einem ebenso niedrigen Calcium-Spiegel. Auf erniedrigte Calcium-Spiegel reagiert die Nebenschilddrüse mit einer erhöhten Sekretion von Parathormon. So wird ermöglicht, dass trotz eines niedrigen Vitamin-D-Spiegels der Calcium-Haushalt ausgeglichen ist.

In unserer Studie liegt das Calcium in allen drei Gruppen mit ähnlichen Werten im niedrig normalen Bereich. (Gruppe 1: 2,22 mmol/l; Gruppe 2: 2,25 mmol/l; Gruppe 3: 2,22mmol/l). Interessant ist, dass der Calciumgesamt Wert der Gruppe 2 am höchsten ist und das Parathormon in Gruppe 2 am niedrigsten. Diese Werte unterstreichen nochmals die zuvor erklärte Dynamik von Calcium und Parathormonspiegel.

5.4 Calcitriol

Der Vollständigkeit halber wird noch auf die aktive Form von Vitamin D eingegangen. Je mehr 25(OH)D im Körper vorhanden ist, desto mehr 1,25(OH)₂D wird gebildet. In unserer Studie kann man diesen Trend anhand der Grafik gut verfolgen. Gruppe 1 weist mit 71,5 pg/ml den niedrigsten Calcitriol-Wert auf, gefolgt von Gruppe 2 mit 98,0 pg/ml und Gruppe 3 von 109,0 pg/ml.

5.5 Vergleich des 25(OH)D's in den Altersgruppen

Der Median von 25(OH)D in beiden Gruppen unterschied sich, wie in 5.1 beschrieben, nur minimal (KHK-Gruppe: 20,25 ng/ml und Kontrollgruppe 22,65 ng/ml). Hier soll jedoch auf die Mediane von 25(OH)D in den verschiedenen Altersgruppen eingegangen werden. Vor allem unterschieden sich die Altersgruppen 60-70 und 70-80 in beiden Gruppen voneinander. Sie sind gewissermaßen gegengleich. So weist die KHK-Gruppe bei den 60-70-Jährigen einen 25(OH)D Wert von 26,8 ng/ml auf und die Kontrollgruppe von nur 16,4 ng/ml. In der Altersgruppe der 70-80 Jährigen war es umgekehrt. Die KHK-Gruppe hatte einen 25(OH)D Wert von 18,5ng/ml, die Kontrollgruppe aber einen Wert von 26,8 ng/ml. Dieses Phänomen ist nicht erklärbar. Vermutlich ist die Gruppengröße von jeweils 15 Probanden nicht groß genug und somit nicht aussagekräftig. Zudem haben die Blutentnahmen zu unterschiedlichen Jahreszeiten stattgefunden.

Die österreichische Studie von Kudlacek et al. untersuchte ebenfalls den Vitamin D Wert in verschiedenen Altersgruppen. Die Altersgruppen waren in dieser Studie <40 Jahre, zwischen 40-60 und > 60 Jahre und in Frauen und Männer geteilt. Bei den Frauen konnte mit steigendem Alter ein signifikanter ($P < 0,05$) Abfall von Vitamin D festgestellt werden ($r = -0,11$). Bei den Männern wurde auch ein Abfall festgestellt, jedoch war dieser nicht signifikant ($r = -0,08$).⁽³⁷⁾ In unserer Studie lässt sich dieser Trend nicht nachweisen. ⁽³⁷⁾

5.6 Limitationen der Studie

Die Ergebnisse unserer Studie sind nur beschränkt aussagekräftig. Die Blutentnahmen der Probanden wurden über das ganze Jahr hinweg durchgeführt. Da die Vitamin D Bildung aber stark von der Sonneneinstrahlung abhängig ist, sind die Werte untereinander nicht vergleichbar. Diesem Bias könnte man entgehen, indem man die Versuchsgruppen in jedem Monat in Quartile teilt und jedes Quartil aus einem Monat mit demselben Quartil aus den anderen Monaten in eine Gruppe zusammenfasst. Somit werden die niedrigen Vitamin D Werte aus einem Monat mit den niedrigen Vitamin D Werten aus einem anderen Monat in einer Gruppe zusammengefasst und umgekehrt. Die niedrigen Vitamin D Werte aus allen Monaten (Quartil 1) können dann mit den 2. Niedrigsten (Quartil 2), 2. Höchsten (Quartil 3) und höchsten Vitamin D Wert verglichen werden. So wurde es bei Dobnig et al. in der oben beschriebenen Studie gemacht. (89) Unsere Gruppengröße war dafür jedoch zu klein, und zudem wurden die Blutentnahmen der KHK-Gruppe und Versuchsgruppe nicht gleichmäßig über das Jahr verteilt abgenommen, wie in Abbildung 11 und 12 zu sehen war.

