

Einfluss einer Vitamin D-Supplementierung
auf kardiovaskuläre Risikomarker bei Übergewichtigen und Adipösen
während einer telemedizinisch betreuten Gewichtsreduktion

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur
Erlangung des Grades

Doktor der Ernährungs- und Haushaltswissenschaft
(Dr.oec.troph.)

der
Hohen Landwirtschaftlichen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt am

28.10.2010

von

Sabine Frisch

aus

Münster

Referent:	Prof. Dr. Armin Zittermann
Koreferent:	Prof. Dr. Peter Stehle
Tag der mündlichen Prüfung:	13.05.2011
Erscheinungsjahr:	2011

KURZAUSZUG

Hintergrund: Die Prävalenz einer Hypovitaminose D bei übergewichtigen und adipösen Personen ist hoch. Niedrige Blutkonzentrationen an den Vitamin D-Metaboliten 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D) und Calcitriol (1,25(OH)₂D) sowie hohe Konzentrationen an Parathormon (PTH) werden als neue Risikomarker kardiovaskulärer Erkrankungen betrachtet. Im Adipocyten steigert Calcitriol jedoch die Lipogenese und vermindert die Lipolyse, was eine Gewichtsreduktion behindern könnte.

Studienziel: In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss einer Vitamin D-Supplementierung auf kardiovaskuläre Risikomarker und die Gewichtsabnahme bei Übergewichtigen und Adipösen während der Teilnahme an einem telemedizinisch betreuten Gewichtsreduktionsprogramm untersucht.

Material und Methoden: 200 übergewichtige und adipöse Teilnehmer mit mittleren 25(OH)D-Konzentrationen von 30 nmol/l erhielten über einen Zeitraum von zwölf Monaten während der Teilnahme an einem Gewichtsreduktionsprogramm randomisiert, doppelblind, täglich 83 µg (3320 IE) Vitamin D₃ oder ein Placebopräparat. Alle Teilnehmer wurden telemedizinisch betreut (Übermittlung des Körpergewichts via Bluetooth®-Technik und telefonische Ernährungsberatung). Anthropometrische und klinische Daten wurden zu Beginn sowie nach sechs und zwölf Monaten erfasst; biochemische Parameter zu Beginn und nach zwölf Monaten. Die Energieaufnahme, der Energieumsatz und die Nährstoffaufnahme wurden zu Beginn, in den ersten sechs Monaten monatlich sowie nach zwölf Monaten geschätzt.

Ergebnisse: Die mittlere Gewichtsreduktion nach zwölf Monaten wurde durch die Vitamin D- oder Placeboeinnahme nicht beeinflusst (-5,7 kg bzw. -6,4 kg, $p = 0,191$). Die mittleren 25(OH)D- und Calcitriolkonzentrationen stiegen um 55,5 nmol/l bzw. 40,0 pmol/l in der Vitamin D-Gruppe, in der Placebogruppe hingegen lediglich um 11,8 nmol/l bzw. 9,3 pmol/l (beides $p < 0,001$). Zudem ergab die Kombination aus Vitamin D-Supplementation und Gewichtsabnahme in der Vitamin D-Gruppe verglichen mit der Placebogruppe eine stärkere Absenkung der Serumkonzentrationen an PTH (-26,5 % vs. -18,7 %; $p = 0,014$), Triglyceriden (-13,5 % vs. +3,0 %; $p < 0,001$) und Tumornekrose-Faktor- α (-10,2 % vs. -3,2 %; $p = 0,049$) sowie einen stärkeren Anstieg der Konzentration an low-density Lipoprotein (+5,4 % vs. -2,4 %; $p < 0,001$).

Fazit: Eine tägliche Vitamin D-Supplementation von 83 µg hat bei Übergewichtigen und Adipösen keinen nachteiligen Effekt auf die Gewichtsreduktion und führt zu einer signifikanten Verbesserung kardiovaskulärer Risikoparameter.

ABSTRACT

Background: Prevalence of hypovitaminosis D in overweight and obese subjects is high. Low blood concentrations of the vitamin D metabolites 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) and calcitriol (1,25(OH)₂D) as well as high concentrations of parathyroid hormone (PTH) are considered new cardiovascular disease risk markers. However, calcitriol increases lipogenesis and decreases lipolysis in adipocytes, which could restrain weight reduction.

Objective: In the present study, effect of vitamin D supplementation on cardiovascular disease risk markers and weight loss in overweight and obese subjects while participating in a telemedically-guided weight reduction program was evaluated.

Methods: 200 overweight and obese subjects with mean 25(OH)D concentrations of 30 nmol/l randomly received 83 µg (3320 IE) Vitamin D₃ or placebo daily in a double-blind manner for twelve months while participating in a weight reduction program. All participants were telemedically supported (weight-transmission via Bluetooth®-technology and nutritional telephone consultation). At baseline, after six and twelve months, anthropometric and clinical data were assessed; biochemical parameter at baseline and after twelve months. At baseline, in the first six months monthly and after twelve months, energy intake, energy expenditure and nutrient intake were estimated.

Results: Mean weight loss was not affected by vitamin D supplementation or placebo (-5.7 kg and -6.4 kg, respectively, $p = 0.191$). However, mean 25(OH)D and calcitriol concentrations increased by 55.5 nmol/l and 40.0 pmol/l, respectively, in the vitamin D group but by only 11.8 nmol/l and 9.3 pmol/l, respectively, in the placebo group (both $p < 0.001$). Furthermore, the combination of vitamin D supplementation and weight loss resulted in a more pronounced decrease in the vitamin D group compared with the placebo group in blood concentrations of PTH (-26.5 % vs. -18.7 %; $p = 0.014$), triglycerides (-13.5 % vs. +3.0 %; $p < 0.001$), and tumor necrosis factor- α (-10.2 % vs. -3.2 %; $p = 0.049$), as well as a more pronounced increase of the blood concentration of low-density lipoprotein (+5.4 % vs. -2.4 %; $p < 0.001$).

Conclusion: A daily vitamin D supplement of 83 µg does not adversely affect weight loss and improves cardiovascular disease risk markers in overweight and obese subjects.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Fragestellung.....	1
2	THEORETISCHE GRUNDLAGEN	2
2.1	Adipositas und kardiovaskuläre Risikomarker	2
2.1.1	Taillenumfang	3
2.1.2	Hypertonie	4
2.1.3	Hyperlipoproteinämie	5
2.1.4	Diabetes mellitus.....	5
2.1.5	Inflamationsparameter	7
2.2	Vitamin D und kardiovaskuläre Risikomarker	10
3	MATERIAL und METHODEN	17
3.1	Studienteilnehmer	17
3.2	Studiendesign.....	17
3.3	Vitamin D-Präparat.....	20
3.4	Ethikkommission	20
3.5	Zielparameter	21
3.6	Analytische Methoden	21
3.7	Auswertung und Statistik.....	31
4	ERGEBNISSE	32
5	DISKUSSION	39
6	ZUSAMMENFASSUNG	47
7	LITERATUR	49
8	ANHANG	64
9	DANKSAGUNG	79

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 2.1 Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des Body Mass Index	2
Tabelle 2.2 Gesundheitliche Folgen der Adipositas nach der Höhe des relativen Risikos	3
Tabelle 2.3 Geschlechtsspezifische Grenzwerte des Taillenumfangs für ein erhöhtes metabolisches und kardiovaskuläres Risiko europäischer Erwachsener	4
Tabelle 2.4 Definition und Klassifikation der Blutdruckwerte.....	4
Tabelle 2.5 Stadien der Vitamin D-Versorgung gemäß 25(OH)D-Plasmaspiegel und verbundene Störungen	11
Tabelle 3.1 Präzision und Reproduzierbarkeit des Calciumtests.....	22
Tabelle 3.2 Präzision und Reproduzierbarkeit des LDL DIREKT-Tests	22
Tabelle 3.3 Präzision und Reproduzierbarkeit des ULTRA HDL-Tests	23
Tabelle 3.4 Präzision und Reproduzierbarkeit der Triglyceridtestung	24
Tabelle 3.5 Präzision und Reproduzierbarkeit der Glukosetestung.....	25
Tabelle 3.6 Präzision und Reproduzierbarkeit des CRP Vario® Tests	26
Tabelle 3.7 Präzision des Parathormontests innerhalb einer Testreihe	26
Tabelle 3.8 Präzision des Parathormontests zwischen den Testreihen.....	27
Tabelle 3.9 Präzision des TNF- α -Tests innerhalb einer Testreihe	27
Tabelle 3.10 Präzision des TNF- α -Tests zwischen den Testreihen	28
Tabelle 3.11 Präzision des ELISA zur Proinsulinbestimmung.....	29
Tabelle 3.12 Präzision der 25(OH)D-Bestimmung	30
Tabelle 3.13 Variationskoeffizienten der Calcitriolbestimmung.....	30
Tabelle 4.1 Charakteristika der Teilnehmer zu Studienbeginn.....	33
Tabelle 4.2 Makronährstoffzufuhr zu Beginn sowie nach sechs und zwölf Monaten Teilnahme am Gewichtsreduktionsprogramm.....	35
Tabelle 4.3 Energiezufuhr, Energieumsatz, alimentäre Vitamin D- und Calciumaufnahme zu Beginn sowie nach sechs und zwölf Monaten Teilnahme am Gewichtsreduktionsprogramm.....	36
Tabelle 4.4 Anthropometrische Daten und Blutdruck zu Beginn sowie nach sechs und zwölf Monaten Teilnahme am Gewichtsreduktionsprogramm	37
Tabelle 4.5 Biochemische kardiovaskuläre Risikomarker zu Beginn und nach zwölf Monaten Teilnahme am Gewichtsreduktionsprogramm.....	38

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 4.1 Fließdiagramm der Studienteilnehmer	32
---	----

1 EINLEITUNG

Die Anzahl der Übergewichtigen (Body Mass Index (BMI) ≥ 25 kg/m²) und Adipösen (BMI ≥ 30 kg/m²) ist in den vergangenen Jahrzehnten stetig gestiegen [1]. Schätzungen zufolge wird es im Jahr 2015 weltweit 2,3 Milliarden übergewichtige und mehr als 700 Millionen adipöse Personen geben [2]. Das Vorliegen einer Adipositas ist mit einer Reihe von Komorbiditäten assoziiert. Besonders das kardiovaskuläre und metabolische Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko ist bedeutend, da in Europa aktuell annähernd die Hälfte aller Todesfälle auf Herz-Kreislaufkrankungen zurückzuführen ist [3]. In den vergangenen Jahren wurde zunehmend der Vitamin D-Status mit adipositasassoziierten Erkrankungen in Verbindung gebracht [4-7]. So zeigte sich, dass Personen mit 25(OH)D-Konzentrationen unter 52 nmol/l ein höheres Risiko für Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus und Hypertriglyceridämie aufweisen als Personen mit 25(OH)D-Spiegeln über 93 nmol/l [4]. Zudem verdichten sich derzeit die Hinweise, dass Vitamin D eine wichtige Determinante des kardiovaskulären Erkrankungsrisikos darstellt: Ergebnisse aktueller Studien verdeutlichen, dass niedrige Blutkonzentrationen an den Vitamin D-Metaboliten 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D) und Calcitriol sowie hohe Konzentrationen an Parathormon (PTH) mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einhergehen [6, 8-12]. Experimentelle Daten zeigen jedoch auch, dass Calcitriol in Adipozyten die Lipolyse hemmt und die Lipogenese fördert [13-15], was eine Gewichtsreduktion behindern könnte.

1.1 Fragestellung

Im Rahmen der hier beschriebenen randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studie wurde der Einfluss einer Vitamin D-Supplementierung auf kardiovaskuläre Risikomarker bei Übergewichtigen und Adipösen während eines telemedizinisch betreuten Gewichtsreduktionsprogramms untersucht. Folgende Fragestellungen wurden verfolgt:

- Ist es möglich, durch eine Vitamin D-Supplementierung kardiovaskuläre Risikomarker bei Übergewichtigen und Adipösen zu verbessern?
- Wird durch eine Vitamin D-Substitution das Ausmaß der Gewichtsreduktion beeinflusst?

2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN

2.1 Adipositas und kardiovaskuläre Risikomarker

Adipositas bezeichnet einen Zustand, der durch eine übermäßige Ansammlung von Fettgewebe gekennzeichnet ist. Zur Klassifizierung wird international der BMI angewandt (Tabelle 2.1). Dieser errechnet sich aus dem Quotienten aus Körpergewicht (kg) und Körpergröße (m) im Quadrat. In den vergangenen Jahrzehnten ist die Zahl der Übergewichtigen und Adipösen dramatisch angestiegen [1]. Weltweit gelten derzeit 1,6 Milliarden Erwachsene als übergewichtig und 400 Millionen als adipös [2]. Daten der „National Health and Nutrition Examination Survey“ (NHANES)-Studie, einer fortlaufenden repräsentativen Stichprobenuntersuchung der US-amerikanischen Bevölkerung, entsprechend galten in den Jahren 2007 bis 2008 68 Prozent der Erwachsenen als übergewichtig und 34 Prozent als adipös [16]. In Deutschland haben aktuellen Zahlen zufolge 58 Prozent der Erwachsenen einen BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ und 20 Prozent einen BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ [17].

Tabelle 2.1 Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des Body Mass Index

Kategorie	BMI (kg/m ²)	Risiko für Begleiterkrankungen
Untergewicht	< 18,5	niedrig, jedoch Risiko für andere klinische Probleme erhöht
Normalgewicht	18,5-24,9	durchschnittlich
Übergewicht	≥ 25	
Präadipositas	25-29,9	gering erhöht
Adipositas Grad I	30-34,9	erhöht
Adipositas Grad II	35-39,9	hoch
Adipositas Grad III	≥ 40	sehr hoch

nach [18]

Adipositas ist mit einer Reihe von Komorbiditäten und Komplikationen assoziiert (Tabelle 2.2). Das erhöhte kardiovaskuläre und metabolische Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko ist besonders gut untersucht [19]. Ein hohes Körpergewicht bzw. eine erhöhte Fettmasse gilt zum einen als unabhängiger Risikofaktor für Herz-Kreislauferkrankungen, steigert zudem aber auch das Risiko für assoziierte Begleiterkrankungen, wie beispielsweise Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus. In

Europa versterben jährlich über 4,3 Millionen Menschen an kardiovaskulären Ereignissen; das entspricht annähernd der Hälfte aller Todesfälle (48 Prozent) [3]. Hauptformen kardiovaskulärer Erkrankungen bilden die koronare Herzerkrankung (KHK) sowie ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen [3].

Tabelle 2.2 Gesundheitliche Folgen der Adipositas nach der Höhe des relativen Risikos

stark erhöhtes Risiko (RR > 3)	moderat erhöhtes Risiko (RR 2-3)	leicht erhöhtes Risiko (RR 1-2)
Diabetes mellitus Typ 2	Koronare Herzerkrankung	Karzinome (zum Beispiel Mamma)
Gallenblasenerkrankung	Hypertonie	gestörte Fertilität
Dyslipoproteinämie	Osteoarthritis	polyzystisches ovarielles Syndrom
Dyspnoe	Hyperurikämie und Gicht	Rückenschmerzen
Schlafapnoe		Komplikationen bei der Anästhesie fetale Defekte

modifiziert nach [18]; RR: relatives Risiko

Im Folgenden werden die in dieser Arbeit untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren näher vorgestellt:

2.1.1 Taillenumfang

Erhöhte viszerale Fettdepots gehen, unabhängig vom absoluten Ausmaß der Adipositas, mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre und metabolische Komplikationen einher [20-22]. Über die Sekretion inflammatorischer Marker sowie den Einfluss auf weitere endokrine Faktoren ist viszerales Fett an Entzündungsprozessen beteiligt und beeinflusst so beispielsweise die Entstehung einer Atherosklerose, einer Insulinresistenz sowie einer Hypertonie. Nach Daten der INTERHEART-Studie, einer Fall-Kontroll-Untersuchung in 52 Ländern, sind 63 Prozent aller Myokardinfarkte in Westeuropa eine Folge der abdominalen Adipositas [23]. Während der BMI keinen Rückschluss auf die Körperfettverteilung zulässt, ist der Taillenumfang zur Schätzung des viszeralen Fettanteils gut geeignet [20, 24] und bildet somit einen unabhängigen Risikomarker für adipositasassoziierte Erkrankungen (Tabelle 2.3).

Tabelle 2.3 Geschlechtsspezifische Grenzwerte des Taillenumfangs für ein erhöhtes metabolisches und kardiovaskuläres Risiko europäischer Erwachsener

Taillenumfang (cm)		metabolisches und kardiovaskuläres Risiko
Frauen	Männer	
≥ 80	≥ 94	erhöht
≥ 88	≥ 102	stark erhöht

modifiziert nach [18]

2.1.2 Hypertonie

Epidemiologische Studien zeigen eine lineare Relation zwischen einer Adipositas und einer Hypertonie. So ist entsprechend den Daten der Framingham-Studie bei Hypertonikern in 66 Prozent der Fälle Übergewicht die Ursache der erhöhten Blutdruckwerte [25]. Sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck sind nach den Ergebnissen einer großen Metaanalyse von Lewington et al. [26], die circa eine Million Teilnehmer aus 61 prospektiven Beobachtungsstudien umfasst, unabhängige Prädiktoren für Schlaganfall und koronare Letalität. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt, dass in den westlichen Industrienationen 50 Prozent der kardiovaskulären Erkrankungen und 75 Prozent der Schlaganfälle durch einen erhöhten systolischen Wert (> 115 mmHg) bedingt sind [27]. Eine Reduktion des systolischen Blutdrucks um bereits zwei mmHg verringert das zerebro- bzw. kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko um zehn bzw. sieben Prozent [26]. Die folgende Tabelle 2.4 zeigt die Einordnung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte.

Tabelle 2.4 Definition und Klassifikation der Blutdruckwerte

Kategorie	systolisch (mmHg)	diastolisch (mmHg)
optimal	< 120	< 80
normal	120-129	80-84
hoch normal	130-139	85-89
Grad 1 Hypertonie (leicht)	140-159	90-99
Grad 2 Hypertonie (mittelschwer)	160-179	100-109
Grad 3 Hypertonie (schwer)	≥ 180	≥ 110
isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	< 90

nach [28]

2.1.3 Hyperlipoproteinämie

Für das kardiovaskuläre Risiko spielt das Lipidprofil eine entscheidende Rolle. Low density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C), high density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) und Triglyceride sind als unabhängige kardiovaskuläre Risikomarker bekannt. Nach Ergebnissen der INTERHEART-Studie wird geschätzt, dass 45 Prozent aller Myokardinfarkte in Westeuropa auf abnorme Blutlipide zurückzuführen sind [23]. Übergewichtige und Adipöse weisen häufig Hypertriglyceridämien mit niedrigem HDL auf und vermehrt kleinen, dichten LDL-Partikeln, die besonders atherogen sind [19]. Diese Dyslipoproteinämie geht zudem mit einer erhöhten Serumviskosität und einer erhöhten Gerinnungsbereitschaft sowie einer endothelialen Dysfunktion einher [29]. Eine Gewichtsreduktion von bereits einem Kilogramm führt im Mittel zu einer Senkung des LDL-C um 0,68 Prozent und der Triglyceride um 1,9 Prozent sowie zu einer Erhöhung des HDL-C um 0,2 Prozent [30].