Eine weitere Limitation ist die Gruppengröße. Etwa 70 Probanden in jeder Gruppe, die man dann nochmals in 3 Gruppen teilt, ergeben zu kleine Gruppengrößen.

5.7 Schlussfolgerung

Der 25(OH)D Spiegel der KHK-Gruppe war im Vergleich zur Kontrollgruppe nur geringgradig niedriger. Eine protektive Eigenschaft von Vitamin D auf die Progredienz der KHK konnte nicht festgestellt werden. Insgesamt ließen sich bei den Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung nur wenige Trends erschließen. So konnte man mit steigendem Vitamin D Wert eine Abnahme der Diabetes Prävalenz von 4% feststellen. Auch das LDL- Cholesterin und HDL-Cholesterin stiegen mit steigendem 25(OH)D an. Der Hypertonus war in Patienten mit niedrigem 25(OH)D (<20ng/ml) geringfügig häufiger vertreten.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007 Jul 19;357(3):266-281.
- (2) Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. Contribution of modern cardiovascular treatment and risk factor changes to the decline in coronary heart disease mortality in Scotland between 1975 and 1994. Heart 1999;81(4):380-386.
- (3) Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. Gefäßkrankheiten . In: Dietel M, Suttrop N, Zeitz M, editors. Harrisons Innere Medizin. 17th ed. Berlin: ABW-Verlag; 2009. p. 1850-1946.
- (4) Herold G. Koronare Herzerkrankung (KHK). In: Herold G, editor. Innere Medizin 2011. 1st ed. Köln: Herold, G.; 2011. p. 231-244.
- (5) Statistik Austria. **Todesursachenkategorien**. 2011; Available at: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/todesursachen/todesursachen_ausgewaehlte/index.html. Accessed 03/11, 2012.
- (6) Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from cardiovascular to cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. Heart 2002;88:119-124.
- (7) Kandlhofer J, Dreßler H, Burggasser H, Dorner W, Gaul G, et al. Initiative Arznei & Vernunft - Koronare Herzerkrankung. 1.th ed. Wien: Arznei & Vernunft; 2009.
- (8) Silbernagl S, Lang F. Koronare Herzerkrankung. In: Silbernagl S, Lang F, editors. Taschenatlas Pathophysiologie. 3rd ed.: Georg Thieme Verlag KG; 2009. p. 232-237.
- (9) Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H. Pathogenese der Atherosklerose. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, editors. Repetitorium Pathologie. 2.th ed. München: Elsevier Urban & Fischer; 2008. p. 203-204.
- (10) Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? Circulation 2004 Jun 15;109(23):2818-2825.
- (11) Herold G. Herzinsuffizienz (HI). In: Herold G, editor. Innere Medizin 2010. 1.th ed. Köln: Herold, G.; 2010. p. 197-205.
- (12) Moll KJ, Moll M. Herz. Anatomie. 15.th ed. Lübeck, Stuttgart, Jena, Ulm: Gustav Fischer Verlag; 1997. p. 382-393.