2.1.4 Diabetes mellitus

Parallel zu der Zunahme der Anzahl übergewichtiger und adipöser Patienten [1] ist in den vergangenen Jahrzehnten auch ein Anstieg der an Diabetes mellitus Typ 2 Erkrankten zu beobachten. So verdreifachte sich beispielsweise in Großbritannien die Prävalenz für Diabetes mellitus Typ 2 zwischen 1978 und 2005 [31]. Die WHO prognostiziert, dass sich die Zahl der Typ 2-Diabetiker weltweit von im Jahr 2000 (circa 180 Millionen) bis zum Jahr 2030 mehr als verdoppeln wird [32]. Zur Pathogenese einer Insulinresistenz und schließlich eines Diabetes mellitus bei Übergewicht und Adipositas sind verschiedene Mechanismen verantwortlich. Hypothesen zufolge basiert die Schädigung der insulinproduzierenden Betazellen des Pankreas darauf, dass vermehrte Triglycerideinlagerungen eine Apoptose auslösen (Lipotoxizität) [33], hohe Glukosekonzentrationen oxidative Schädigungen nach sich ziehen (Glukotoxizität) [34, 35] und dass Inflammationsparameter chronisch erhöht sind [36]. Über die Glukosekonzentration im Blut wird ein Diabetes mellitus definiert, der bei nüchtern gemessenen Plasmawerten größer 126 mg/dl vorliegt [37]. Eine prä-diabetische Stoffwechsellage liegt bei Nüchternglukosewerten zwischen 100 und 125 mg/dl oder bei Glukosewerten zwischen 140 und 199 mg/dl zwei Stunden nach einem oralen Glukose-Toleranz-Test vor [37]. Letzteres wird auch als gestörte Glukosetoleranz bzw. Insulinresistenz bewertet [38].

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 erhöht das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko um einen Faktor von zwei bis vier [39]. Die Inzidenz einer KHK ist bereits im Stadium des Prä-Diabetes erhöht [40]. Es wird geschätzt, dass eine Gewichtsreduktion von einem Kilogramm bei Diabetikern im Mittel zu einer Senkung der Glukosekonzentration um circa vier mg/dl führt [30].

Als Langzeitkontrollparameter der Blutglukosekonzentration ist glykosyliertes Hämoglobin A₁ (HbA₁), HbA_{1c}, etabliert [41]. HbA_{1c} ist ein Hämoglobinderivat, das durch eine nicht-enzymatische Reaktion aus Hämoglobin und Glukose entsteht. Die Glykosylierung ist irreversibel. Der Anteil der Glykosylierungen korreliert mit der Höhe und Dauer der hyperglykämischen Stoffwechsellentgleisungen in den zurückliegenden sechs bis acht Wochen. Erhöhte HbA_{1c}-Konzentrationen sind bei nicht-diabetischen Personen mit einem höheren Risiko an Diabetes mellitus zu erkranken verbunden [42]. HbA_{1c}-Werte über sieben Prozent gehen verglichen mit Werten unter sechs Prozent mit einem 2,6-fach höheren Mortalitätsrisiko einher [43].

Für die Diagnose Insulinresistenz kann als hoch spezifischer Marker Proinsulin verwendet werden [44, 45], auch wenn die nüchtern gemessenen Glukosewerte noch weitgehend unauffällig sind. Proinsulin ist ein aus 86 Aminosäuren bestehendes Polypeptid, das in den Betazellen des Pankreas synthetisiert wird. Der größte Teil des Proinsulins wird von Proteasen in Insulin und C-Peptid gespalten. Circa 15 Prozent werden nicht proteolytisch gespalten und als intaktes Proinsulin freigesetzt. Bei einer Steigerung der Sekretionsleistung des Pankreas, zum Beispiel bei einer Insulinresistenz, Hyperglykämie oder hervorgerufen durch sekretionssteigernde Medikamente (wie Sulfonylharnstoffe), kommt es nach einiger Zeit zur nur unvollständigen Umwandlung von Proinsulin in Insulin, da die Kapazität der Proteasen der Betazellen erschöpft ist [46]. Als Folge gelangt Proinsulin vermehrt in den Kreislauf. Konzentrationen größer zehn pmol/l Proinsulin gelten als erhöht [44] und sind mit einem gesteigerten Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 verbunden [47, 48]. Darüber hinaus wird Proinsulin als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor bewertet [49], da es zudem an der Hemmung der Fibrinolyse und der Entwicklung einer Atherosklerose beteiligt ist [50, 51]. Kürzlich wurde gezeigt, dass die Höhe des Proinsulinspiegels einen unabhän-

gigen Prädiktor einer Koronarsklerose darstellt [52] und mit einer erhöhten Gesamtmortalität und kardiovaskulären Mortalität einhergeht [53].

2.1.5 Inflammationsparameter

Übergewichtige und adipöse Patienten weisen häufig erhöhte Spiegel an pro-inflammatorischen Zytokinen und Akute-Phase-Proteinen auf, wie Interleukin (IL)-6, Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- α und C-reaktivem Protein (CRP) [54]. Dabei werden diese Inflammationsmarker überwiegend aus in das Fettgewebe eingewanderten Makrophagen freigesetzt [55] oder direkt in den Adipozyten synthetisiert [56]. Aus dem Fettgewebe sezernierte Proteine werden Adipokine genannt [56]. Sie üben beispielsweise Einfluss auf die Energiebilanz, den Glukose- und Lipidmetabolismus, inflammatorische Prozesse sowie die Blutdruckregulation aus [57-59]. Der chronisch leicht erhöhte Inflammationsstatus wird als eine der Ursachen für die Entstehung adipositasassoziierter Erkrankungen verantwortlich gemacht [60-65]. Im Folgenden werden die in der hier präsentierten Studie untersuchten Parameter CRP, TNF- α und IL-6 näher erläutert:

C-reaktives Protein

Das CRP besteht aus fünf identischen, ringförmig angeordneten Polypeptideinheiten mit jeweils einer Molekularmasse von circa 23 kDa. Es zählt zu den so genannten Akute-Phase-Proteinen [66], einer Gruppe von Proteinen, deren Konzentration bei Entzündungen um mindestens 25 Prozent zu- bzw. abnimmt, und kann zum Beispiel bei akuten Infektionen um mehr als das 1000-fache des Normalspiegels ansteigen [67]. Die Serumkonzentration von CRP gilt daher als diagnostischer Marker für inflammatorische Prozesse. CRP bindet an eingedrungene Fremdstoffe und aktiviert so wichtige Schritte der Immunabwehr, wie beispielsweise Phagozytose durch Makrophagen und andere Zellen sowie Anregung des Komplementsystems. Die hepatische Synthese und Sekretion von CRP wird hauptsächlich durch das pro-inflammatorische Zytokin IL-6 induziert [68], das wiederum auch aus dem Fettgewebe sezerniert wird [69]. Damit übereinstimmend weisen übergewichtige und adipöse Personen erhöhte CRP-Spiegel auf [70-73]. Nach einer Gewichtsreduktion von im Mittel 7,9 kg bzw. 14,5 kg wurde eine Reduktion der CRP-Konzentration um 26 Prozent bzw. 32 Prozent beobachtet [73, 74].

Als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor hat CRP eine große Bedeutung gewonnen [75, 76]. Eine Konzentrationserhöhung geht mit einem gesteigerten Risiko für zu-

künftige kardiovaskuläre Erkrankungen [77, 78] und einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher [79, 80]. Die im Rahmen von kardiovaskulären Erkrankungen untersuchten CRP-Spiegel liegen jedoch noch im Referenzbereich von kleiner 10 mg/l. In den letzten Jahren wurden hochsensitive Untersuchungsmethoden entwickelt, die bereits leichte Erhöhungen der CRP-Konzentrationen im Bereich von 0,01-10 mg/l ermitteln können [81]. Die auf diese Weise detektierten Werte werden entsprechend der Testmethode hoch sensitives (hs) CRP genannt.

Tumor-Nekrose-Faktor- α

TNF- α ist ein 17 kDa großes, pro-inflammatorisches Zytokin. Es wird primär in Makrophagen synthetisiert und kann daher in jedem Organ freigesetzt werden [82]. Auch das aus dem Fettgewebe sezernierte TNF- α stammt hauptsächlich aus eingewanderten Makrophagen [55]. Verglichen mit normalgewichtigen Personen sind bei Adipösen die TNF- α -Konzentrationen um das 7,5-fache erhöht [83] und werden bei einer Gewichtsabnahme von 9,8 kg um 32 Prozent reduziert [84]. TNF- α ist ein multifunktionales Zytokin in verschiedenen Kontexten. Es übt unter anderem mehrere Effekte im Lipidmetabolismus aus. An Zellkulturen und in tierexperimentellen Studien wurde demonstriert, dass TNF- α in Adipozyten die Lipolyse [85, 86] und in der Leber die de novo Fettsäuresynthese, die Cholesterolsynthese sowie die Very low density Lipoprotein (VLDL)-Produktion fördert [86, 87]. Dies und die Tatsache, dass TNF- α die Lipoproteinlipase inhibiert, die die Hydrolyse von Triglyceriden für eine weitere Metabolisierung katalysiert, kann zu Hypertriglyceridämien führen [88]. Ein erhöhter TNF- α -Spiegel ist bei Männern ein unabhängiger Prädiktor einer KHK, von kardiovaskulären Komplikationen und einer erhöhten Gesamtmortalität [78]. Tierexperimentelle Studien verdeutlichen die Beteiligung von TNF- α an der Atheroskleroseentstehung [89]. Darüber hinaus kamen weitere Tier- und Zellkulturstudien zu dem Ergebnis, dass TNF- α das Insulinsignal beeinträchtigt [90-92]. Auch beim Menschen wurde gezeigt, dass die Konzentrationen von TNF- α invers mit der Insulinsensitivität korrelieren [83]. Daneben inhibiert TNF- α die Adiponektinsynthese in Adipozyten [93], was wiederum eine Insulinresistenz begünstigt. Somit können erhöhte Konzentrationen an TNF- α zur Pathogenese eines Diabetes mellitus Typ 2 beitragen.

Interleukin-6

IL-6 ist ein Zytokin, das von mehreren Zelltypen, wie Immunzellen, Fibroblasten und Endothelialzellen sezerniert wird [68]. Aus dem Fettgewebe werden 15-35 Prozent der zirkulierenden IL-6-Konzentration freigesetzt [69]. Die IL-6-Plasmaspiegel korrelieren mit dem Ausmaß der Adipositas [94, 95], speziell mit dem Ausmaß der viszeralen Adipositas [96]. Bei einer Reduktion des BMI um 2,1 kg/m² bzw. einer Gewichtsreduktion von 9,8 kg wurde eine Senkung der IL-6-Konzentrationen um 17 bzw. 47 Prozent beobachtet [84, 97]. IL-6 wird eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer KHK zugeschrieben [98, 99]. Es induziert die hepatische Synthese von Akute-Phase-Proteinen, zum Beispiel CRP, die wiederum das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen erhöhen [98]. Daneben korreliert die IL-6-Konzentration invers mit der Insulinsensitivität [83, 94]. In tierexperimentellen Studien und Zellkulturmodellen wurde gezeigt, dass IL-6 die Insulinwirkung in der Leber und im Fettgewebe durch Hemmung der Signaltransduktion am Insulinrezeptor reduzieren kann [100, 101]. Darüber hinaus inhibiert IL-6, wie TNF- α , die Adiponektinsynthese in Adipozyten [102], was wiederum zur Insulinresistenz beitragen kann. Vor diesem Hintergrund wird IL-6 als Prädiktor für die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 beschrieben [60].

2.2 Vitamin D und kardiovaskuläre Risikomarker

Die Bezeichnung Vitamin D (Calciferol) umfasst eine Gruppe verschiedener Substanzen, die ihrer chemischen Struktur nach Steroide sind. Sie werden endogen aus Cholesterin unter Einwirkung von ultraviolettem Licht der Wellenlänge 290-315 nm (UVB-Strahlen) in der Haut synthetisiert und/oder mit der Nahrung aufgenommen. Der aktive Vitamin D-Metabolit Calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) stimuliert die aktive Calciumaufnahme in die duodenale Bürstensaummembran und damit die Calciumabsorption sowie die renale Reabsorption von Calcium. Ein Vitamin D-Defizit führt bei Kindern zu Rachitis sowie bei Erwachsenen zu Osteomalazie und trägt zur Entwicklung einer Osteoporose bei. Die physiologische Bedeutung von Vitamin D geht jedoch weit über die Regulation des Calcium- und Knochenstoffwechsels hinaus. Die Beteiligung als pathogenetischer Faktor wird aktuell bei einer Vielzahl von Erkrankungen untersucht [103-105], darunter kardiovaskuläre Komplikationen [8, 106-109].

Calcitriol vermittelt in praktisch allen Zellen seine Effekte durch Bindung an einen spezifischen Vitamin D-Rezeptor (VDR) [110]. Es sind sowohl zytosolische/nukleäre als auch transmembranäre VDR identifiziert [111]. In der Wirkungsweise eines Steroidhormons bindet Calcitriol an seinen zytosolischen VDR. Der Hormon-Rezeptor-Komplex beeinflusst über die Bindung an spezifische Desoxyribonucleinsäure (DNS)-Sequenzen Transkription und Translation der Zelle. Neben diesem „genomischen“ Wirkprinzip ist Calcitriol auch in der Lage, in verschiedenen Geweben Effekte über die Bindung an transmembranäre VDR und somit über die Aktivierung von Signaltransduktionswegen („2nd-Messenger“-Mechanismen) zu erzielen.

Die Höhe der $25(\text{OH})\text{D}$ -Konzentration im Plasma spiegelt die UVB-Exposition, das heißt die kutane Vitamin D-Synthese, und die alimentäre Vitamin D-Aufnahme gut wider. Sie gilt als Indikator für die Beurteilung der Vitamin D-Versorgung [112, 113]. Die Synthese des aktiven Vitamin D-Metaboliten Calcitriol ist wiederum von der Höhe des $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegels abhängig [107]. Eine Abgrenzung einer mangelhaften, insuffizienten, suboptimalen, adäquaten und toxischen Vitamin D-Versorgung anhand der $25(\text{OH})\text{D}$ -Konzentrationen zeigt die folgende Tabelle 2.5.

Tabelle 2.5 Stadien der Vitamin D-Versorgung gemäß 25(OH)D-Plasmaspiegel und verbundene Störungen

Vitamin D-Status	25(OH)D (nmol/l)	klinische und biochemische Störungen
Defizit	< 25	Rachitis, Osteomalazie, Myopathie, Calciummalabsorption, ausgeprägter Hyperparathyreodismus, niedrige Calcitriol-konzentration, Beeinträchtigung von immunologischen und kardialen Funktionen?, Tod
Insuffizienz	25-49,9	verringerte Knochenmineralisierungsrate, verschlechterte Muskelfunktion, reduzierte intestinale Calciumabsorptionsrate, Hyperparathyreodismus, leicht reduzierte Calcitriol-konzentration
Hypovitaminose/ suboptimale Ver- sorgung	50-74,9	entleerte Vitamin D-Speicher, leicht erhöhte Parathormon-konzentration
adäquate Ver- sorgung	75-372	keine Störung Vitamin D-abhängiger Körperfunktionen
Intoxikation	> 372	intestinale Calciumhyperabsorption, Hypercalcämie, leichte Gewebescalcifizierung, Tod

nach [114]

Unter optimalen Bedingungen, das heißt bei ausreichender UVB-Exposition des ganzen Körpers, kann in der Haut täglich eine Menge Vitamin D synthetisiert werden, die einer oralen Aufnahme von 250 bis 625 µg Vitamin D entspricht [115]. Bei Kindern, die in Äquatornähe leben und konstant einer hohen UVB-Exposition ausgesetzt sind, wurden im Jahresmittel 25(OH)D-Konzentrationen von 107 nmol/l gemessen [116]. Die Aufnahme über Lebensmittel spielt bei der Vitamin D-Versorgung meist eine geringe Rolle, denn nur wenige Lebensmittel, darunter Fettsfische, enthalten Vitamin D in nennenswerten Mengen. Beispielsweise liefern 100 g Lachs 16 µg Vitamin D und 100 g Thunfisch sechs µg [117].

Aufgrund einer geringen UVB-Exposition und einer niedrigen alimentären Vitamin D-Aufnahme ist die Prävalenz einer suboptimalen bis insuffizienten Vitamin D-Versorgung hoch [103, 118, 119]. Weltweit liegt der Serumspiegel an 25(OH)D im Mittel bei 54 nmol/l [120] und in Europa bei lediglich 45 nmol/l [121]. Somit sind bereits die mittleren Konzentrationen deutlich niedriger als 75 nmol/l, ein Wert, der häufig als unterer Grenzwert einer adäquaten Vitamin D-Versorgung gilt [122]. Die UVB-Intensität nimmt in nördlichen Breiten in den Wintermonaten stark ab. Daher ist eine kutane Vitamin D-Synthese in dieser Zeit nicht möglich. In Deutschland trifft dies auf die Monate November bis April zu. Die in den D-A-CH-Referenzwerten bislang emp-

fohlene Zufuhrmenge von fünf μg pro Tag für Erwachsene und zehn μg pro Tag für über 65-Jährige [123] reicht nicht aus, um bei fehlender UVB-Exposition optimale 25(OH)D-Spiegel aufrechtzuerhalten [124]. Aktuell wird eine tägliche Zufuhrmenge von 40-125 μg als erforderlich angesehen, um für Personen mit unzureichender/fehlender UVB-Exposition Serum-25(OH)D-Spiegel in der Höhe von 75 nmol/l zu gewährleisten [125-128].

25(OH)D-Plasmaspiegel unter 75 nmol/l sind mit verschiedenen kardiovaskulären Risikokonstellationen, unter anderem Adipositas, Hypertonie, Hypertriglyceridämie, Hyperglykämie und Diabetes mellitus assoziiert [4, 129, 130]. In der dritten NHANES-Studie hatten Personen mit 25(OH)D-Spiegeln unter 52 nmol/l ein um 30 Prozent höheres Risiko für Hypertonie, ein um 98 Prozent höheres Risiko für Diabetes mellitus und ein um 129 Prozent höheres Risiko für Adipositas sowie ein um 47 Prozent höheres Risiko für Hypertriglyceridämie im Vergleich zu Personen mit 25(OH)D-Spiegeln über 93 nmol/l [4]. Im Rahmen der „Nurses Health“-Studie wurde demonstriert, dass in einem Zeitraum von 20 Jahren bei Personen mit einer täglichen Aufnahme von mehr als 20 μg Vitamin D (und mehr als 1200 mg Calcium) das Risiko, an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken um 33 Prozent reduziert war, im Vergleich zu Personen mit einer täglichen Vitamin D-Zufuhr von unter 10 μg (und einer Calciumzufuhr von unter 600 mg) [131]. Die Blutkonzentrationen an 25(OH)D und Calcitriol korrelieren zudem negativ mit dem BMI [132]. Ergebnisse der Studie von Bischof et al. [133] belegen diesen Zusammenhang: 15 Prozent der adipösen Personen ($n = 286$) wiesen eine 25(OH)D-Konzentration unter 22 nmol/l auf, 72 Prozent eine zwischen 22 und 80 nmol/l und lediglich 13 Prozent eine größer 80 nmol/l. Bei Personen mit BMI unter 30 kg/m^2 ($n = 205$) wurden hingegen bei 8,8 Prozent, 69,7 Prozent bzw. 21,5 Prozent entsprechende Werte gemessen. Darüber hinaus wurde demonstriert, dass die Calcitriolkonzentrationen bei adipösen Personen um circa 18 Prozent niedriger liegen als bei Normalgewichtigen [134, 135].