- (13) Narr M. Herz. Available at: <http://www.berufsbildrettungsassistent.com/assets/images/autogen/herz.jpg>. Accessed 01.2013, 2013.
- (14) Henne-Bruns D, Kremer B, Dürig M, et al. Koronare Herzkrankheit (KHK). Chirurgie. 3.th ed. Stuttgart: Thieme; 2008. p. 1012-1019.
- (15) Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. Physiologie und Pathophysiologie des Knochen- und Mineralstoffwechsels. In: Dietel M, Suttrop N, Zeitz M, editors. Harrison's Innere Medizin. 17th ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2009. p. 2920-2932.
- (16) Dusso AS, Brown AJ. Mechanism of vitamin D action and its regulation. Am J Kidney Dis 1998 Oct;32(2 Suppl 2):S13-24.
- (17) Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am J Clin Nutr 2000 Sep;72(3):690-693.
- (18) Juppner H. Phosphate and FGF-23. Kidney Int Suppl 2011 Apr;(121)(121):S24-7.
- (19) Reddy Vanga S, Good M, Howard PA, Vacek JL. Role of vitamin D in cardiovascular health. Am J Cardiol 2010 Sep 15;106(6):798-805.
- (20) DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr 2004 Dec;80(6 Suppl):1689S-96S.
- (21) Wang Y, Zhu J, Deluca HF. Where is the vitamin D receptor? Arch Biochem Biophys 2012 Jul 1;523(1):123-133.
- (22) Merke J, Hofmann W, Goldschmidt D, Ritz E. Demonstration of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ receptors and actions in vascular smooth muscle cells in vitro. Calcif Tissue Int 1987 Aug;41(2):112-114.
- (23) Zanello SB, Collins ED, Marinissen MJ, Norman AW, Boland RL. Vitamin D receptor expression in chicken muscle tissue and cultured myoblasts. Horm Metab Res 1997 May;29(5):231-236.
- (24) Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors and activities in muscle. J Biol Chem 1985 Jul 25;260(15):8882-8891.
- (25) O'Connell TD, Simpson RU. Immunochemical identification of the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor protein in human heart. Cell Biol Int 1996 Sep;20(9):621-624.
- (26) Nibbelink KA, Tishkoff DX, Hershey SD, Rahman A, Simpson RU. 1,25(OH)₂-vitamin D₃ actions on cell proliferation, size, gene expression, and receptor localization, in the HL-1 cardiac myocyte. J Steroid Biochem Mol Biol 2007 Mar;103(3-5):533-537.

- (27) Chen S, Glenn DJ, Ni W, Grigsby CL, Olsen K, Nishimoto M, et al. Expression of the vitamin d receptor is increased in the hypertrophic heart. *Hypertension* 2008 Dec;52(6):1106-1112.
- (28) Silbernagl S, Lang F. *Pathophysiologie des Knochens*. Taschenatlas Pathophysiologie. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2009. p. 142-145.
- (29) Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011 Jan;86(1):50-60.
- (30) Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7(5):439-443.
- (31) Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. 2003 Apr;22(2):142-146.
- (32) Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011 Jan 20;364(3):248-254.
- (33) Thacher TD, Obadofin MO, O'Brien KO, Abrams SA. The effect of vitamin D2 and vitamin D3 on intestinal calcium absorption in Nigerian children with rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Sep;94(9):3314-3321.
- (34) Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009 Nov;20(11):1807-1820.
- (35) Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr* 2008 Dec;88(6):1519-1527.
- (36) Ginde AA, Liu MC, Camargo CA, Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. 2009 Mar 23;169(6):626-632.
- (37) Kudlacek S, Schneider B, Peterlik M, Leb G, Klaushofer K, Weber K, et al. Assessment of vitamin D and calcium status in healthy adult Austrians. *Eur J Clin Invest* 2003 Apr;33(4):323-331.
- (38) Pilz S, Tomaschitz A, Marz W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011 Nov;75(5):575-584.
- (39) Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997 Aug;30(2 Pt 1):150-156.
- (40) Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998 Aug 29;352(9129):709-710.

- (41) Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol* 2009 Oct;6(10):621-630.
- (42) Connell JM, MacKenzie SM, Freel EM, Fraser R, Davies E. A lifetime of aldosterone excess: long-term consequences of altered regulation of aldosterone production for cardiovascular function. *Endocr Rev* 2008 Apr;29(2):133-154.
- (43) Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002 Jul;110(2):229-238.
- (44) Zhou C, Lu F, Cao K, Xu D, Goltzman D, Miao D. Calcium-independent and 1,25(OH)2D3-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1alpha-hydroxylase knockout mice. *Kidney Int* 2008 Jul;74(2):170-179.
- (45) Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003 Feb 1;88(2):327-331.
- (46) Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Grammer T, Drechsler C, Boehm BO, et al. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Chim Acta* 2010 Sep 6;411(17-18):1354-1360.
- (47) Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension* 2010 May;55(5):1283-1288.
- (48) Burgess ED, Hawkins RG, Watanabe M. Interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990 Dec;3(12 Pt 1):903-905.
- (49) Resnick LM, Muller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med* 1986 Nov;105(5):649-654.
- (50) Fitzpatrick LA, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Parathyroid hormone and the cardiovascular system. *Curr Osteoporos Rep* 2008 Jun;6(2):77-83.
- (51) Snijder MB, Lips P, Seidell JC, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women. *J Intern Med* 2007 Jun;261(6):558-565.
- (52) Hulter HN, Melby JC, Peterson JC, Cooke CR. Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. *J Clin Hypertens* 1986 Dec;2(4):360-370.
- (53) Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens* 2007 Jul;20(7):713-719.