Aktuelle Untersuchungen verdeutlichen, dass ein niedriger Vitamin D-Status mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie einem erhöhten Gesamtmortalitätsrisiko einhergeht. In der „Health Professionals Follow-up“-Studie, an der 18.225 Männer teilnahmen, war das Herzinfarktrisiko unter Berücksichtigung tradi-

tioneller Risikofaktoren, wie positive Familienanamnese, BMI, Lebensstilfaktoren und Lipidparameter, bei Personen mit 25(OH)D-Konzentrationen unter 37 nmol/l mehr als doppelt so hoch als bei Personen mit 25(OH)-Spiegeln ≥ 75 nmol/l (relatives Risiko 2,42) [5]. Ähnliche Ergebnisse ergab die Auswertung der „Framingham-Offspring“-Studie mit 1.739 Teilnehmern, die zeigte, dass in einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren Patienten mit 25(OH)D-Konzentrationen unter 37 nmol/l ein um 62 Prozent höheres Risiko für die kardiovaskulären Ereignisse Herzinfarkt, Koronarinsuffizienz und Herzinsuffizienz hatten als Personen mit höheren 25(OH)D-Konzentrationen (über 37 nmol/l) [9]. Ein erhöhtes Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit von der Vitamin D-Versorgung zeigten Daten der „LUDwigshafen RISK and Cardiovascular health (LURIC)“-Studie, an der 3.258 Patienten teilnahmen, bei denen initial eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt wurde. Insgesamt verstarben in dieser Studie innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von im Mittel 7,7 Jahren 737 Teilnehmer, davon 463 an einer kardiovaskulären Ursache. Personen, deren 25(OH)D-Konzentration zu Studienbeginn in den beiden niedrigen Quartilen (Median 19 nmol/l bzw. 33 nmol/l) lag, hatten ein um 108 Prozent bzw. 53 Prozent größeres Gesamtmortalitätsrisiko als Personen in der höchsten 25(OH)D-Quartile (Median 71 nmol/l) [6]. Das Risiko an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben war um 122 Prozent bzw. 82 Prozent erhöht. Unabhängig von den 25(OH)D-Werten gehen ferner niedrige Plasmaspiegel an Calcitriol mit einer erhöhten Gesamtmortalität und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einher [6]. Bei Herzinsuffizienzpatienten im Endstadium war die Mortalitäts- bzw. Transplantationsrate bei Personen mit Calcitriolkonzentrationen unter 43 pmol/l mehr als doppelt so hoch als bei Patienten mit Calcitriolspiegeln größer 73 pmol/l [11]. Zudem war die Calcitriolkonzentration nach einer Herztransplantation ein unabhängiger Prädiktor der Mortalitätsrate innerhalb eines Jahres [136]. Eine Metaanalyse 18 randomisierter kontrollierter Studien mit unterschiedlich hoher Vitamin D-Supplementation (7,5-50 μg) demonstrierte, dass die Gesamtmortalität in der Verumgruppe verglichen mit der Placebogruppe in einem Beobachtungszeitraum von im Mittel 5,7 Jahren um sieben Prozent gesenkt wurde [137].

Die Hypothese, dass Vitamin D bei der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen beteiligt ist, wird durch Ergebnisse experimenteller Arbeiten gestützt. Kardiomyozyten, glatte Gefäßmuskelzellen und Gefäßendothelialzellen besitzen sowohl einen VDR als

auch das Enzym 25(OH)D-1- α -Hydroxylase, das die Konversion von 25(OH)D zu Calcitriol induziert [138-141]. Bei VDR-knockout Mäusen wurde eine erhöhte Renin- und Angiotensin II-Produktion, hypertone Blutdruckwerte sowie eine kardiale Hypertrophie und eine erhöhte Thrombogenität beobachtet [142, 143]. Das Renin-Angiotensin-System (RAS) steuert über verschiedene Hormone und Enzyme den Elektrolyt- und Wasserhaushalt und ist eines der wichtigsten blutdruckregulierenden Systeme des menschlichen Körpers. Ergebnisse von *in vitro* und *in vivo* Studien zeigen, dass Calcitriol direkt die Expression des Reningens inhibiert [144, 145].

Darüberhinaus hat Vitamin D Einfluss auf bestimmte Inflammationsparameter, die bei der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen eine Rolle spielen. So reguliert Calcitriol Gene, die für die Zytokinproduktion verantwortlich sind [146-148]. Experimentelle Studien demonstrierten, dass Calcitriol die Konzentrationen pro-inflammatorischer Zytokine wie TNF- α und IL-6 reduziert [149, 150] sowie die Synthese des anti-inflammatorischen IL-10 und die Expression seines Rezeptors induziert [151]. Dies bestätigen auch epidemiologische Daten, nach denen eine gute Vitamin D-Versorgung mit hohen IL-10-Konzentrationen einhergeht [152].

Inzwischen wurden bereits einige Interventionsstudien durchgeführt, die den Einfluss einer Vitamin D-Supplementation auf das inflammatorische Milieu verschiedener Patientengruppen untersuchten. In einer zwölfwöchigen Studie stellten Gannagé-Yared et al. [153] bei gesunden postmenopausalen Frauen mit einer Vitamin D-Supplementation von 20 μg pro Tag jedoch keinen Effekt auf die Inflammationsparameter IL-6, TNF- α und CRP fest. Auch Pittas et al. [154] ermittelten in einem Zeitraum von drei Jahren bei gesunden über 65-Jährigen keine Unterschiede bezogen auf CRP und IL-6 zwischen der Interventionsgruppe, die täglich 18 μg Vitamin D aufnahm, und der Placebogruppe. In einer weiteren Studie stiegen mit einer täglichen Supplementation von hingegen 50 μg Vitamin D bei herzinsuffizienten Patienten innerhalb von neun Monaten die IL-10-Konzentrationen um 43 Prozent und blieben in der Kontrollgruppe unverändert [155]. Die Konzentrationen von TNF- α veränderten sich in der Interventionsgruppe nicht, stiegen jedoch um zwölf Prozent in der Kontrollgruppe [155].

In weiteren Interventionsstudien wurden Effekte einer Vitamin D- (und Calcium-) Supplementation auf andere kardiovaskuläre Risikomarker untersucht. Major et al. [156] kamen zu dem Ergebnis, dass sich das Lipoproteinprofil bei übergewichtigen

Frauen während einer Gewichtsreduktion in der mit täglich zehn μg Vitamin D und 1200 mg Calcium supplementierten Gruppe innerhalb von 15 Wochen stärker verbesserte als die der Kontrollgruppe. So kam es nur in der Verumgruppe, nicht aber in der Placebogruppe, zu einer Reduktion des LDL:HDL- und des Gesamt-C:HDL-Verhältnisses. Weiterhin sanken die mittleren LDL-Konzentrationen stärker in der Vitamin D-Gruppe als in der Kontrollgruppe. Eine weitere randomisierte Studie mit 314 Teilnehmern zeigte, dass Personen mit Nüchternblutglukosespiegeln zwischen 100 und 124 mg/dl mit einer täglichen Vitamin D- bzw. Calciumsupplementation von 18 μg bzw. 500 mg über drei Jahre einen geringeren Anstieg der Glukosekonzentration aufwiesen verglichen mit Personen der Placebogruppe (0,4 vs. 6,1 mg/dl) [154]. In einer anderen placebokontrollierten Studie untersuchten Caan et al. [157] einen möglichen Effekt von Vitamin D und Calcium auf das Körpergewicht und kamen zu dem Ergebnis, dass unter der kombinierten Gabe von zehn μg Vitamin D und 1000 mg Calcium das Risiko einer Gewichtszunahme bei postmenopausalen Frauen über einen Zeitraum von sieben Jahren geringer war als in der Kontrollgruppe. Auch wurde demonstriert, dass Adipöse im Rahmen einer Kalorienrestriktion (-500 kcal/Tag) über sechs Monate mit einer Calciumsupplementation von 1200-1300 mg pro Tag eine um 4,5 kg größere Gewichtsreduktion erzielten als mit einer Calciumaufnahme von 400-500 mg pro Tag [158]. Übereinstimmend damit demonstrierten Ergebnisse tierexperimenteller Studien, dass eine hohe Calciumzufuhr über die Beeinflussung des intrazellulären Calciumstoffwechsels mit einer Hemmung der Lipogenese in Adipozyten sowie einer Stimulierung der Lipolyse und Thermogenese verbunden ist [159]. Da Vitamin D eine zentrale Rolle bei der Calciumabsorption spielt, könnte ein inadäquater Vitamin D-Status an einer weiteren Steigerung des Ausmaßes einer Adipositas beteiligt sein. Allerdings stimuliert Calcitriol wiederum den Einstrom von Calcium in den Adipozyten [13, 15], was zur Expression und Aktivität der Fettsäuresynthase führt [14] sowie die hormon-sensitive Lipase hemmt [160]. Es drängt sich die Frage auf, ob hohe Calcitriolkonzentrationen eine Gewichtsreduktion eher behindern.

An dieser Stelle sei jedoch noch auf die kürzlich veröffentlichte Metaanalyse randomisierter Studien von Wang et al. [8] hingewiesen, die zeigte, dass mit einer Calciumsupplementation das kardiovaskuläre Risiko verglichen zur Placeboeinnahme erhöht war (statistisch jedoch nicht-signifikant), dass eine kombinierte Calcium- und Vitamin D-Gabe offenbar keinen Effekt ausübte und dass jedoch mit einer alleinigen Vitamin D-

Substitution von circa 25 µg pro Tag das kardiovaskuläre Risiko tendenziell gesenkt wurde.

Im Vitamin D- und Calciumstoffwechsel spielt PTH eine wichtige Rolle und wird ebenfalls mit Adipositas sowie kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht. PTH ist ein einkettiges, aus 84 Aminosäuren zusammengesetztes Polypeptid, das bei niedrigen Serum-Calciumspiegeln aus den Nebenschilddrüsen freigesetzt wird und durch Aktivierung der renalen 1- α -Hydroxylase die Synthese von Calcitriol aus 25(OH)D induziert [161]. Dies hat eine Erhöhung der intestinalen Absorption von ionisiertem Calcium zur Folge. Calcitriol und Calcium wiederum inhibieren die PTH-Produktion, indem sie die Transskription und Translation des PTH-Gens beeinflussen. PTH korreliert positiv mit dem Körpergewicht bzw. dem BMI [162, 163]. An isolierten Adipozyten wurde demonstriert, dass PTH den intrazellulären Calciumspiegel erhöht [164], was wiederum, wie bereits oben erwähnt, die Lipolyse blockiert und die Expression der Fettsäuresynthese stimuliert. Dies gab Anlass zu der Hypothese, dass erhöhte PTH-Konzentrationen zu einer Gewichtserhöhung beitragen können [165]. Darüber hinaus besitzen Patienten mit primärer und sekundärer Hyperparathyreose (PTH \geq 63 pg/ml) ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Morbidität and Mortalität als Patienten mit niedrigeren PTH-Spiegeln [166-168]. Kürzlich zeigten Hagstrom et al. [12], dass Personen mit PTH-Konzentrationen größer 50 pg/ml ein doppelt so hohes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko besitzen als Personen mit PTH-Spiegeln unter 50 pg/ml. Maßnahmen, die die PTH-Konzentration senken, wie zum Beispiel eine Vitamin D-Supplementation, könnten das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen reduzieren [12].

3 MATERIAL und METHODEN

3.1 Studienteilnehmer

In der hier vorgestellten Studie erfolgte die Rekrutierung der Studienteilnehmer ab November 2005 über Annoncen in örtlichen Zeitungen sowie durch Informationsblätter bei verschiedenen Betriebskrankenkassen. Einschlusskriterien waren ein BMI größer 27 kg/m² sowie ein Mindestalter von 18 Jahren. Ausschlusskriterien bildeten Herzerkrankungen wie Myokardinfarkt, Angina pectoris-Beschwerden und hochgradige Herzklappenfehler. Für den Ausschluss von Anzeichen einer Ischämie wurde ein Belastungselektrokardiogramm (EKG) und, wenn erforderlich, ein Belastungsechokardiogramm durchgeführt. Darüber hinaus wurden Patienten mit Cholelithiasis, Urolithiasis, insulinpflichtigem Diabetes mellitus, einem Herzschrittmacher, Schwangere und Stillende sowie Personen mit vegetarischer Lebensweise und mit schwerwiegenden psychischen Erkrankungen ausgeschlossen. Weiter galten die Teilnahme an einem anderen Gewichtsreduktionsprogramm oder die Einnahme von Medikamenten zur Gewichtsreduktion als Ausschlusskriterien.

3.2 Studiendesign

Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie wurde von Dezember 2005 bis November 2007 am Institut für angewandte Telemedizin (IFAT) des Herz- und Diabeteszentrums Nordrhein-Westfalen (HDZ NRW) durchgeführt. Die Studiendauer betrug für jeden Teilnehmer zwölf Monate. Untersuchungen in der Klinik fanden zu Beginn der Studie, sowie erneut nach sechs und zwölf Monaten statt. Dabei wurden die Körpergröße sowie das Körpergewicht mittels einer geeichten Personenwaage (SECA Modell 920, Abweichung $\pm 0,2$ kg) bestimmt (Messung in Unterwäsche bekleidet) und der Taillenumfang mit einem handelsüblichen Maßband (auf 0,5 cm genau) erfasst. Die Messung der Körperzusammensetzung wurde mittels Bioimpedanzanalyse (Multifrequency Analyzer Nutrigard M, Data Input GmbH, Darmstadt) durchgeführt. Um interindividuelle Messunterschiede auszuschließen, wurden die Untersuchungen jeweils von derselben Person durchgeführt. Desweiteren wurde ein Belastungs-EKG (Marquette, Ergometer 900 ERG, Ergoline GmbH, Bitz) mit manueller Blutdruckaufzeichnung mit-

tels Manschette und Stethoskop erstellt. Blutentnahmen erfolgten zu Beginn und nach zwölf Monaten in der Klinik, nüchtern zwischen acht und neun Uhr morgens, durch einmaligen Einstich in eine Vene des Unterarms oder der Hand mittels Butterfly (Sarstedt-System®). Die Proben wurden bei 1500 g zentrifugiert und Aliquots an Serum bzw. EDTA-Plasma bei -80°C bis zur Analyse gelagert. Die Medikamenteneinnahme wurde zu Studienbeginn, sowie nach sechs und zwölf Monaten dokumentiert.

Zu Studienbeginn wurden die Probanden doppelblind, randomisiert folgenden Behandlungsgruppen zugeteilt:

Vitamin D-Gruppe: 100 Probanden erhielten täglich ein Vitamin D-Präparat mit einer Dosierung von 83 µg Cholecalciferol (≈ 3320 IE).

Placebogruppe: 100 Probanden erhielten täglich ein entsprechendes Placebopräparat.

Zur Dokumentation des Gewichtsverlaufs erhielt jeder Teilnehmer zu Beginn der Studie eine speziell ausgestattete elektronische Personenwaage (TC-100, I.E.M., Stolberg, mittlere Abweichung $\pm 0,2$ kg bei einer Standardabweichung von 0,06 kg), die mit einer Bluetooth®-Schnittstelle versehen war, sowie ein Mobiltelefon (NOKIA 6021). Jeder Teilnehmer war aufgefordert, seine Körpergewichtsdaten wöchentlich an das IFAT zu senden. Bei der Ermittlung des Gewichts wurde die Waage automatisch aktiviert und der gemessene Wert über die Bluetooth®-Verbindung an das zugeordnete Mobiltelefon geleitet. Diese Weiterleitung löste eine Kurzmitteilung (SMS) aus, woraufhin die Daten automatisch an eine Empfangsstation im IFAT gesendet, in eine Datenbank eingelesen und anhand der Waagenseriennummer dem jeweiligen Probanden zugeordnet wurden. Die gesendeten Gewichtswerte wurden mit einer Datenbank verknüpft und in grafischer Form dargestellt. Um Verfälschungen zu erkennen, wurden die Werte, die kurz nach den Untersuchungsterminen gesendet wurden, anhand der in der Klinik ermittelten Gewichtsdaten kontrolliert. Die eingegangenen Werte dienten der Erfolgskontrolle und wurden während der in den ersten sechs Monaten wöchentlich stattfindenden Betreuungsgespräche beurteilt. Darüber hinaus beinhalteten diese Telefongespräche Beratungen zur Ernährung sowie bezüglich des Essverhaltens. Die Telefonate wurden von Fachkräften des IFAT geführt und hatten jeweils eine Dauer von 5 bis 30 Minuten. Jeder Teilnehmer vereinbarte seinen persönlichen Telefontermin. Am Morgen zuvor übermittelte er seine Gewichtsdaten. Die Einhaltung des Telefontermins wurde anhand

eines Terminkalenders durch die Mitarbeiter des IFAT abgeglichen. Das inhaltlich standardisierte Beratungsprogramm war in zwölf Themenbereiche gegliedert und an das Programm der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) „ICH nehme ab“ angelehnt [169]. Die Telefongespräche mit den Teilnehmern stellten Einzelberatungen dar und ließen so genügend Raum, individuell und problemorientiert zu beraten. Ein tägliches Energiedefizit von 500 kcal war angestrebt. Der Zugang zu Lebensmitteln war unbegrenzt (ad libitum). Für den Lebensmitteleinkauf und die Mahlzeitenzubereitung waren die Teilnehmer selbst verantwortlich. Im zweiten Studienhalbjahr wurde die Betreuungsintensität reduziert. Bei Bedarf wurden monatliche Betreuungstelefonate geführt.

Anhand eines standardisierten validierten Drei-Tage-Ernährungsprotokolls und Aktivitätsfragebogens [170, 171] wurde zu Beginn, im ersten Studienhalbjahr monatlich und noch einmal zu Studienabschluss die tägliche Energieaufnahme, die Vitamin D- und Calciumzufuhr sowie der Energieumsatz ermittelt (siehe Anhang). Dazu schätzten die Probanden in dem Ernährungsprotokoll die jeweiligen Portionsgrößen in handelsüblichen Maßen (zum Beispiel Brot in Scheiben) und trugen während der Mahlzeiten Art und Menge der verschiedenen Lebensmittel in die dafür vorgesehenen Kästchen ein. Die Teilnehmer führten das Protokoll an zwei Werktagen und einem Wochenendtag. Zu Studienbeginn wurden sie über das Prinzip der Führung des Protokolls aufgeklärt. Jedem Protokoll war zusätzlich ein Merkblatt angeheftet, das die Probanden an das korrekte Ausfüllen erinnern sollte (siehe Anhang). In den Telefongesprächen konnten bei Bedarf Fragen des Auswerters geklärt werden. Die Auswertung erfolgte mittels der Ernährungssoftware PRODI 5.3 expert (Nutri-Science, Hausach). Im Aktivitätsfragebogen wurde die Dauer und Art der körperlichen Aktivitäten des vorangegangenen Monats erfragt (siehe Anhang). Die Berechnung des Energieumsatzes pro Kilogramm Körpergewicht erfolgte durch die Multiplikation der Dauer einer Aktivität mit ihrem jeweiligen metabolischen Äquivalent (engl. metabolic equivalent (MET)) [170]. Die METs der einzelnen Aktivitäten wurden entsprechenden Tabellen entnommen [172, 173]. Ein MET entspricht einer kcal/kg/h, was dem Energieumsatz bei ruhigem Sitzen gleichkommt. Bei der Berechnung des Energieumsatzes wurden täglich acht Stunden Schlaf kalkuliert. Die zeitliche Differenz zwischen angegebener Aktivitätsdauer, Schlaf und der restlichen Zeit der 24 Stunden des Tages wurde mit einem MET bewertet.

Die Teilnehmer waren aufgefordert, den ausgefüllten Fragebogen zusammen mit dem Ernährungsprotokoll per Post in einem Freiumschlag an das IFAT zu senden.

3.3 Vitamin D-Präparat

Als Präparat wurde Vigantol[®]-Öl mit dem Wirkstoff Cholecalciferol der Firma Merck KgaA, Darmstadt, eingesetzt. Als Placebo diente ein ebenfalls von der Firma Merck zur Verfügung gestelltes Cholecalciferol-freies Migliol-Öl. Das Placebo-Öl wurde in den gleichen zehn ml fassenden Fläschchen abgefüllt wie das Vigantol[®]-Öl und mit Originaletiketten versehen. Die Originaletiketten der Fläschchen wurden mit einem studien-spezifischen Aufdruck überklebt, der mit dem Studienkürzel, der Probandennummer und mit einer weiteren Nummer in Klammern (von 1-7) versehen war, da jeder Proband im Studienverlauf sieben Fläschchen erhielt. Jeden Tag sollten fünf Tropfen des Öls (circa 83 µg Cholecalciferol) eingenommen werden. In der ersten Jahreshälfte wurde die Compliance hinsichtlich der Einnahme des Prüfpräparats in den wöchentlichen Gesprächen erfragt und dokumentiert. Bei den Untersuchungsterminen wurde außerdem die Anzahl der geleerten Fläschchen überprüft. Durch die Analyse der 25(OH)D-Plasmaspiegel wurde abschließend die Compliance beurteilt.