- (54) Scragg RK, Camargo CA, Jr, Simpson RU. Relation of serum 25-hydroxyvitamin D to heart rate and cardiac work (from the National Health and Nutrition Examination Surveys). *Am J Cardiol* 2010 Jan 1;105(1):122-128.
- (55) Vaidya A, Forman JP. Vitamin D and hypertension: current evidence and future directions. *Hypertension* 2010 Nov;56(5):774-779.
- (56) Pfeifer M, Begerow B. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. 2001 Apr;86(4):1633-1637.
- (57) Scragg R, Khaw KT, Murphy S. Effect of winter oral vitamin D3 supplementation on cardiovascular risk factors in elderly adults. *Eur J Clin Nutr* 1995 Sep;49(9):640-646.
- (58) Sugden JA, Davies JI, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med* 2008 Mar;25(3):320-325.
- (59) Orwoll ES, Oviatt S. Relationship of mineral metabolism and long-term calcium and cholecalciferol supplementation to blood pressure in normotensive men. *Am J Clin Nutr* 1990 Oct;52(4):717-721.
- (60) Pan WH, Wang CY, Li LA, Kao LS, Yeh SH. No significant effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure and calcium metabolism in elderly Chinese. *Chin J Physiol* 1993;36(2):85-94.
- (61) Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006 Apr;83(4):754-759.
- (62) Major GC, Alarie F, Dore J, Phouttama S, Tremblay A. Supplementation with calcium + vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr* 2007 Jan;85(1):54-59.
- (63) Margolis KL, Ray RM, Van Horn L, Manson JE, Allison MA, Black HR, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Hypertension* 2008 Nov;52(5):847-855.
- (64) Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, Gotting C, Kuhn J, Kleesiek K, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr* 2009 May;89(5):1321-1327.
- (65) Daly RM, Nowson CA. Long-term effect of calcium-vitamin D(3) fortified milk on blood pressure and serum lipid concentrations in healthy older men. *Eur J Clin Nutr* 2009 Aug;63(8):993-1000.
- (66) Jorde R, Figenschau Y. Supplementation with cholecalciferol does not improve glycaemic control in diabetic subjects with normal serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Eur J Nutr* 2009 Sep;48(6):349-354.

- (67) Nagpal J, Pande JN, Bhartia A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. *Diabet Med* 2009 Jan;26(1):19-27.
- (68) Jorde R, Figenschau Y, Emaus N, Hutchinson M, Grimnes G. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are strongly related to systolic blood pressure but do not predict future hypertension. *Hypertension* 2010 Mar;55(3):792-798.
- (69) Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009 Oct;27(10):1948-1954.
- (70) Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010 Mar 2;152(5):307-314.
- (71) Wu SH, Ho SC, Zhong L. Effects of vitamin D supplementation on blood pressure. *South Med J* 2010 Aug;103(8):729-737.
- (72) Brewer LC, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Curr Drug Targets* 2011 Jan;12(1):54-60.
- (73) Martinesi M, Bruni S, Stio M, Treves C. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced adhesion molecule expression in endothelial cells. *Cell Biol Int* 2006 Apr;30(4):365-375.
- (74) Oh J, Weng S, Felton SK, Bhandare S, Riek A, Butler B, et al. 1,25(OH)₂ vitamin d inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2009 Aug 25;120(8):687-698.
- (75) Li X, Speer MY, Yang H, Bergen J, Giachelli CM. Vitamin D receptor activators induce an anticalcific paracrine program in macrophages: requirement of osteopontin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010 Feb;30(2):321-326.
- (76) Manson JE, Allison MA, Carr JJ, Langer RD, Cochrane BB, Hendrix SL, et al. Calcium/vitamin D supplementation and coronary artery calcification in the Women's Health Initiative. 2010 Jul;17(4):683-691.
- (77) Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res* 2011 Oct;50(4):303-312.
- (78) Wang H, Xia N, Yang Y, Peng DQ. Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis* 2012 Mar 20;11:42.
- (79) Iyengar S, Hamman RF, Marshall JA, Majumder PP, Ferrell RE. On the role of vitamin D binding globulin in glucose homeostasis: results from the San Luis Valley Diabetes Study. *Genet Epidemiol* 1989;6(6):691-698.

- (80) Palomer X, Gonzalez-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008 Mar;10(3):185-197.
- (81) Kadowaki S, Norman AW. Dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas. *J Clin Invest* 1984 Mar;73(3):759-766.
- (82) Thorand B, Zierer A, Huth C, Linseisen J, Meisinger C, Roden M, et al. Effect of serum 25-hydroxyvitamin D on risk for type 2 diabetes may be partially mediated by subclinical inflammation: results from the MONICA/KORA Augsburg study. *Diabetes Care* 2011 Oct;34(10):2320-2322.
- (83) Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002 Apr;8(4):174-179.
- (84) Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia* 2008 Aug;51(8):1391-1398.
- (85) Schwalfenberg GK. Solar radiation and vitamin D: mitigating environmental factors in autoimmune disease. *J Environ Public Health* 2012;2012:619381.
- (86) Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res* 2011 Jan;55(1):96-108.
- (87) Cantorna MT, Yu S, Bruce D. The paradoxical effects of vitamin D on type 1 mediated immunity. *Mol Aspects Med* 2008 Dec;29(6):369-375.
- (88) Doorenbos CR, van den Born J, Navis G, de Borst MH. Possible renoprotection by vitamin D in chronic renal disease: beyond mineral metabolism. *Nat Rev Nephrol* 2009 Dec;5(12):691-700.
- (89) Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008 Jun 23;168(12):1340-1349.
- (90) O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999 Jan 7;340(1):14-22.
- (91) Rundek T, Arif H, Boden-Albala B, Elkind MS, Paik MC, Sacco RL. Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: the Northern Manhattan Study. *Neurology* 2008 Apr 1;70(14):1200-1207.
- (92) Carrelli AL, Walker MD, Lowe H, McMahon DJ, Rundek T, Sacco RL, et al. Vitamin D deficiency is associated with subclinical carotid atherosclerosis: the Northern Manhattan study. *Stroke* 2011 Aug;42(8):2240-2245.

(93) Wang H, Xia N, Yang Y, Peng DQ. Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis* 2012;11:42.

7 Curriculum Vitae

Persönliche Daten:

Name:	Carolina Schöning
Geburtsdatum:	24.04.1987
Familienstand:	ledig
Staatsbürgerschaft:	Deutschland
Email:	Carolinaschoening@web.de

Schulausbildung:

1993-1997	Grundschule auf der Wanne in Tübingen
1997-2006	Keplergymnasiums in Tübingen

Hochschulausbildung:

Oktober 2007- März 2008	Chemie (Diplomstudiengang) Tübingen
April 2008 – Oktober 2008	Zahnmedizin (Staatsexamen) Tübingen
Seit Oktober 2008	Humanmedizin (Diplomstudiengang) Graz

Praktika und Famulaturen:

Februar 2007- Mai 2007	Krankenpflegepraktikum in der Kinderklinik In Tübingen
Februar 2010	3 Wochen Famulatur, Allgemein Chirurgie Reutlingen
Juli 2010	2 Wochen Famulatur, Kardiologie Tübingen
Februar 2011	3 Wochen Famulatur, Gastroenterologie Reutlingen
Juli 2011	4 Wochen Famulatur, Internistische Notaufnahme, Reutlingen
Juli 2012	4 Wochen Famulatur, SOS-Kinderferiendorf Caldonazzo, Italien

Spezielle Studienmodule:

Klinisch – topographisch Anatomie der Extremitäten
Klinisch – topographische Anatomie der Eingeweide
Klinische Endokrinologie – Interdisziplinär
Case Based Learning in Klinik und Praxis
Medizinische Mykologie