Zu Studienbeginn wurden die Probanden ausführlich in die Art und Weise der Einnahme des Präparats eingewiesen. Sie erhielten außerdem ein dazugehöriges Merkblatt (siehe Anhang). Auf folgende Punkte wurde bei der Vermittlung besonderen Wert gelegt:

- Die Einnahme sollte einmal täglich erfolgen.
- Die Einnahme sollte während einer fetthaltigen Mahlzeit erfolgen.
- Auf eine ausreichende alimentäre Calciumzufuhr sollte geachtet werden.
- Während der Studienzeit durften keine zusätzlichen Vitamin D- und Calcium-Präparate eingenommen werden.

3.4 Ethikkommission

Der Studienplan wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum, Sitz Bad Oeynhausen, begutachtet und erhielt ein positives Votum. Die Probanden wurden vor Studienbeginn über die Zielsetzung, Studiendurchführung und eventuelle Risiken informiert. Die Freiwilligkeit ihrer Teilnahme wurde sicherge-

stellt. Jeder Studienteilnehmer gab sein schriftliches Einverständnis zur Aufzeichnung seiner im Verlauf der Studie ermittelten Daten und deren Nutzung zur Studiauswertung. Alle Probanden bestätigten außerdem, darüber aufgeklärt worden zu sein, die Untersuchung jederzeit ohne Angabe von Gründen beenden zu können (siehe Anhang).

3.5 Zielparameter

Folgende biochemische Marker, anthropometrische Daten und weitere Größen galten in der hier vorgestellten Untersuchung als Zielparameter:

- Körpergewicht
- Fettmasse
- 25(OH)D und Calcitriol
- PTH
- Calcium
- TNF- α und IL-6
- Triglyceride, LDL-C und HDL-C
- Glukose
- Blutdruck

3.6 Analytische Methoden

Ein Teil der biochemischen Parameter wurde im Routinebetrieb des Labors des HDZ NRW mittels automatisierter Analyseverfahren bestimmt. Der andere Teil wurde manuell mit entsprechenden Test-Kits im Studienlabor des HDZ NRW analysiert. Die Bestimmungen erfolgten je nach Testsatz-Bedingungen entweder im Serum oder EDTA-Plasma.

Calcium

Der quantitative Nachweis von Calcium erfolgte im Serum mittels fotometrischer Messung eines Calciumfarbkomplexes im Analyseautomaten Architect[®]Ci8200 (Abbott, Wiesbaden). Dabei lag folgendes Testprinzip zu Grunde: Der Farbstoff Arenazo III reagiert in saurer Lösung mit Calcium unter Bildung eines blauvioletten Komplexes. Die Extinktion wird bei 660 nm gemessen. Die Farbintensität ist proportional zur Calcium-

konzentration der Probe. Tabelle 3.1 zeigt die Ergebnisse der Präzisionsstudien zu diesem Test.

Tabelle 3.1 Präzision und Reproduzierbarkeit des Calciumtests

Kontrolle	MW (mg/dl)	innerhalb einer Messreihe		zwischen den Messreihen		Von Tag zu Tag		Gesamt	
		s	VK (%)	s	VK (%)	s	VK (%)	s	VK (%)
Konzentration 1									
Gerät 1 (n=80)	8,8	0,05	0,6	0,05	0,6	0,08	1,0	0,11	1,3
Gerät 2 (n=80)	8,7	0,06	0,7	0,00	0,0	0,14	1,6	0,15	1,7
Gerät 3 (n=80)	8,7	0,05	0,6	0,04	0,4	0,13	1,5	0,15	1,7
Konzentration 2									
Gerät 1 (n=80)	12,3	0,09	0,7	0,05	0,4	0,10	0,8	0,14	1,1
Gerät 2 (n=80)	12,2	0,06	0,5	0,03	0,3	0,12	1,0	0,13	1,1
Gerät 3 (n=80)	12,2	0,07	0,6	0,03	0,3	0,12	1,0	0,15	1,2

MW: Mittelwert; s: gepoolte Standardabweichung; VK: Variationskoeffizient; Abbott, Wiesbaden

LDL-Cholesterol

Die quantitative Bestimmung von LDL-C erfolgte aus Serum im Analyseautomaten Architect® Ci8200 (Abbott, Wiesbaden) mit dem LDL direkt Assay. Bei dem Testverfahren kamen zwei Reagenzlösungen zum Einsatz: Reagenz 1 solubilisiert nur Partikel, die nicht der LDL-Klasse angehören. Das freigesetzte Cholesterin wird von der in Reagenz 1 enthaltenen Cholesterinesterase und der Cholesterinoxidase in einer Reaktion ohne Farbstoffbildung umgesetzt. Die verbleibenden LDL-Partikel werden anschließend von Reagenz 2 solubilisiert, und ein chromogener Koppler ermöglicht die Bildung eines Farbstoffes. Die Extinktion ist proportional zur Menge des LDL-C in der Probe. Die Ergebnisse der Präzisionsstudien sind in Tabelle 3.2 angegeben.

Tabelle 3.2 Präzision und Reproduzierbarkeit des LDL DIREKT-Tests

Kontrolle	innerhalb einer Messreihe			zwischen den Messreihen		
	MW (mg/dl)	s	VK (%)	MW (mg/dl)	s	VK (%)
Konzentration <130 mg/dl (n=20)	86,8	0,95	1,1	89,0	1,92	2,2
Konzentration ≥ 160 mg/dl (n=20)	175,9	2,46	1,4	178,1	3,94	2,2

MW: Mittelwert; s: gepoolte Standardabweichung; VK: Variationskoeffizient; Abbott, Wiesbaden

HDL-Cholesterol

Die Konzentration an HDL-C im Serum wurde ebenfalls im Analyseautomaten Architect®Ci8200 (Abbott, Wiesbaden) mit dem ULTRA HDL Assay analysiert. Das Testprinzip lief analog zu dem zuvor beschriebenen LDL-Direkt Assay ab. Zunächst werden durch Reagenz 1 nur Partikel solubilisiert, die nicht der HDL-Klasse angehören, und das freigesetzte Cholesterin reagiert mit den in Reagenz 1 enthaltenen Enzymen zu einem farblosen Produkt. Die verbleibenden HDL-Partikel werden von Reagenz 2 solubilisiert, und ein chromogener Koppler ermöglicht die Bildung eines Farbstoffes, der fotometrisch gemessen wird. Die Extinktion ist proportional zur Menge des HDL-C in der Probe. Tabelle 3.3 stellt die Ergebnisse der Präzisionsstudien zu diesem Test dar.

Tabelle 3.3 Präzision und Reproduzierbarkeit des ULTRA HDL-Tests

Kontrolle	MW (mg/dl)	innerhalb einer Messreihe		zwischen den Messreihen		von Tag zu Tag		Gesamt	
		SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)
Konzentration 1 (n=80)	20,9	0,36	1,7	0,23	1,1	1,07	5,1	1,15	5,5
Konzentration 2 (n=80)	78,9	0,76	1,0	0,36	0,5	0,73	0,9	1,11	1,4

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; VK: Variationskoeffizient; Abbott, Wiesbaden

Triglyzeride

Der quantitative Nachweis von Triglyceriden erfolgte ebenfalls im Analyseautomaten Architect®Ci8200 (Abbott, Wiesbaden) aus Serum. Bei dem Testverfahren werden unter Einwirkung der Lipoproteinlipase Triglyceride in freie Fettsäuren und Glycerol hydrolysiert. Mit Hilfe der Glycerolkinase wird Glycerol mit Adenosintriphosphat (ATP) zu Glycerol-3-Phosphat phosphoryliert. Glycerol-3-Phosphat wiederum wird durch die Glycerolphosphatoxidase unter Bildung von Wasserstoffperoxid (H₂O₂) zu Dihydroxyacetonphosphat oxidiert. Mit 4-Aminoantipyrin und 4-Chlorophenol reagiert H₂O₂ unter Einwirkung der Peroxidase zu einem roten Komplex. Dieser Farbkomplex wird fotometrisch gemessen. Die Extinktion ist proportional zur Triglyceridkonzentration der Probe. Die Ergebnisse der Präzisionsstudien zu diesem Test sind in Tabelle 3.4 abgebildet.

Tabelle 3.4 Präzision und Reproduzierbarkeit der Triglyceridtestung

Kontrolle	MW (mg/dl)	innerhalb einer Messreihe		zwischen den Messreihen		Von Tag zu Tag		Gesamt	
		SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)
Konzentration 1									
Gerät 1 (n=80)	210	1,4	0,7	0,21	0,1	2,67	1,3	3,02	1,4
Gerät 2 (n=80)	209,4	1,42	0,7	0,75	0,4	3,25	1,6	3,63	1,7
Gerät 3 (n=80)	210,4	1,01	0,5	1,50	0,7	2,47	1,2	3,06	1,5
Konzentration 2									
Gerät 1 (n=80)	100,0	0,80	0,8	0,64	0,6	1,67	1,7	1,96	1,4
Gerät 2 (n=80)	98,9	0,72	0,7	0,49	0,5	1,24	1,3	1,51	1,7
Gerät 3 (n=80)	99,8	0,50	0,5	0,49	0,5	1,63	1,6	1,78	1,5

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; VK: Variationskoeffizient; Abbott, Wiesbaden

Glukose

Auch die Glukosekonzentrationen wurden im Serum im Analyseautomaten Architect® Ci8200 (Abbott, Wiesbaden) analysiert. Dabei lag folgendes Testprinzip zu Grunde: Glukose wird in Anwesenheit von ATP und Magnesiumionen durch die Hexokinase phosphoryliert, wobei Glucose-6-Phosphat und Adenosindiphosphat (ADP) entstehen. Durch die Glucose-6-Phosphatdehydrogenase erfolgt die spezifische Oxidation von Glucose-6-Phosphat zu 6-Phosphoglukonat bei gleichzeitiger Reduktion von Nikotin säureamidadenindinukleotidphosphat (NADP) zu reduziertem NADP (NADPH). Pro μmol umgesetzter Glukose wird ein μmol NADPH produziert. Das erzeugte NADPH absorbiert Licht bei 340 nm und wird fotometrisch als erhöhte Extinktion registriert. Die Ergebnisse der Präzisionsstudien zu diesem Test zeigt Tabelle 3.5.

Tabelle 3.5 Präzision und Reproduzierbarkeit der Glukosetestung

Kontrolle	MW (mg/dl)	innerhalb einer Messreihe		zwischen den Messreihen		Von Tag zu Tag		Gesamt	
		s	VK (%)	s	VK (%)	s	VK (%)	s	VK (%)
Konzentration 1									
Gerät 1 (n=80)	82,2	0,32	0,4	0,88	1,1	0,99	1,2	1,36	1,7
Gerät 2 (n=80)	81,4	0,51	0,6	0,69	0,9	1,07	1,3	1,37	1,7
Gerät 3 (n=80)	80,5	0,59	0,7	0,62	0,8	0,86	1,1	1,21	1,5
Konzentration 2									
Gerät 1 (n=80)	279,3	1,30	0,5	2,01	0,7	2,49	0,9	3,45	1,2
Gerät 2 (n=80)	277,1	1,32	0,5	0,93	0,3	2,75	1,0	3,19	1,2
Gerät 3 (n=80)	275,2	1,09	0,4	1,77	0,6	1,49	0,5	2,56	0,9

MW: Mittelwert; s: gepoolte Standardabweichung; VK: Variationskoeffizient; Abbott, Wiesbaden

Glykosyliertes Hämoglobin

Die Bestimmung der HbA_{1c}-Konzentrationen erfolgte aus EDTA-Plasma im Analyseautomaten HA-8160 (Menarini Diagnostics, Berlin) mittels Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) und anschließender fotometrischer Messung bei 415 und 500 nm. Bei dem Verfahren werden von Menarini Diagnostics zur Methodvalidierung ein Variationskoeffizient von 1,35 Prozent und eine Standardabweichung von 0,07 angegeben.

C-reaktives Protein

Die Serumkonzentrationen an CRP wurden mittels des CRP Vario[®] Tests im Analyseautomaten Architect[®] Ci8200 (Abbott, Wiesbaden) gemessen. Bei diesem Test handelt es sich um einen Latex-Immunoassay. Er basiert auf einer Antigen-Antikörper-Agglutinationsreaktion zwischen dem in der Probe vorhandenen CRP und dem Anti-CRP-Antikörper, der auf Latexpartikeln adsorbiert ist. Die Agglutination wird als Extinktion bei 572 nm gemessen, deren Intensität proportional zur Menge an CRP in der Probe ist. Die Ergebnisse der Präzisionsstudien zu diesem Test sind in der folgenden Tabelle abgebildet. (Tabelle 3.6).

Tabelle 3.6 Präzision und Reproduzierbarkeit des CRP Vario® Tests

Kontrolle	MW (mg/dl)	innerhalb einer Messreihe		zwischen den Messreihen		Gesamt	
		s	VK (%)	s	VK (%)	s	VK (%)
Konzentration 1	0,50	0,005	1,02	0,004	0,70	0,006	1,25
Konzentration 2	1,81	0,006	0,32	0,008	0,42	0,009	0,49
Konzentration 3	7,04	0,026	0,38	0,027	0,38	0,035	0,50

MW: Mittelwert; s: gepoolte Standardabweichung; VK: Variationskoeffizient; Abbott, Wiesbaden

Parathormon

Die quantitative Bestimmung von intaktem PTH (iPTH) im Serum erfolgte im Analyseautomaten IMMULITE® 2000 System (Siemens Medical Solutions Diagnostics (DPC), Bad Nauheim) mittels Sandwich-ELISA-Testprinzip. Bei dem Testprinzip bindet im ersten Schritt das in der Probe vorhandene PTH an die am Träger gebundenen Anti-PTH-Antikörper. Nach Ablauf der Inkubationszeit werden in einem Waschschrift ungebundene Bestandteile eliminiert. Anschließend wird eine Lösung mit ebenfalls spezifisch gegen PTH gerichteten Antikörpern hinzugegeben, die mit einer alkalischen Phosphatase kovalent gebunden sind (Enzymkonjugat). PTH bildet mit dem am Träger fixierten und dem enzymmarkierten Antikörper einen Sandwich-Komplex. Nach einem weiteren Waschschrift werden alle ungebundenen Reagenzien entfernt und eine Farbentwicklungslösung hinzugegeben. Das gebundene Enzymkonjugat wandelt das farblose Chromogen in ein farbiges Produkt um. Die enzymatische Reaktion wird durch eine Stopp-Reagenz beendet. Die fotometrisch gemessene Extinktion des gebildeten Farbkomplexes ist direkt proportional zur iPTH-Konzentration in der Probe. Die Präzision des Tests wird vom Hersteller folgendermaßen angegeben (Tabelle 3.7, Tabelle 3.8):

Tabelle 3.7 Präzision des Parathormontests innerhalb einer Testreihe

Konzentration	MW (pg/ml)	SD	VK (%)
1	72	4,1	5,7
2	258	11,0	4,3
3	662	28,0	4,2

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; VK: Variationskoeffizient

Tabelle 3.8 Präzision des Parathormontests zwischen den Testreihen

Konzentration	MW (pg/ml)	SD	VK (%)
1	54	3,4	6,3
2	387	34	8,8

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; VK: Variationskoeffizient

Tumor Nekrose Faktor- α

Die quantitative Bestimmung von TNF- α aus EDTA-Plasma erfolgte im Analyseautomaten IMMULITE[®] System (DPC, Bad Nauheim) mittels Sandwich-ELISA-Testprinzip. Dabei bindet im ersten Schritt das in der Probe vorhandene TNF- α an Anti-TNF- α -Antikörper, die wiederum an einer Kugel gebunden sind. Nach Ablauf der Inkubationszeit werden in einem Waschschrift ungebundene Bestandteile eliminiert. Anschließend wird eine Lösung mit ebenfalls spezifisch gegen TNF- α gerichteten Antikörpern hinzugegeben, die mit einer alkalischen Phosphatase kovalent gebunden sind (Enzymkonjugat). TNF- α bildet mit dem am Träger fixierten und dem enzymmarkierten Antikörper einen Sandwich-Komplex. Nach einem weiteren Waschschrift werden alle ungebundenen Reagenzien entfernt und eine Farbentwicklungslösung wird hinzugegeben. Das gebundene Enzymkonjugat wandelt das farblose Chromogen in ein farbiges Produkt (orange) um. Die enzymatische Reaktion wird durch eine Stopp-Reagenz beendet. Die fotometrisch gemessene Extinktion des gebildeten Farbkomplexes ist direkt proportional zur TNF- α -Konzentration in der Probe. Alle TNF- α -Konzentrationen, die unter der detektierbaren Grenze von vier pg/ml lagen, gingen mit dem Wert vier pg/ml in die Auswertung ein. Tabelle 3.9 und Tabelle 3.10 zeigen die vom Hersteller beschriebene Präzision des Tests.

Tabelle 3.9 Präzision des TNF- α -Tests innerhalb einer Testreihe

Konzentration	MW (pg/ml)	SD	VK (%)
1	34	1,2	3,5
2	327	8,6	2,6
3	800	29	3,6

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; VK: Variationskoeffizient

Tabelle 3.10 Präzision des TNF- α -Tests zwischen den Testreihen

Konzentration	MW (pg/ml)	SD	VK (%)
1	17	1,1	6,5
2	33	1,9	5,8
3	66	3,5	5,3
4	160	8,4	5,3
5	322	13,0	4,0
6	788	35,0	4,4

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; VK: Variationskoeffizient

Interleukin-6

Konzentrationen an hs IL-6 wurden mit dem BiotrakTM ELISA System (GE Healthcare, GB) aus Serum bestimmt. Der Test beruhte auf dem Sandwich-Prinzip. Bei diesem werden die Proben in die mit Anti-IL-6-Antikörpern beschichtete Wells pipettiert. In einer zweistündigen Inkubation bindet in der Probe vorhandenes IL-6 an den Antikörper. Nachdem alle ungebundenen Komponenten durch einen Waschschrift entfernt werden, wird ein zweiter, an Biotin konjugierter Anti-IL-6-Antikörper hinzugefügt, der in einer weiteren Inkubation mit den bereits gebundenen Komponenten einen Sandwich-Komplex bildet. Nach einem erneuten Waschschrift wird eine Enzymlösung (Meerrettich-Peroxidase) hinzugegeben, die an den Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex bindet. Nach einem dritten Waschschrift, in dem erneut ungebundene Komponenten entfernt werden, wird eine Substrat-Lösung zugefügt, die mit Hilfe des gebundenen Enzyms zu einem farbigen Produkt reagiert. Nach 30 Minuten beendet eine Stopp-Lösung (Schwefelsäure) die Farbreaktion. Die optische Dichte wird bei 450 nm gemessen, wobei die entstandene Farbtintensität proportional zur hs IL-6-Konzentration der Probe ist. Die Präzision des Tests wird von GE Healthcare mit einem Variationskoeffizienten kleiner 10 Prozent angegeben.

Proinsulin

Die Proinsulinbestimmung erfolgte ebenfalls mittels eines Sandwich-ELISA (IBL, Hamburg) aus Serumproben. Bei diesem Verfahren sind die verwendeten Mikrotiter Wells mit einem monoklonalen Antikörper beschichtet, der gegen eine definierte Antigen-Bindungsstelle auf dem Proinsulinmolekül gerichtet ist. Standards und Proben werden in die beschichteten Wells gegeben. Nach Ablauf der ersten Inkubation wird nicht

gebundenes Probenmaterial durch Waschen entfernt. Anschließend wird das Enzymkonjugat, ein mit Meerrettich-Peroxidase konjugierter Anti-Proinsulin-Antikörper, in die Wells pipettiert. In einer einstündigen Inkubation bildet sich ein Immuno-Enzym-Sandwich-Komplex. Das nicht gebundene Konjugat wird durch einen Waschschrift entfernt. Anschließend wird die Substratlösung (Tetramethylbenzidin) zugegeben und die Farbentwicklung nach einer definierten Zeit durch Schwefelsäure gestoppt. Die Extinktion wird bei 450 nm gemessen. Die Farbintensität verhält sich proportional zu der Proinsulinkonzentration der Probe. Die Präzision des Tests ist in Tabelle 3.11 abgebildet.

Tabelle 3.11 Präzision des ELISA zur Proinsulinbestimmung

		innerhalb einer Messreihe			zwischen den Messreihen		
Serum	n	MW (pmol/L)	SD	VK (%)	MW (pmol/L)	SD	VK (%)
1	10	6,97	0,30	4,3	7,32	0,50	6,8
2	10	27,2	0,79	2,9	29,6	1,62	5,5
3	10	60,3	4,44	7,4	64,7	3,58	5,5

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; VK: Variationskoeffizient

25-Hydroxyvitamin D

Die quantitative Bestimmung von 25(OH)D erfolgte im Serum mittels eines kompetitiven Radioimmunoassay-Verfahrens (DiaSorin, Stillwater, USA). Bei diesem Testprinzip werden in einem ersten Schritt 25(OH)D und andere hydroxylierte Metabolite mit Azetonitril extrahiert. Anschließend werden als Tracer ein jodiertes (¹²⁵I) Analogon zu 25(OH)D und ein 25(OH)D-spezifischer Antikörper (25(OH)D-Ziegenantiserum) hinzugegeben. In der 90-minütigen Inkubation konkurrieren das in der Probe enthaltene und das radioaktiv markierte Antigen um die Bindungsstellen an den Antikörpern. Bei hohem Antigengehalt der Probe wird wenig markiertes Antigen an den vorhandenen Antikörper gebunden und umgekehrt. Anschließend wird mit einem präzipitierenden Antikörperkomplex (Esel-Antiziegen-Serum) in einer weiteren Inkubation eine Phasentrennung bewirkt. Danach wird, um nichtspezifische Bindungen zu reduzieren, ein NSB/Zusatzpuffer hinzugefügt. Nach einer Zentrifugation wird die radioaktive Abstrahlung der Antigen-Antikörper-Komplexe in einem Gammazähler gemessen. Die gemessene Radioaktivität ist zur 25(OH)D-Konzentration der Probe umgekehrt proportional. Der Hersteller gibt die Assay-Präzision folgendermaßen an (

Tabelle 3.12):

Tabelle 3.12 Präzision der 25(OH)D-Bestimmung

Kontrolle	MW (nmol/l)	Intra-Assay-Präzision (VK (%))	Gesamtpräzision (VK (%))
1	21,5	11,7	9,4
2	56,8	10,5	8,2
3	82,5	8,6	9,1
4	122,5	12,5	11,0

MW: Mittelwert; VK: Variationskoeffizient

Calcitriol

Die Bestimmung von Calcitriol erfolgte aus EDTA-Plasma. Der Test basiert auf dem Prinzip eines kompetitiven Enzymimmunoassys (Immundiagnostik AG, Bensheim). Zu Beginn wird in der Probe vorhandenes Calcitriol durch zwei Reinigungsschritte mittels einer Chromabond-Säule und Silicia-Kartuschen extrahiert und von anderen Vitamin D-Metaboliten getrennt. Nach dieser Extraktion des Calcitriols findet eine Vorinkubation der in Ethanol gelösten Probe mit einem Detektionsantikörper statt. Das Vorinkubat wird anschließend in die Vertiefungen einer zuvor mit 1,25(OH)₂D beschichteten Mikrotiterplatte pipettiert. Das 1,25(OH)₂D aus der Probe kompetitiert mit dem auf der Platte gebundenen 1,25(OH)₂D um die spezifische Bindung am Detektionsantikörper. Bei steigender Analytkonzentration in der Probe werden weniger Antikörper über das an der Platte immobilisierte 1,25(OH)₂D gebunden. Nach einem Waschschrift, in dem ungebundene Verbindungen entfernt werden, wird das Konjugat (ein Peroxidase markierter Anti-Maus-Antikörper) zugegeben. Es bildet sich folgender Komplex an der Wand der Mikrotiterplatte: 1,25(OH)₂D-Detektionsantikörper-Peroxidase-Konjugat. Als Peroxidasesubstrat wird Tetramethylbenzidin (TMB) eingesetzt. Die Enzymreaktion wird durch Zugabe von Säure gestoppt, wobei ein Farbumschlag von blau nach gelb erfolgt. Die entstandene chromogene Verbindung wird bei 450 nm fotometrisch gemessen. Die Intensität der Farbe ist zum Calcitriolgehalt der Probe umgekehrt proportional. Bezüglich der Präzision gibt Immunodiagnostik folgende Variationskoeffizienten an (Tabelle 3.13):

Tabelle 3.13 Variationskoeffizienten der Calcitriolbestimmung

	MW (pmol/l)	VK (%)
innerhalb einer Messreihe (n=20)	101,4	9,0
zwischen den Messreihen (n=20)	143,8	6,7

MW: Mittelwert; VK: Variationskoeffizient

3.7 Auswertung und Statistik

Die Auswertung der anthropometrischen Daten erfolgte zu Beginn sowie nach sechs und zwölf Monaten. Die biochemischen Parameter wurden aufgrund der saisonalen Schwankungen des Vitamin D-Status lediglich zu Beginn und nach zwölf Monaten untersucht. Die statistische Auswertung erfolgte gemäß der Per-Protokoll (PP)-Methode, nach der ausschließlich die Ergebnisse derjenigen Probanden berücksichtigt wurden, die das Studienprotokoll nach Vorgabe einhielten.

Nominalskalierte Variablen wurden in Form von Prozentsätzen und intervallskalierte Daten als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. Um bei einer Standardabweichung von 3,5 kg einen Gewichtsunterschied von 1,3 kg zwischen der Vitamin D- und Placebogruppe am Ende der Studie zu erkennen, war bei Einschluss von 200 Personen in die Studie eine ausreichende statistische Power ($\alpha = 0,05$; $\beta = 0,80$) gegeben. Intervallskalierte Variablen, die geprüft mit dem Kolmogorow-Smirnov-Test als nicht normalverteilt galten (systolischer und diastolischer Blutdruck, Glukose, Triglyceride, HbA_{1c}, Proinsulin, HDL-C, PTH, CRP, IL-6, TNF- α , 25(OH)D und Calcitriol), wurden vor der jeweiligen Datenanalyse logarithmisch transformiert. Dies führte zu einer annähernden Normalverteilung der Daten. Zur Testung auf Unterschiede zwischen der Vitamin D- und Placebogruppe zu Maßnahmenbeginn fand für intervallskalierte Daten der ungepaarte T-Test und für nominalskalierte der Chi-Quadrat-Test Anwendung. Um Zeiteffekte und Zeit x Behandlungseffekte (Vitamin D oder Placebo) zu erfassen, wurde eine zwei-faktorielle Varianzanalyse durchgeführt. Zudem wurden mittels einer zwei-faktoriellen Kovarianzanalyse Unterschiede zwischen der Vitamin D- und Placebogruppe bezüglich der Veränderung der abhängigen Variablen ermittelt. Dabei wurden die Parameter Gewicht, Körperfettmasse, Taillenumfang und Geschlecht als Kovariate eingesetzt. P-Werte $\leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen. Die Auswertung erfolgte unter Verwendung des Programms SPSS, Version 14.0 (Chicago, IL, USA).

4 ERGEBNISSE

Von insgesamt 298 an der Studie Interessierten lehnten in einem ersten Telefonscreening 76 Personen nach genauer Beschreibung der Studie die Teilnahme ab; weitere 16 Personen erfüllten die Ein- und Ausschlusskriterien nicht. Sechs Personen mussten bei der Eingangsuntersuchung ausgeschlossen werden, da die Kriterien nicht erfüllt waren. Insgesamt wurden 200 Personen in die Studie aufgenommen (Abbildung 4.1). Durch die Randomisierung wurden zu Studienbeginn jeweils 100 Personen der Vitamin D- und Placebogruppe zugeordnet. Im ersten Studienhalbjahr stiegen 16 Teilnehmer, im zweiten 19 vorzeitig aus der Studie aus. Zu acht Personen konnte kein Kontakt mehr hergestellt werden, sechs Teilnehmer gaben private und drei Probanden berufliche Gründe als Ausstiegsargument an. Sechs Weitere beendeten die Studie vorzeitig wegen Ausbleiben des Gewichtsabnahmeerfolgs und zwei aufgrund der vorgegebenen Ernährungsweise. Je ein Proband gab als Begründung die ausschließliche telefonische Betreuung beziehungsweise das Erreichen des Zielgewichts an. Je ein Teilnehmer der Vitamin D- und Placebogruppe schied aufgrund einer Erkrankung (Guillain-Barré Syndrom bzw. Tumorerkrankung mit der Notwendigkeit einer Chemotherapie) aus. Drei Teilnehmerinnen (zwei der Vitamin D- und eine der Placebogruppe) wurden schwanger. Die Anzahl der Aussteiger unterschied sich nicht zwischen den Gruppen ($p > 0,05$).

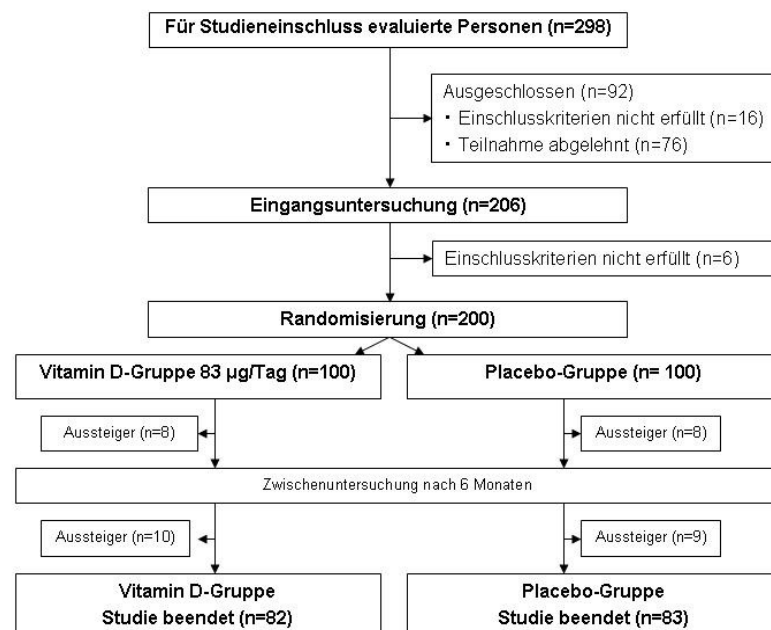


Abbildung 4.1 Fließdiagramm der Studienteilnehmer

Die Charakteristika der 165 Teilnehmer, die die Studie abschlossen (82,5 Prozent), unterschieden sich nicht zwischen der Vitamin D- und Placebogruppe (Tabelle 4.1). Zu Studienbeginn nahmen ein Drittel der Teilnehmer Antihypertensiva, circa fünf Prozent Lipidsenker und zwei Prozent orale Antidiabetika ein. Die Medikation änderte sich im Studienverlauf nicht (Daten nicht angezeigt).

Tabelle 4.1 Charakteristika der Teilnehmer zu Studienbeginn

Variable ¹	Vitamin D-Gruppe (n=82)	Placebo-Gruppe (n=83)	p-Wert ²
Alter (Jahre)	47 ± 10	49 ± 10	0,383
Männer (%)	37,8	27,7	0,168
Raucher (%)	34,1	48,2	0,068
Medikation			
Antihypertensiva (%)	30,5	27,7	0,695
Lipidsenker (%)	3,6	7,2	0,314
Antidiabetika (%)	0	2,4	0,159

¹Angaben als Mittelwerte ± Standardabweichung oder als Prozentsatz; Vitamin D-Gruppe mit 83 µg/d;

²ungepaarter T-Test bzw. Chi-Quadrat-Test

Bezüglich der anthropometrischen Daten und biochemischen Parameter waren die Teilnehmer der Vitamin D- und Placebogruppe zu Studienbeginn vergleichbar (Tabelle 4.4, Tabelle 4.5), mit Ausnahme des Körpergewichts. Zu Studienbeginn ergaben sich zudem keine Unterschiede in der Energie- und Makronährstoffaufnahme sowie in der alimentären Calcium- und Vitamin D-Zufuhr zwischen der Vitamin D- und Placebogruppe (Tabelle 4.2, Tabelle 4.3). Die Calcium- und Vitamin D-Aufnahme sank im Studienverlauf nicht ab, während sich die Energie- und Makronährstoffaufnahme in beiden Gruppen in jeweils derselben Größenordnung reduzierte und sich der Energieumsatz erhöhte (Tabelle 4.3). Parallel dazu traten in der Vitamin D- und Placebogruppe während der Studie signifikante Zeiteffekte in den Parametern Körpergewicht, Fettmasse, BMI, Taillenumfang und Blutdruck auf (Tabelle 4.4). Es ergaben sich jedoch keine Gruppenunterschiede im Verlauf (Tabelle 4.4): Innerhalb des ersten Studienhalbjahres reduzierte sich das Körpergewicht zunächst in beiden Gruppen um im Mittel 7,7 kg, stieg im zweiten Halbjahr jedoch erneut leicht an, so dass die Teilnehmer der Vitamin D-Gruppe nach zwölf Monaten eine mittlere Gewichtsreduktion von 5,7 kg erzielten, und die der

Placebogruppe eine von 6,5 kg. Diese bestand in beiden Gruppen überwiegend aus einem Verlust an Fettmasse (durchschnittlich 75 %). In Übereinstimmung mit dem Gewichtsverlauf fielen im ersten Halbjahr der systolische und der diastolische Blutdruck sowie der Taillenumfang und der BMI zunächst ab, erhöhten sich jedoch erneut leicht im zweiten Halbjahr (Tabelle 4.4).

Signifikante Zeiteffekte zwischen Studienbeginn und dem Termin nach zwölf Monaten wurden für die calcitropen Hormone, die Parameter des Glukosemetabolismus, die Lipidparameter sowie die pro-inflammatorischen Zytokine beobachtet (Tabelle 4.5). Für 25(OH)D, Calcitriol, PTH, Triglyceride, LDL-C und TNF- α wurden darüber hinaus Zeit x Behandlungseffekte festgestellt: Die mittlere 25(OH)D-Konzentration stieg um 55,5 nmol/l in der Vitamin D- und um 11,8 nmol/l in der Placebogruppe. Der Prozentsatz der Probanden mit 25(OH)D-Spiegeln niedriger als 25 nmol/l, 50 nmol/l bzw. 75 nmol/l sank in der Vitamin D-Gruppe von 59 %, 90 % bzw. 98 % zu Studienbeginn auf 8 %, 20 % bzw. 54 % nach zwölf Monaten. In der Placebogruppe ergaben sich entsprechende Werte von 66 %, 83 % bzw. 96 % zu Studienbeginn und 41 %, 77 % bzw. 93 % nach zwölf Monaten. Ein Teilnehmer der Placebogruppe und drei der Vitamin D-Gruppe wiesen 25(OH)D-Konzentrationen > 250 nmol/l nach zwölf Monaten auf (300 nmol/l, 263 nmol/l, 295 nmol/l und 348 nmol/l). Alle vier Probanden hatten jedoch normale Serum-Calciumspiegel (< 2,7 mmol/l). Die mittleren Calcitriolkonzentrationen erhöhten sich in der Vitamin D-Gruppe um 46 Prozent, in der Placebogruppe lediglich um 10 Prozent. Die Kombination aus Vitamin D-Supplementation und Gewichtsreduktion ergab in der Vitamin D-Gruppe verglichen mit der Placebogruppe eine stärkere Absenkung der Serumkonzentrationen an PTH (-26,5 % vs. -18,7 %), Triglyceriden (-13,5 % vs. +3,0 %), und TNF- α (-10,2 % vs. -3,2 %) sowie einen stärkeren Anstieg des LDL-C (+5,4 % vs. -2,4 %) als der Gewichtsverlust per se. Die signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Serumkonzentrationen von 25(OH)D, Calcitriol, PTH, Triglyceriden, TNF- α und LDL-C blieben auch nach Adjustierung auf die Parameter Gewicht, Fettmasse und Taillenumfang erhalten. Darüber hinaus ergab auch die Anpassung der Geschlechterverteilung keine Veränderungen der Vitamin D-vermittelten Effekte auf die genannten Parameter (Tabelle 4.5).

Tabelle 4.2 Makronährstoffzufuhr zu Beginn sowie nach sechs und zwölf Monaten Teilnahme am Gewichtsreduktionsprogramm

Variable ¹		Vitamin D-Gruppe (n=82)	Placebo-Gruppe (n=83)	p-Wert ³		
				Zeit	Behandlung	Zeit x Behandlung
Kohlenhydratzufuhr (g/d)	Initial ²	236 ± 78	250 ± 95			
	6 Monate	179 ± 70	188 ± 77			
	12 Monate	202 ± 87	196 ± 71	< 0,0001	0,865	0,631
Fettzufuhr (g/d)	Initial ²	82 ± 29	87 ± 39			
	6 Monate	61 ± 24	63 ± 36			
	12 Monate	62 ± 26	58 ± 29	< 0,0001	0,550	0,526
Proteinzufuhr (g/d)	Initial ²	85 ± 26	86 ± 33			
	6 Monate	74 ± 21	77 ± 32			
	12 Monate	79 ± 28	75 ± 32	< 0,001	0,730	0,468
Alkoholzufuhr (g/d)	Initial ²	11 ± 14	10 ± 14			
	6 Monate	8 ± 12	8 ± 11			
	12 Monate	9 ± 11	8 ± 12	0,020	0,592	0,568

¹Angaben als Mittelwerte ± Standardabweichung; Vitamin D-Gruppe mit 83µg/d

²keine signifikanten Unterschiede zwischen der Vitamin D- und Placebogruppe zu Studienbeginn (ungepaarter T-Test)

³2-faktorielle Varianzanalyse

Tabelle 4.3 Energiezufuhr, Energieumsatz, alimentäre Vitamin D- und Calciumaufnahme zu Beginn sowie nach sechs und zwölf Monaten Teilnahme am Gewichtsreduktionsprogramm

Variable ¹		Vitamin D-Gruppe (n=82)	Placebo-Gruppe (n=83)	p-Wert ³		
				Zeit	Behandlung	Zeit x Behandlung
Energieaufnahme (kcal/d)	Initial ²	2121 ± 590	2226 ± 791			
	6 Monate	1642 ± 463	1711 ± 673			
	12 Monate	1765 ± 622	1679 ± 568	< 0,0001	0,799	0,437
Energieumsatz (kcal/kg/d)	Initial ²	32 ± 6	31 ± 5			
	6 Monate	34 ± 6	33 ± 5			
	12 Monate	34 ± 7	33 ± 5	< 0,001	0,454	0,702
Calciumzufuhr (mg/d)	Initial ²	967 ± 387	1023 ± 414			
	6 Monate	1104 ± 418	1114 ± 394			
	12 Monate	1133 ± 428	1059 ± 490	0,005	0,492	0,334
Vitamin D-Zufuhr (µg/d)	Initial ²	2,1 ± 2,1	2,0 ± 2,4			
	6 Monate	2,8 ± 4,3	2,7 ± 3,1			
	12 Monate	2,4 ± 3,9	1,9 ± 2,8	0,288	0,717	0,380

¹Angaben als Mittelwerte ± Standardabweichung; Vitamin D-Gruppe mit 83µg/d

²keine signifikanten Unterschiede zwischen der Vitamin D- und Placebogruppe zu Studienbeginn (ungepaarter T-Test)

³2-faktorielle Varianzanalyse

Tabelle 4.4 Anthropometrische Daten und Blutdruck zu Beginn sowie nach sechs und zwölf Monaten Teilnahme am Gewichtsreduktionsprogramm

Variable ¹		Vitamin D-Gruppe (n=82)	Placebo-Gruppe (n=83)	p-Wert ³		
				Zeit	Behandlung	Zeit x Behandlung
Gewicht (kg)	Initial ²	101,9 ± 16,1	96,2 ± 15,0			
	6 Monate	94,1 ± 16,0	88,6 ± 14,0			
	12 Monate	96,2 ± 17,4	89,7 ± 14,5	< 0,0001	0,015	0,191
Fettmasse (kg)	Initial ²	40,1 ± 10,2	38,5 ± 9,9			
	6 Monate	34,2 ± 10,4	32,6 ± 9,7			
	12 Monate	35,9 ± 11,2	33,5 ± 9,5	< 0,0001	0,220	0,315
BMI (kg/m ²)	Initial ²	33,7 ± 4,1	33,0 ± 4,3			
	6 Monate	31,1 ± 4,0	30,4 ± 4,5			
	12 Monate	31,8 ± 4,3	30,9 ± 4,6	< 0,0001	0,248	0,311
Taillenumfang (cm)	Initial ²	110 ± 11	108 ± 11			
	6 Monate	102 ± 11	100 ± 12			
	12 Monate	104 ± 16	100 ± 12	< 0,0001	0,126	0,369
Syst. Blutdruck (mmHg)	Initial ²	127 ± 15	128 ± 13			
	6 Monate	122 ± 12	121 ± 14			
	12 Monate	124 ± 14	125 ± 16	<0,0001	1,000	0,591
Diast. Blutdruck (mmHg)	Initial ²	86 ± 7	86 ± 8			
	6 Monate	83 ± 7	82 ± 8			
	12 Monate	83 ± 8	83 ± 9	<0,0001	0,399	0,966

¹Angaben als Mittelwerte ± Standardabweichung; Vitamin D-Gruppe mit 83µg/d; ²keine signifikanten Unterschiede zwischen der Vitamin D- und Placebogruppe zu Studienbeginn (ungepaarter T-Test), mit Ausnahme des Gewichts (p = 0,019); ³2-faktorielle Varianzanalyse

Tabelle 4.5 Biochemische kardiovaskuläre Risikomarker zu Beginn und nach zwölf Monaten Teilnahme am Gewichtsreduktionsprogramm

Parameter ¹	Vitamin D-Gruppe (n=82)		Placebo-Gruppe (n=83)		P-Wert ³		
	Monat 0 ²	Monat 12	Monat 0	Monat 12	Zeit	Behandlung	Zeit x Behandlung
25(OH)D (nmol/L)	30,0 ± 17,4	85,5 ± 57,3	30,4 ± 19,6	42,0 ± 35,0	<0,0001	<0,001	<0,001⁴
Calcitriol (pmol/L)	90,5 ± 35,2	132,1 ± 91,1	92,7 ± 42,5	102,3 ± 50,9	<0,0001	<0,001	<0,001⁴
PTH (pg/ml)	44,5 ± 30,9	32,7 ± 19,3	45,9 ± 26,9	37,4 ± 15,6	<0,0001	0,033	0,014⁴
Calcium (mmol/L)	2,4 ± 0,1	2,4 ± 0,1	2,4 ± 0,1	2,7 ± 2,2	0,013	0,193	0,663
Triglyceride (mg/dl)	125,1 ± 59,9	108,3 ± 44,2	114,8 ± 50,0	117,9 ± 65,1	0,006	0,706	<0,001⁴
LDL-C (mg/dl)	136,4 ± 35,9	143,7 ± 40,4	140,9 ± 30,3	137,5 ± 35,2	0,166	0,946	<0,001⁴
HDL-C (mg/dl)	56,6 ± 14,5	55,7 ± 13,8	58,2 ± 14,1	56,5 ± 15,3	0,003	0,406	0,333
CRP (mg/L)	0,3 ± 0,3	0,3 ± 0,4	0,4 ± 0,6	0,4 ± 0,7	<0,0001	0,995	0,481
TNF-α (pg/ml)	7,8 ± 3,2	7,0 ± 2,3	8,1 ± 3,4	7,9 ± 2,8	0,005	0,092	0,049⁴
IL-6 (pg/ml)	12,8 ± 38,5	6,5 ± 11,0	7,8 ± 12,3	6,0 ± 5,4	<0,0001	0,701	0,121
Glukose (mg/dl)	102,1 ± 14,0	98,4 ± 11,1	102,2 ± 21,2	97,3 ± 13,4	<0,0001	0,489	0,385
HbA _{1c} (%)	5,6 ± 0,4	5,4 ± 0,3	5,6 ± 0,6	5,4 ± 0,4	<0,0001	0,400	0,962
Proinsulin (pmol/L)	11,5 ± 15,0	7,0 ± 4,8	10,0 ± 10,5	5,9 ± 3,3	<0,0001	0,119	0,746

¹Angaben als Mittelwerte ± Standardabweichung; Vitamin D-Gruppe mit 83µg/d;

²keine signifikanten Unterschiede zwischen der Vitamin D- und Placebogruppe zu Studienbeginn (ungepaarter T-Test)

³2-faktorielle Varianzanalyse

⁴Gruppenunterschiede blieben nach Adjustierung auf das Gewicht, die Fettmasse, den Taillenumfang und das Geschlecht weiterhin signifikant (p < 0,05)

5 DISKUSSION

Die Ergebnisse der in dieser Arbeit beschriebenen randomisierten, placebokontrollierten Studie zeigen, dass eine tägliche Substitution mit 83 µg Vitamin D (Cholecalciferol) einige traditionelle und nicht-traditionelle kardiovaskuläre Risikoparameter, wie Triglyceride, 25(OH)D, Calcitriol und PTH günstig beeinflusst, jedoch keinen Effekt auf den Gewichtsverlauf bei Übergewichtigen und Adipösen ausübt. Die günstigen biochemischen Effekte waren unabhängig von der Abnahme an Gewicht, Fettmasse und Fettmasse im abdominellen Bereich sowie Geschlecht. Jedoch erhöhte die Vitamin D-Supplementation zugleich die Konzentration an LDL-C.

Das Ergebnis der Vitamin D-vermittelten Abnahme der Serumtriglyceride stützt die Resultate früherer nicht-randomisierter Untersuchungen der dritten amerikanischen NHANES-Studie [4]. In dieser Untersuchung war die adjustierte Prävalenz für hohe Serumtriglyceridspiegel in der ersten Quartile der 25(OH)D-Konzentrationen (< 52 nmol/l) signifikant höher als die in der vierten (> 92 nmol/l). Die vorliegenden Ergebnisse stimmen ebenfalls mit denen einer randomisierten, placebokontrollierten Studie von Major et al. [156] überein, in der übergewichtige und adipöse Teilnehmer täglich mit 1200 mg Calcium und zehn µg Vitamin D über einen Zeitraum von 15 Wochen supplementiert wurden. In der Behandlungsgruppe fielen die Triglyceridkonzentrationen um zehn Prozent, während sie in der Placebogruppe um acht Prozent stiegen. Die erhöhte Calciumaufnahme könnte durch Beeinflussung des hepatozellulären Calciums die Triglyceridbildung und/oder die Triglyceridsekretion der Leber verringert haben, was zur Reduktion der Serumtriglyceridspiegel führt [174]. Da Vitamin D die intestinale Calciumabsorption und somit die absolute Menge an absorbiertem Calcium erhöht, kann die in der vorliegenden Studie beobachtete Vitamin D-vermittelte Abnahme der Triglyceridkonzentrationen mit dem oben genannten Effekt, der bei oral erhöhter Calciumzufuhr beobachtet wurde, erklärt werden.

Eine andere/weitere Erklärung für die Vitamin D-vermittelte Reduktion der Triglyceridkonzentrationen ist die ebenfalls beobachtete Vitamin D-bedingte Erniedrigung der PTH-Konzentrationen. So gehen erhöhte PTH-Spiegel mit einer Erniedrigung der post-Heparin-lipolytischen Aktivität im Plasma einher [175]. Demnach kann aus der in der

vorliegenden Studie beobachteten Reduktion der Serum-PTH-Konzentrationen ein erniedrigter Triglyceridspiegel aufgrund eines erhöhten peripheren Lipoproteineinbaus resultieren.

Die vorliegende Studie veranschaulicht, dass die PTH-Konzentration in der Vitamin D-Gruppe stärker sank als in der Kontrollgruppe. Dies ist mit der signifikanten Erhöhung der 25(OH)D-Konzentrationen in der Vitamin D-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe zu erklären, da das Ergebnis mit der Tatsache übereinstimmt, dass PTH mit steigenden 25(OH)D-Konzentrationen sinkt [176]. Neueren Erkenntnissen entsprechend kann PTH als ein nicht-traditioneller kardiovaskulärer Risikomarker angesehen werden. So zeigte die kürzlich publizierte „Uppsala Longitudinal Study of Adult Men“, dass PTH-Spiegel größer 50 pg/ml mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Mortalität einhergehen verglichen mit Werten ≤ 50 pg/ml [12]. Die Tromso-Studie kam zu dem Ergebnis, dass bereits bei leicht erhöhten PTH-Konzentrationen von größer 33 pg/ml bei Männern und größer 31 pg/ml bei Frauen ein höheres KHK-Risiko vorliegt als bei Werten unter 19 pg/ml bzw. unter 17 pg/ml [177]. Demnach befindet sich die Mehrzahl der übergewichtigen Studienteilnehmer nach der Vitamin D-Supplementation und der darauf folgenden Reduktion der PTH-Konzentration in einem Bereich, der mit einem niedrigeren kardiovaskulären Risiko assoziiert ist, als vor der Maßnahme (Tabelle 4.5).

Neuste Studien verdeutlichen, dass auch 25(OH)D als ein unabhängiger Risikomarker für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bewertet werden kann. Verglichen mit 25(OH)D-Konzentrationen größer 71-75 nmol/l sind Spiegel kleiner 33-37 nmol/l mit einem höheren Risiko für Herzinfarkt, kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität assoziiert [5, 6]. Um auch bei geringer UVB-Exposition 25(OH)D-Spiegel größer 75 nmol/l zu gewährleisten, wird aktuell eine tägliche Zufuhrmenge von 40-125 µg Vitamin D als erforderlich angesehen [125, 127, 128, 178]. In der vorliegenden Studie führte die tägliche Supplementation von 83 µg Vitamin D jedoch lediglich bei 46 Prozent der Personen der Verumgruppe zu Serum-25(OH)D-Konzentrationen größer 75 nmol/l. Die 25(OH)D-Konzentration lag zu Studienbeginn im Mittel bei 30 nmol/l. Um 25(OH)D-Spiegel größer 75 nmol/l bei der Mehrzahl der übergewichtigen Teilnehmer zu erzielen, müssten sie demnach eine noch größere Menge als 83 µg Vitamin D pro Tag aufnehmen. Aloia et al. [126] zeigten kürzlich, dass eine tägliche Aufnahme von

115 µg Vitamin D bei der Mehrzahl übergewichtiger Probanden mit mittleren Baseline-25(OH)D-Konzentrationen von 35-42 nmol/l zur Aufrechterhaltung eines Bereichs von 75-220 nmol/l nötig ist. Bei Adipösen bildet neben einer geringen Sonneneinstrahlung die Vitamin D-Speicherung im Körperfett eine weitere Ursache für den häufig beobachteten niedrigen Vitamin D-Status dieser Personengruppe [179, 180]. Zudem kann Inaktivität, die häufig bei adipösen Personen beobachtet wird [181-183], eine weitere Ursache für niedrige 25(OH)D-Spiegel darstellen. Denn körperliche Aktivität ist mit erhöhten 25(OH)D- und Calcitriolkonzentrationen verbunden [184], während Immobilisation mit niedrigen Spiegeln dieser Vitamin D-Metabolite einhergeht [185].

Einige präventive Vitamin D-Effekte bezüglich des kardiovaskulären Risikos scheinen mit erhöhten Calcitriolkonzentrationen verbunden zu sein. Mehrere Studien bringen niedrige Calcitriolspiegel (< 60 pmol/l), unabhängig von den 25(OH)D-Konzentrationen, mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität in Verbindung [6, 11, 186]. Dies kann mit den protektiven Effekten von Calcitriol auf atherosklerotische Prozesse und Gefäßläsionen zusammenhängen. Physiologische Konzentrationen an Calcitriol verhindern Gefäßkalzifizierungen [187], indem durch Calcitriol die Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine reduziert [149, 150, 155] und die Synthese anti-inflammatorischer Zytokine erhöht werden kann [151, 155]. Eine Vitamin D-vermittelte Reduktion des pro-inflammatorischen Zytokins TNF- α kann in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Die Beteiligung von TNF- α bei der Atherosklorentwicklung gilt als gesichert [188]. Da TNF- α wiederum offenbar die Calcitriolkonzentrationen erniedrigt [189], scheinen hohe 25(OH)D-Spiegel zur Aufrechterhaltung adäquater Calcitriolspiegel, und folglich zum Schutz von Personen vor dem „Teufelskreis“ aus niedrigem Calcitriol und hohem TNF- α nötig zu sein.

Bei der Messung des Zytokins IL-6 wurde in der hier beschriebenen Studie eine Vitamin D-vermittelte Reduzierung nicht beobachtet. Das Ergebnis stimmt mit der Tatsache überein, dass sich auch die mittlere Konzentration an CRP nicht signifikant änderte. Denn die CRP-Synthese wird primär durch IL-6 induziert [98]. In einigen in vitro-Studien wurde demonstriert, dass Calcitriol die Produktion von IL-6 in verschiedenen Zelltypen inhibiert [149, 190-193]. Jedoch konnte, übereinstimmend mit den hier präsentierten Ergebnissen, in den meisten in vivo-Studien ein Effekt des Vitamin D-Status auf die IL-6-Konzentrationen nicht bestätigt werden [153, 194, 195]. Als Ursache sind

die relativ niedrigen IL-6-Konzentrationen der untersuchten Personen und/oder ein zu kurzer Beobachtungszeitraum oder eine fehlende Wirkung von Vitamin D auf IL-6 denkbar.

Während in der vorliegenden Studie die Gewichtsreduktion allein keinen Einfluss auf das LDL-C hatte, ergab die Kombination aus Gewichtsabnahme und Vitamin D einen signifikanten Anstieg der LDL-C-Spiegel. LDL-C ist als kardiovaskulärer Risikoparameter etabliert [196]. Frühere tierexperimentelle Studien zeigten ebenfalls einen cholesterolsteigernden Effekt unter hochdosierten Vitamin D-Gaben [197, 198]. Ergebnisse von Humanstudien sind jedoch kontrovers. So zeigte die Studie von Heikkinen et al. [199] eine Steigerung des LDL-C bei einer Vitamin D-Zufuhr von täglich 7,5 µg über drei Jahre, während die von Andersen et al. [200] keinen Effekt bei einer Vitamin D-Aufnahme von täglich 10 und 20 µg innerhalb eines Jahres feststellte.

Eine Erklärung für den Anstieg des LDL-C kann die Vitamin D-induzierte Erhöhung der intestinalen Calciumabsorption geben [201], die zu einem reduzierten Gehalt an Calcium im Kolon führen kann [202]. Calcium bildet unlösliche Seifen mit Fett- und Gallensäuren im Intestinum [203, 204]. Ein geringerer Gehalt an Calcium im Darm kann die Bildung dieser unlöslichen Seifen reduzieren [204] und so den Gehalt an Fettsäuren in den Fäzes, das heißt die Fettexkretion, erniedrigen [205] sowie die Bindung von Gallensäuren im Darm vermindern [204, 206]. Letzteres hätte eine Senkung der de novo-Synthese von Gallensäuren aus Cholesterin zufolge, was wiederum eine erniedrigte Cholesterolausscheidung bedingt. Während der hier vorgestellten Studie lag die tägliche mittlere Calciumaufnahme der Teilnehmer innerhalb der empfohlenen 1000 mg/Tag für Männer und Frauen zwischen 19 und 50 Jahren sowie leicht niedriger als die empfohlenen 1200 mg/Tag für 51-70-Jährige [112]. Eine höhere Calciumzufuhr könnte wahrscheinlich den beobachteten Vitamin D-induzierten Anstieg des LDL-C verhindern. Diese Annahme wird durch die bereits genannte Studie von Major et al. [156] gestützt, in der bei Übergewichtigen eine tägliche Supplementation mit 1200 mg Calcium und zehn µg Vitamin D zu einem signifikanten Rückgang des LDL-C im Vergleich zur Placebogruppe führte. Dennoch sollte beachtet werden, dass eine hohe Calciumzufuhr zu einer unerwünschten down-Regulierung der Calcitriolkonzentrationen führt [207] und zum anderen vermehrt auftretende kardiovaskuläre Events, besonders Myokardinfarkt, verursachen kann [208, 209]. Nicht zuletzt aus diesem Grunde wird in der

aktuellen Dachverband Osteologie (DVO)-Leitlinie [210] darauf hingewiesen, dass eine GesamtCalciumzufuhr von täglich 1500 mg nicht überschritten werden sollte.

Zudem kann aus einer erhöhten Fettabsorption, insbesondere die gesättigter Fettsäuren, eine Erhöhung der Serum-LDL-C-Konzentrationen resultieren [211]. In der vorliegenden Studie war jedoch die mittlere Fettzufuhr in der Vitamin D- und Placebogruppe vergleichbar und zu Studienende sogar signifikant gesunken (Tabelle 4.2), so dass ein Einfluss des Nahrungsfettes auf den LDL-C-Spiegel unwahrscheinlich erscheint.

Darüber hinaus muss angemerkt werden, dass die Fett-Hypothese zur koronaren Herzkrankung („dietary-heart-cholesterol“-Hypothese) kürzlich in Frage gestellt wurde [212]. Diese Hypothese besagt, dass die Entwicklung einer KHK durch erhöhte Cholesterolkonzentrationen bedingt ist. Der kardiovaskuläre Benefit von Statinen, die sehr potente Mittel zur Cholesterolsenkung darstellen, kann jedoch in erster Linie durch ihre Fähigkeit, den Vitamin D-Rezeptor zu aktivieren, erklärt werden [212]. Kürzlich wurde zudem von Morena et al. [213] bei der Untersuchung von 133 Patienten mit Niereninsuffizienz festgestellt, dass sowohl Calcitriol als auch LDL-C protektive Effekte auf die Kalzifizierung der Koronararterien ausüben. Daher erscheint es eher unwahrscheinlich, dass der Vitamin D-vermittelte Anstieg des LDL-C in der hier vorgestellten Studie mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist.

Bei der vorliegenden Untersuchung hatte die Vitamin D-Supplementation keinen Einfluss auf Parameter des Glukosemetabolismus. Diese befanden sich während der Studie jedoch im Normbereich (Tabelle 4.5) und eine Erkrankung an Diabetes mellitus bildete ein Ausschlusskriterium. In einer randomisierten, Placebokontrollierten Studie mit einer Vitamin D- und Calcium-Supplementation von 17,5 µg bzw, 500 mg pro Tag über einen Zeitraum von drei Jahren, die primär Effekte auf die Knochendichte untersuchte [214], wurden kürzlich die Effekte auf Parameter des Glukosemetabolismus publiziert [154]. Diese Untersuchung mit normoglykämischen Teilnehmern (Nüchternglukosespiegel < 100 mg/dl) stellte in Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen keinen Unterschied in der Veränderung der Glukosekonzentrationen und Insulinsensitivität zwischen der Interventions- und Placebogruppe fest.

Ferner wurden in der vorliegenden Studie keine Unterschiede zwischen der Vitamin D- und Placebogruppe im Blutdruckverhalten festgestellt. Diese Ergebnisse stützen nicht

die früherer Untersuchungen, die eine Vitamin D-vermittelte Reduktion des Blutdrucks zeigten [215-217]. Durch Calcitriol ist die Suppression des Renin-Angiotenin-Systems möglich [218, 219], das eine zentrale Rolle in der Regulation des Blutdrucks sowie des Salz- und Wasserhaushaltes spielt. Ergebnisse einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse von Witham et al. [220] zeigen jedoch, dass lediglich bei Hypertonikern (systolischer Blutdruck > 140 mmHg) ein Effekt einer Vitamin D-Supplementierung auf den diastolischen Blutdruck nachzuweisen ist. In dieser Subgruppe sank unter einer täglichen Vitamin D-Einnahme der diastolische Blutdruck im Vergleich zur Kontrollgruppe um im Mittel drei mmHg stärker ab [220]. Bei normotensiven Personen (systolischer Blutdruck < 140 mmHg) hatte eine Vitamin D-Supplementierung keinen Effekt auf den systolischen oder diastolischen Blutdruck [220]. Auch der mittlere systolische Blutdruck der Teilnehmer der hier vorgestellten Studie lag zu Beginn der Maßnahme im normotensiven Bereich (Tabelle 4.4). Folglich stimmen die zuvor genannten Ergebnisse mit den hier präsentierten überein. Allerdings bleibt anzumerken, dass hier lediglich drei Blutdruckmessungen (zu Beginn, nach sechs und nach zwölf Monaten) ausgewertet wurden. Da der Blutdruck von einer Vielzahl von Faktoren, beispielsweise zirkadianer Variationen und Stress beeinflusst wird, ist es fraglich, ob dies ausreichend war, um kleine, jedoch signifikante Änderungen im systolischen oder diastolischen Bereich zwischen der Vitamin D- und Placebogruppe festzustellen.

In der hier präsentierten Studie wurde kein Einfluss der Vitamin D-Supplementation auf den Gewichtsverlauf festgestellt. Übereinstimmend mit den hier präsentierten Ergebnissen zeigten Sneve et al. [221] in einer Placebokontrollierten, randomisierten Studie, dass bei 626 Übergewichtigen und Adipösen eine Supplementierung mit 500 µg Vitamin D ein bzw. zwei Mal pro Woche über ein Jahr nicht zu einer Gewichtsveränderung führte. In dieser Untersuchung nahmen jedoch alle Probanden zusätzlich täglich 500 mg Calcium ein [221]. Somit ist eine eindeutige Aussage über den Effekt von Vitamin D auf den Gewichtsverlauf erschwert. Ergebnisse experimenteller Studien zeigen, dass eine erhöhte Konzentration an Calcitriol den Einstrom von Calcium in den Adipozyten stimuliert und somit die Lipogenese aktiviert sowie die Lipolyse hemmt [13-15, 160]. Dies führt zu Lipidakkumulation und Steigerung der Fettzellmasse im Adipozyten [222]. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass ein ausgeprägter Vitamin D-Mangel in tierexperimentellen Studien eine Gewichtsreduktion induzieren kann [223].

Dies lässt darauf schließen, dass eine adäquate Vitamin D-Versorgung, die eine Erhöhung der Calcitriolkonzentrationen zur Folge hat, vermutlich eine Kachexie verhindern kann. Es ist demnach denkbar, dass die in der hier vorgestellten Studie begleitend aufgetretene Erhöhung der Calcitriolspiegel eine weitere Gewichtsreduktion in der Vitamin D- verglichen mit der Placebogruppe behindert hat. Dies könnte die ähnliche Gewichtsreduktion beider Gruppen erklären.

Stärken und Schwächen

Die Untersuchung weist verschiedene Stärken und Schwächen auf. Die Aussteigerquote der hier vorgestellten Studie in Höhe von 17,5 Prozent ist im Vergleich zu drop-out Raten von 35-50 Prozent in anderen Gewichtsreduktionsstudien [224-226] als sehr niedrig zu bewerten. Bei der vorliegenden Studie spielen offensichtlich der durch die Telemedizin unterstützte regelmäßige Kontakt zum Betreuungsteam und die individuelle Beratung eine große Rolle. Auch in früheren Studien wurde eine persönliche Betreuung als wichtiger Grund für die Compliance und somit auch für den Erfolg einer Maßnahme angesehen [227]. Vermutlich ist die Durchführung des Programms in gewohnter Umgebung, entsprechend der hier vorgestellten Studie, zur Sicherung eines Langzeiterfolgs förderlich. Als Vorteil kann demnach der Einsatz der Telemedizin angesehen werden, der es erlaubt, einen regelmäßigen Kontakt zu den Teilnehmern aufrechtzuhalten, auf Schwierigkeiten individuell einzugehen und eine Kontrolle des Gewichtsverlaufs zu gewährleisten. Da die Telemedizin eine Anbindung an spezielle Zentren und damit eine Betreuung durch entsprechend ausgebildete Fachkräfte sowie einen ärztlichen Hintergrunddienst mit einschließt, ist bei Programmen dieser Art eine hohe Betreuungsqualität gewährleistet. Eine Ausdehnung auf andere telemedizinische Maßnahmen, wie Blutdruckkontrolle und EKG-Ableitung, ist ebenfalls möglich, so dass eine umfangreiche medizinische Überwachung von adipösen Patienten denkbar erscheint. Die Ergebnisse der anthropometrischen Messungen im zweiten Untersuchungshalbjahr, bei denen keine weitere Verbesserung der anthropometrischen Parameter erzielt werden konnte (Tabelle 4.4), machen jedoch die Problematik bezüglich der Langzeiterfolge im Rahmen einer Gewichtsreduktion deutlich. Lediglich 15 Prozent der Teilnehmer von Gewichtsreduktionsprogrammen gelingt langfristig ein nachhaltiger Erfolg [228]. Durch eine intensive Betreuung jedoch lässt sich die Effektivität jedoch deutlich steigern [227, 229]. Um eine weitere Gewichtsreduktion zu erzielen, hätte in der hier beschriebenen Studie der Kon-

takt zu den Teilnehmern im zweiten Studienhalbjahr wahrscheinlich noch weiter intensiviert werden müssen.

Ein Schwachpunkt ist sicherlich, dass lediglich 46 Prozent der Personen der Verumgruppe mit der Supplementation von 83 µg Vitamin D die 25(OH)D-Konzentration von 75 nmol/l überschritten. Eine Ursache könnte eine unzureichende Compliance bei der Vitamin D-Einnahme sein. Diese wurde jedoch durch die Prüfung der geleerten Fläschchen bei den Untersuchungen kontrolliert. Wahrscheinlicher ist, dass die tägliche Supplementation von 83 µg bei der Mehrzahl der Übergewichtigen und Adipösen nicht ausreicht, um 25(OH)D-Spiegel größer 75 nmol/l zu erreichen (siehe oben). An dieser Stelle sei nochmals darauf hingewiesen, dass durch eine Ganzkörperexposition gegenüber UVB-Strahlen täglich eine Menge Vitamin D synthetisiert wird, die vergleichbar mit einer oralen Aufnahme von 250-625 µg Vitamin D ist [115]. 25(OH)D-Konzentrationen zwischen 75 und 372 nmol/l können als optimal bewertet werden, da bei Werten in diesem Bereich keine Störungen in Vitamin D-abhängigen Körperfunktionen beobachtet worden sind [114]. Es ist demnach nicht auszuschließen, dass bei höheren mittleren 25(OH)D-Konzentrationen, die mit einer größeren Vitamin D-Substitution als 83 µg pro Tag erzielt werden, weitere Erkenntnisse bezüglich der untersuchten kardiovaskulären Risikoparameter gewonnen worden wären.

Ein möglicher Kritikpunkt bildet der Aspekt, dass die anhand der Ernährungsprotokolle ermittelte mittlere Energiezufuhr (circa 2200 kcal/Tag zu Studienbeginn bei einem mittleren BMI von 34 kg/m²) auf ein generelles „Under-reporting“ hindeutet. Dies wird jedoch bei übergewichtigen Personen häufig beobachtet [230, 231]. Daher kann angenommen werden, dass es sich um einen systematischen Fehler handelt, der auch in den nachfolgenden Protokollen auftrat, ohne dass die Gesamtaussage der Auswertung wesentlich verfälscht wurde. Diese Vermutung wird zudem dadurch bestätigt, dass die protokollierte Energiezufuhr in Übereinstimmung mit dem Gewicht abnahm.

Zusammenfassend demonstrieren die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung, dass eine Vitamin D-Substitution von 83 µg pro Tag bei Übergewichtigen und Adipösen mit einer inadäquaten Vitamin D-Versorgung keinen nachteiligen Effekt auf die Gewichtsreduktion ausübte. Die Vitamin D-Supplementation führte hingegen zu einer signifikanten Verbesserung einiger kardiovaskulärer Risikoparameter.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen dieser randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studie wurde der Einfluss einer Vitamin D-Supplementierung auf verschiedene kardiovaskuläre Risikoparameter bei Adipösen und Übergewichtigen während eines telemedizinisch betreuten Gewichtsreduktionsprogramms untersucht. Hintergrund der Studie waren die Hinweise, dass der Vitamin D-Status eine wichtige Determinante des kardiovaskulären Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos darstellt. Einige experimentelle Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, dass Calcitriol durch die Erhöhung der Lipogenese und Hemmung der Lipolyse eine Gewichtsabnahme eher behindern könnte. 200 übergewichtige und adipöse Personen mit mittleren 25(OH)D-Konzentrationen von 30 nmol/l wurden in der Zeit von Dezember 2005 bis November 2007 in der Studie des Instituts für angewandte Telemedizin am Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen ein Jahr lang betreut. Je 100 Teilnehmer wurden zu Beginn in einer doppelblinden Randomisierung einer Vitamin D- oder Placebogruppe zugeordnet. Sie nahmen täglich 83 µg Vitamin D₃ (3320 IE) oder ein entsprechendes Placebopräparat ein. Das Körpergewicht wurde zur Erfolgskontrolle des Gewichtsreduktionsprogramms wöchentlich telemetrisch an das Institut übermittelt. Anthropometrische und klinische Daten wurden zu Beginn sowie nach sechs und zwölf Monaten erfasst. Biochemische Parameter wurden aufgrund der saisonalen Schwankungen im Vitamin D-Status zu Beginn sowie nach zwölf Monaten ermittelt. Die Energieaufnahme, der Energieumsatz und die Nährstoffverteilung wurden zu Beginn, in den ersten sechs Monaten monatlich und nach zwölf Monaten geschätzt.

In der Vitamin D-Gruppe stiegen die mittleren 25(OH)D-Konzentrationen um im Mittel 55,5 nmol/l und die der Placebogruppe lediglich um 11,8 nmol/l. Der Prozentsatz der Probanden mit 25(OH)D-Spiegeln niedriger als 50 nmol/l (insuffizienter Vitamin D-Status) sank in der Vitamin D-Gruppe von 90 Prozent zu Studienbeginn auf 20 Prozent nach zwölf Monaten und in der Placebogruppe von 83 Prozent zu Studienbeginn auf 77 Prozent nach zwölf Monaten. Die mittleren Calcitriolkonzentrationen erhöhten sich in der Vitamin D-Gruppe um 46 Prozent, in der Placebogruppe lediglich um zehn Prozent. Bezüglich des Körpergewichtsverlaufs und der Verteilung der Fettmasse ergaben sich

keine Gruppenunterschiede im Studienverlauf: Die Teilnehmer der Vitamin D-Gruppe erzielten nach zwölf Monaten eine mittlere Gewichtsreduktion von 5,7 kg, die der Placebogruppe eine von 6,5 kg. Diese bestand in beiden Gruppen überwiegend aus einem Verlust an Fettmasse (durchschnittlich 75 %).

Die Kombination aus Vitamin D-Supplementation und Gewichtsreduktion hatte jedoch in der Vitamin D- verglichen mit der Placebogruppe eine stärkere Absenkung der Serumkonzentrationen an PTH (-26,5 % vs. -18,7 %), Triglyceriden (-13,5 % vs. +3,0 %) und TNF- α (-10,2 % vs. -3,2 %) sowie einen stärkeren Anstieg des LDL-C (+5,4 % vs. -2,4 %) zur Folge.

Es bleibt festzuhalten, dass eine tägliche Vitamin D-Supplementation von 83 μ g (Cholecalciferol) bei übergewichtigen und adipösen Personen mit einer mittleren Baseline-25(OH)D-Konzentration von 30 nmol/l, die an einem Gewichtsreduktionsprogramm teilnehmen, keinen nachteiligen Effekt auf die Gewichtsreduktion hat. Diese Maßnahme führt hingegen zu einer signifikanten Verbesserung einiger kardiovaskulärer Risikoparameter.

7 LITERATUR

1. Caballero B: **The global epidemic of obesity: an overview.** *Epidemiol Rev* 2007, **29**:1-5.
2. World Health Organization (WHO): **Obesity and overweight. Fact sheet N°311.** September 2006. Abrufbar auf www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html (letzter Zugriff 10.09.2008).
3. European Heart Network: **European cardiovascular disease statistics 2008.** Abrufbar auf <http://www.ehnheart.org/files/statistics%202008%20web-161229A.pdf> (letzter Zugriff 18.03.2010).
4. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, Felsenfeld A, Levine B, Mehrotra R, Norris K: **Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey.** *Arch Intern Med* 2007, **167**(11):1159-1165.
5. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB: **25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study.** *Arch Intern Med* 2008, **168**(11):1174-1180.
6. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, Kinkeldei J, Boehm BO, Weihrauch G, Maerz W: **Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality.** *Arch Intern Med* 2008, **168**(12):1340-1349.
7. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, McKeown NM, Economos CD, Booth SL, Jacques PF: **Plasma 25-hydroxyvitamin d is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults.** *J Nutr* 2009, **139**(2):329-334.
8. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD: **Systematic review: vitamin d and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events.** *Ann Intern Med* 2010, **152**(5):315-323.
9. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasani RS: **Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease.** *Circulation* 2008, **117**(4):503-511.
10. Fiscella K, Franks P: **Vitamin D, race, and cardiovascular mortality: findings from a national US sample.** *Ann Fam Med* 2010, **8**(1):11-18.
11. Zittermann A, Schleithoff SS, Gotting C, Dronow O, Fuchs U, Kuhn J, Kleesiek K, Tenderich G, Koerfer R: **Poor outcome in end-stage heart failure patients with low circulating calcitriol levels.** *Eur J Heart Fail* 2008, **10**(3):321-327.
12. Hagstrom E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundstrom J, Melhus H, Held C, Lind L, Michaelsson K *et al*: **Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community.** *Circulation* 2009, **119**(21):2765-2771.
13. Shi H, Norman AW, Okamura WH, Sen A, Zemel MB: **1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action.** *Faseb J* 2001, **15**(14):2751-2753.
14. Zemel MB: **Regulation of adiposity and obesity risk by dietary calcium: mechanisms and implications.** *J Am Coll Nutr* 2002, **21**(2):146S-151S.

15. Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC: **Regulation of adiposity by dietary calcium.** *Faseb J* 2000, **14**(9):1132-1138.
16. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR: **Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008.** *Jama* 2010, **303**(3):235-241.
17. Deutsche Gesellschaft für Ernährung: **Pressemitteilung 01/2010.** Abrufbar auf <http://www.dge.de/modules.php?name=News&file=article&sid=1015> (letzter Zugriff 18.03.2010).
18. World Health Organization (WHO): **Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical report series.** Geneva; 2000.
19. Deutsche Adipositas Gesellschaft: **Evidenz-basierte Leitlinie Therapie und Prävention der Adipositas, 2007.** Abrufbar auf www.adipositas-gesellschaft.de/leitlinien.php (letzter Zugriff 03.09.2009). In.
20. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R: **Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk.** *Am J Clin Nutr* 2004, **79**(3):379-384.
21. Lamarche B: **Abdominal obesity and its metabolic complications: implications for the risk of ischaemic heart disease.** *Coron Artery Dis* 1998, **9**(8):473-481.
22. Schneider HJ, Friedrich N, Klotsche J, Pieper L, Nauck M, John U, Dorr M, Felix S, Lehnert H, Pittrow D *et al*: **The predictive value of different measures of obesity for incident cardiovascular events and mortality.** *J Clin Endocrinol Metab* 2010, **95**(4):1777-1785.
23. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J *et al*: **Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study.** *Lancet* 2004, **364**(9438):937-952.
24. Menke A, Muntner P, Wildman RP, Reynolds K, He J: **Measures of adiposity and cardiovascular disease risk factors.** *Obesity (Silver Spring)* 2007, **15**(3):785-795.
25. Kannel WB, Garrison RJ, Dannenberg AL: **Secular blood pressure trends in normotensive persons: the Framingham Study.** *Am Heart J* 1993, **125**(4):1154-1158.
26. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R: **Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies.** *Lancet* 2002, **360**(9349):1903-1913.
27. **World Health Organization: The World Health Report 2002. Reducing Risks, Promoting Healthy Life.** World Health Organization: Geneva. 2002.
28. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S *et al*: **2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).** *Eur Heart J* 2007, **28**(12):1462-1536.
29. McBride P: **Triglycerides and risk for coronary artery disease.** *Curr Atheroscler Rep* 2008, **10**(5):386-390.
30. Anderson JW, Konz EC: **Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions.** *Obes Res* 2001, **9 Suppl 4**:326S-334S.

31. Thomas MC, Hardoon SL, Papacosta AO, Morris RW, Wannamethee SG, Sloggett A, Whincup PH: **Evidence of an accelerating increase in prevalence of diagnosed Type 2 diabetes in British men, 1978-2005.** *Diabet Med* 2009, **26**(8):766-772.
32. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: **Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030.** *Diabetes Care* 2004, **27**(5):1047-1053.
33. Unger RH, Orci L: **Lipoapoptosis: its mechanism and its diseases.** *Biochim Biophys Acta* 2002, **1585**(2-3):202-212.
34. Brownlee M: **Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications.** *Nature* 2001, **414**(6865):813-820.
35. Brownlee M: **A radical explanation for glucose-induced beta cell dysfunction.** *J Clin Invest* 2003, **112**(12):1788-1790.
36. Kolb H, Mandrup-Poulsen T: **An immune origin of type 2 diabetes?** *Diabetologia* 2005, **48**(6):1038-1050.
37. **Screening for type 2 diabetes.** *Diabetes Care* 2004, **27** Suppl 1:S11-14.
38. **Centers for Disease Control and Prevention: National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2007.** U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, ed.
39. Wilson P, Kannel W: **Epidemiology of hyperglycemia and atherosclerosis.** In: *Hyperglycemia, diabetes, and vascular disease.* Edited by Ruderman N, Williamson J, Brownlee M. New York: Oxford University Press; 1992: 21-29.
40. Rodriguez BL, Lau N, Burchfiel CM, Abbott RD, Sharp DS, Yano K, Curb JD: **Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: the Honolulu Heart Program.** *Diabetes Care* 1999, **22**(8):1262-1265.
41. Dunn PJ, Cole RA, Soeldner JS, Gleason RE, Kwa E, Firoozabadi H, Younger D, Graham CA: **Temporal relationship of glycosylated haemoglobin concentrations to glucose control in diabetics.** *Diabetologia* 1979, **17**(4):213-220.
42. Little RR, England JD, Wiedmeyer HM, Madsen RW, Pettitt DJ, Knowler WC, Goldstein DE: **Glycated haemoglobin predicts progression to diabetes mellitus in Pima Indians with impaired glucose tolerance.** *Diabetologia* 1994, **37**(3):252-256.
43. Saydah S, Tao M, Imperatore G, Gregg E: **GHb level and subsequent mortality among adults in the U.S.** *Diabetes Care* 2009, **32**(8):1440-1446.
44. Pfoetzner A, Kunt T, Hohberg C, Mondok A, Pahler S, Konrad T, Lubben G, Forst T: **Fasting intact proinsulin is a highly specific predictor of insulin resistance in type 2 diabetes.** *Diabetes Care* 2004, **27**(3):682-687.
45. Pfoetzner A, Standl E, Hohberg C, Konrad T, Strotmann HJ, Lubben G, Langefeld MR, Schulze J, Forst T: **IRIS II study: intact proinsulin is confirmed as a highly specific indicator for insulin resistance in a large cross-sectional study design.** *Diabetes Technol Ther* 2005, **7**(3):478-486.
46. Davies MJ, Metcalfe J, Day JL, Grenfell A, Hales CN, Gray IP: **Effect of sulphonylurea therapy on plasma insulin, intact and 32/33 split proinsulin in subjects with type 2 diabetes mellitus.** *Diabet Med* 1994, **11**(3):293-298.
47. Haffner SM, Mykkanen L, Stern MP, Valdez RA, Heisserman JA, Bowsher RR: **Relationship of proinsulin and insulin to cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects.** *Diabetes* 1993, **42**(9):1297-1302.

48. Pradhan AD, Manson JE, Meigs JB, Rifai N, Buring JE, Liu S, Ridker PM: **Insulin, proinsulin, proinsulin:insulin ratio, and the risk of developing type 2 diabetes mellitus in women.** *Am J Med* 2003, **114**(6):438-444.
49. Pfutzner A, Pfutzner AH, Larbig M, Forst T: **Role of intact proinsulin in diagnosis and treatment of type 2 diabetes mellitus.** *Diabetes Technol Ther* 2004, **6**(3):405-412.
50. Bavenholm P, Proudler A, Tornvall P, Godsland I, Landou C, de Faire U, Hamsten A: **Insulin, intact and split proinsulin, and coronary artery disease in young men.** *Circulation* 1995, **92**(6):1422-1429.
51. Nordt TK, Bode C, Sobel BE: **Stimulation in vivo of expression of intra-abdominal adipose tissue plasminogen activator inhibitor Type I by proinsulin.** *Diabetologia* 2001, **44**(9):1121-1124.
52. Jia EZ, Yang ZJ, Zhu TB, Wang LS, Chen B, Cao KJ, Huang J, Ma WZ: **Proinsulin is an independent predictor of the angiographical characteristics of coronary atherosclerosis.** *Cardiology* 2008, **110**(2):106-111.
53. Alssema M, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ: **Proinsulin concentration is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality: an 11-year follow-up of the Hoorn Study.** *Diabetes Care* 2005, **28**(4):860-865.
54. Lee YH, Pratley RE: **The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome.** *Curr Diab Rep* 2005, **5**(1):70-75.
55. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr.: **Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue.** *J Clin Invest* 2003, **112**(12):1796-1808.
56. Trayhurn P, Wood IS: **Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue.** *Br J Nutr* 2004, **92**(3):347-355.
57. Friedman JM: **The function of leptin in nutrition, weight, and physiology.** *Nutr Rev* 2002, **60**(10 Pt 2):S1-14; discussion S68-84, 85-17.
58. Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A, Langenbach J, Willenberg HS, Barthel A, Hauner H, McCann SM, Scherbaum WA, Bornstein SR: **Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003, **100**(24):14211-14216.
59. Muoio DM, Newgard CB: **Obesity-related derangements in metabolic regulation.** *Annu Rev Biochem* 2006, **75**:367-401.
60. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM: **C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus.** *Jama* 2001, **286**(3):327-334.
61. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF: **Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study.** *Diabetes* 2003, **52**(3):812-817.
62. Vettor R, Milan G, Rossato M, Federspil G: **Review article: adipocytokines and insulin resistance.** *Aliment Pharmacol Ther* 2005, **22** Suppl 2:3-10.
63. Matsuzawa Y, Shimomura I, Kihara S, Funahashi T: **Importance of adipocytokines in obesity-related diseases.** *Horm Res* 2003, **60** Suppl 3:56-59.
64. Jacobs M, van Greevenbroek MM, van der Kallen CJ, Ferreira I, Blaak EE, Feskens EJ, Jansen EH, Schalkwijk CG, Stehouwer CD: **Low-grade inflammation can partly explain the association between the metabolic syndrome and ei-**

- ther coronary artery disease or severity of peripheral arterial disease: the CODAM study. *Eur J Clin Invest* 2009, **39**(6):437-444.
65. Rocha VZ, Libby P: **Obesity, inflammation, and atherosclerosis.** *Nat Rev Cardiol* 2009, **6**(6):399-409.
 66. Thompson D, Milford-Ward A, Whicher JT: **The value of acute phase protein measurements in clinical practice.** *Ann Clin Biochem* 1992, **29** (Pt 2):123-131.
 67. Gabay C, Kushner I: **Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation.** *N Engl J Med* 1999, **340**(6):448-454.
 68. Heinrich PC, Castell JV, Andus T: **Interleukin-6 and the acute phase response.** *Biochem J* 1990, **265**(3):621-636.
 69. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppel SW: **Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo.** *J Clin Endocrinol Metab* 1997, **82**(12):4196-4200.
 70. Ford ES: **Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults.** *Diabetes Care* 1999, **22**(12):1971-1977.
 71. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB: **Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults.** *Jama* 1999, **282**(22):2131-2135.
 72. Festa A, D'Agostino R, Jr., Williams K, Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Tracy RP, Haffner SM: **The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation.** *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001, **25**(10):1407-1415.
 73. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET: **Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women.** *Circulation* 2002, **105**(5):564-569.
 74. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM: **Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, **21**(6):968-970.
 75. Savill P: **CRP as a marker for cardiovascular risk.** *Practitioner* 2008, **252**(1713):4.
 76. Ridker PM: **C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease.** *Clin Chem* 2009, **55**(2):209-215.
 77. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, Hutchinson WL, Pepys MB: **C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992.** *Circulation* 1999, **99**(2):237-242.
 78. Tuomisto K, Jousilahti P, Sundvall J, Pajunen P, Salomaa V: **C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha as predictors of incident coronary and cardiovascular events and total mortality. A population-based, prospective study.** *Thromb Haemost* 2006, **95**(3):511-518.
 79. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN: **Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial.** *Am J Epidemiol* 1996, **144**(6):537-547.
 80. Koenig W, Khuseynova N, Baumert J, Meisinger C: **Prospective study of high-sensitivity C-reactive protein as a determinant of mortality: results**

- from the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study, 1984-1998. *Clin Chem* 2008, **54**(2):335-342.
81. Takahashi H: **[High-sensitivity C-reactive protein (CRP) assay--a novel method for assessment of risk ratios for atherosclerotic vascular diseases]**. *Rinsho Byori* 2002, **50**(1):30-39.
82. Arras M, Hoche A, Bohle R, Eckert P, Riedel W, Schaper J: **Tumor necrosis factor-alpha in macrophages of heart, liver, kidney, and in the pituitary gland**. *Cell Tissue Res* 1996, **285**(1):39-49.
83. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G: **Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance**. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001, **280**(5):E745-751.
84. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, D'Andrea F, Molinari AM, Giugliano D: **Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year**. *Circulation* 2002, **105**(7):804-809.
85. Green A, Dobias SB, Walters DJ, Brasier AR: **Tumor necrosis factor increases the rate of lipolysis in primary cultures of adipocytes without altering levels of hormone-sensitive lipase**. *Endocrinology* 1994, **134**(6):2581-2588.
86. Ruan H, Miles PD, Ladd CM, Ross K, Golub TR, Olefsky JM, Lodish HF: **Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-alpha: implications for insulin resistance**. *Diabetes* 2002, **51**(11):3176-3188.
87. Grunfeld C, Feingold KR: **Tumor necrosis factor, interleukin, and interferon induced changes in lipid metabolism as part of host defense**. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992, **200**(2):224-227.
88. Beutler B, Greenwald D, Hulmes JD, Chang M, Pan YC, Mathison J, Ulevitch R, Cerami A: **Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin**. *Nature* 1985, **316**(6028):552-554.
89. Branen L, Hovgaard L, Nitulescu M, Bengtsson E, Nilsson J, Jovinge S: **Inhibition of tumor necrosis factor-alpha reduces atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice**. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, **24**(11):2137-2142.
90. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM: **Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor**. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994, **91**(11):4854-4858.
91. Hotamisligil GS: **Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance**. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999, **107**(2):119-125.
92. Peraldi P, Hotamisligil GS, Buurman WA, White MF, Spiegelman BM: **Tumor necrosis factor (TNF)-alpha inhibits insulin signaling through stimulation of the p55 TNF receptor and activation of sphingomyelinase**. *J Biol Chem* 1996, **271**(22):13018-13022.
93. Li L, Yang G, Shi S, Yang M, Liu H, Boden G: **The adipose triglyceride lipase, adiponectin and visfatin are downregulated by tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in vivo**. *Cytokine* 2009, **45**(1):12-19.
94. Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE: **Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion**. *Obes Res* 2001, **9**(7):414-417.
95. Khaodhlar L, Ling PR, Blackburn GL, Bistrian BR: **Serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein correlate with body mass index across the broad range of obesity**. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004, **28**(6):410-415.

96. Cartier A, Lemieux I, Almeras N, Tremblay A, Bergeron J, Despres JP: **Visceral obesity and plasma glucose-insulin homeostasis: contributions of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in men.** *J Clin Endocrinol Metab* 2008, **93**(5):1931-1938.
97. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, Hainque B: **Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss.** *J Clin Endocrinol Metab* 2000, **85**(9):3338-3342.
98. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V: **Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?** *Atherosclerosis* 2000, **148**(2):209-214.
99. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, Sarwar N, Wood A, Angleman SB, Wensley F, Higgins JP, Lennon L, Eiriksdottir G *et al*: **Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review.** *PLoS Med* 2008, **5**(4):e78.
100. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA: **Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes.** *Diabetes* 2002, **51**(12):3391-3399.
101. Klover PJ, Zimmers TA, Koniaris LG, Mooney RA: **Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice.** *Diabetes* 2003, **52**(11):2784-2789.
102. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J, Paschke R: **Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes.** *Biochem Biophys Res Commun* 2003, **301**(4):1045-1050.
103. Holick MF, Chen TC: **Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences.** *Am J Clin Nutr* 2008, **87**(4):1080S-1086S.
104. Grant WB: **Epidemiology of disease risks in relation to vitamin D insufficiency.** *Prog Biophys Mol Biol* 2006, **92**(1):65-79.
105. Cavalier E, Delanaye P, Chapelle JP, Souberbielle JC: **Vitamin D: current status and perspectives.** *Clin Chem Lab Med* 2009, **47**(2):120-127.
106. Michos ED, Melamed ML: **Vitamin D and cardiovascular disease risk.** *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008, **11**(1):7-12.
107. Zittermann A: **Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease.** *Prog Biophys Mol Biol* 2006, **92**(1):39-48.
108. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R: **Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective.** *Br J Nutr* 2005, **94**(4):483-492.
109. Baz-Hecht M, Goldfine AB: **The impact of vitamin D deficiency on diabetes and cardiovascular risk.** *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, **17**(2):113-119.
110. Hannah SS, Norman AW: **1 alpha,25(OH)₂ vitamin D₃-regulated expression of the eukaryotic genome.** *Nutr Rev* 1994, **52**(11):376-382.
111. Norman AW, Bishop JE, Bula CM, Olivera CJ, Mizwicki MT, Zanello LP, Ishida H, Okamura WH: **Molecular tools for study of genomic and rapid signal transduction responses initiated by 1 alpha,25(OH)₂-vitamin D₃.** *Steroids* 2002, **67**(6):457-466.
112. **Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine: Dietary Reference Intakes for Calcium, Magnesium, Phosphorus, Vitamin D, and Fluoride.** In. Washington DC: National Academy Press; 1997: 250-287.
113. Holick MF: **Vitamin D deficiency.** *N Engl J Med* 2007, **357**(3):266-281.

114. Zittermann A, Gummert JF: **Nonclassical vitamin D actions.** *Nutrients* 2010, **2**:408-425.
115. Holick MF: **Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D.** *Am J Clin Nutr* 1995, **61**(3 Suppl):638S-645S.
116. Linhares ER, Jones DA, Round JM, Edwards RH: **Effect of nutrition on vitamin D status: studies on healthy and poorly nourished Brazilian children.** *Am J Clin Nutr* 1984, **39**(4):625-630.
117. **Ernährungssoftware PRODI 5.3 expert.** Nutri-Science, Hausach
118. Hyponen E, Power C: **Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors.** *Am J Clin Nutr* 2007, **85**(3):860-868.
119. Zittermann A: **Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence?** *Br J Nutr* 2003, **89**(5):552-572.
120. Hagenau T, Vest R, Gissel TN, Poulsen CS, Erlandsen M, Mosekilde L, Vestergaard P: **Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis.** *Osteoporos Int* 2009, **20**(1):133-140.
121. **World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Vitamin D and cancer. IARC working reports, Volume 5. WHO press, Geneva, Switzerland, 2008.**
122. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B: **Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes.** *Am J Clin Nutr* 2006, **84**(1):18-28.
123. **Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE), eds. Frankfurt/Main: Umschau Brauns GmbH; 2008.**
124. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ: **Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol.** *Am J Clin Nutr* 2003, **77**(1):204-210.
125. Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD: **Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level.** *Am J Clin Nutr* 2001, **73**(2):288-294.
126. Aloia JF, Patel M, Dimaano R, Li-Ng M, Talwar SA, Mikhail M, Pollack S, Yeh JK: **Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration.** *Am J Clin Nutr* 2008, **87**(6):1952-1958.
127. Cashman KD, Hill TR, Lucey AJ, Taylor N, Seamans KM, Muldowney S, Fitzgerald AP, Flynn A, Barnes MS, Horgan G *et al*: **Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adults.** *Am J Clin Nutr* 2008, **88**(6):1535-1542.
128. Mocanu V, Stitt PA, Costan AR, Voroniuc O, Zbranca E, Luca V, Vieth R: **Long-term effects of giving nursing home residents bread fortified with 125 microg (5000 IU) vitamin D(3) per daily serving.** *Am J Clin Nutr* 2009, **89**(4):1132-1137.
129. Reis JP, von Muhlen D, Miller ER, 3rd, Michos ED, Appel LJ: **Vitamin D Status and Cardiometabolic Risk Factors in the United States Adolescent Population.** *Pediatrics* 2009.

130. Cheng S, Massaro JM, Fox CS, Larson MG, Keyes MJ, McCabe EL, Robins SJ, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Jacques PF *et al*: **Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the framingham heart study.** *Diabetes* 2010, **59**(1):242-248.
131. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu FB: **Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women.** *Diabetes Care* 2006, **29**(3):650-656.
132. Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg F, Hexeberg S, Moan J: **The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season.** *Anticancer Res* 2009, **29**(9):3713-3720.
133. Bischof MG, Heinze G, Vierhapper H: **Vitamin D status and its relation to age and body mass index.** *Horm Res* 2006, **66**(5):211-215.
134. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J, Yanovski JA: **The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults.** *J Clin Endocrinol Metab* 2004, **89**(3):1196-1199.
135. Konradsen S, Ag H, Lindberg F, Hexeberg S, Jorde R: **Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index.** *Eur J Nutr* 2008, **47**(2):87-91.
136. Zittermann A, Schleithoff SS, Gotting C, Fuchs U, Kuhn J, Kleesiek K, Tenderich G, Koerfer R: **Calcitriol deficiency and 1-year mortality in cardiac transplant recipients.** *Transplantation* 2009, **87**(1):118-124.
137. Autier P, Gandini S: **Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials.** *Arch Intern Med* 2007, **167**(16):1730-1737.
138. Somjen D, Weisman Y, Kohen F, Gayer B, Limor R, Sharon O, Jaccard N, Knoll E, Stern N: **25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds.** *Circulation* 2005, **111**(13):1666-1671.
139. Zehnder D, Bland R, Chana RS, Wheeler DC, Howie AJ, Williams MC, Stewart PM, Hewison M: **Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) by human endothelial cells is regulated by inflammatory cytokines: a novel autocrine determinant of vascular cell adhesion.** *J Am Soc Nephrol* 2002, **13**(3):621-629.
140. 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, **41**(2):112-114.
141. Chen S, Glenn DJ, Ni W, Grigsby CL, Olsen K, Nishimoto M, Law CS, Gardner DG: **Expression of the vitamin d receptor is increased in the hypertrophic heart.** *Hypertension* 2008, **52**(6):1106-1112.
142. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J: **Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure.** *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004, **89-90**(1-5):387-392.
143. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M: **Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice.** *Endocr Rev* 2008, **29**(6):726-776.
144. Xiang W, Kong J, Chen S, Cao LP, Qiao G, Zheng W, Liu W, Li X, Gardner DG, Li YC: **Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005, **288**(1):E125-132.

145. 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, **110**(2):229-238.
146. Bemiss CJ, Mahon BD, Henry A, Weaver V, Cantorna MT: **Interleukin-2 is one of the targets of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the immune system.** *Arch Biochem Biophys* 2002, **402**(2):249-254.
147. Cantorna MT, Mahon BD: **D-hormone and the immune system.** *J Rheumatol Suppl* 2005, **76**:11-20.
148. Gysemans CA, Cardozo AK, Callewaert H, Giulietti A, Hulshagen L, Bouillon R, Eizirik DL, Mathieu C: **1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice.** *Endocrinology* 2005, **146**(4):1956-1964.
149. Muller K, Haahr PM, Diamant M, Rieneck K, Kharazmi A, Bendtzen K: **1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level.** *Cytokine* 1992, **4**(6):506-512.
150. Zhu Y, Mahon BD, Froicu M, Cantorna MT: **Calcium and 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 target the TNF-alpha pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease.** *Eur J Immunol* 2005, **35**(1):217-224.
151. Canning MO, Grotenhuis K, de Wit H, Ruwhof C, Drexhage HA: **1-alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 (1,25(OH)(2)D(3)) hampers the maturation of fully active immature dendritic cells from monocytes.** *Eur J Endocrinol* 2001, **145**(3):351-357.
152. Zittermann A, Dembinski J, Stehle P: **Low vitamin D status is associated with low cord blood levels of the immunosuppressive cytokine interleukin-10.** *Pediatr Allergy Immunol* 2004, **15**(3):242-246.
153. Gannage-Yared MH, Azoury M, Mansour I, Baddoura R, Halaby G, Naaman R: **Effects of a short-term calcium and vitamin D treatment on serum cytokines, bone markers, insulin and lipid concentrations in healthy postmenopausal women.** *J Endocrinol Invest* 2003, **26**(8):748-753.
154. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B: **The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults.** *Diabetes Care* 2007, **30**(4):980-986.
155. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R: **Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.** *Am J Clin Nutr* 2006, **83**(4):754-759.
156. 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, **85**(1):54-59.
157. Caan B, Neuhouser M, Aragaki A, Lewis CB, Jackson R, LeBoff MS, Margolis KL, Powell L, Uwaifo G, Whitlock E *et al*: **Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of postmenopausal weight gain.** *Arch Intern Med* 2007, **167**(9):893-902.
158. Zemel MB, Thompson W, Milstead A, Morris K, Campbell P: **Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults.** *Obes Res* 2004, **12**(4):582-590.

159. Shi H, Dirienzo D, Zemel MB: **Effects of dietary calcium on adipocyte lipid metabolism and body weight regulation in energy-restricted aP2-agouti transgenic mice.** *Faseb J* 2001, **15**(2):291-293.
160. Xue B, Greenberg AG, Kraemer FB, Zemel MB: **Mechanism of intracellular calcium ([Ca²⁺]_i) inhibition of lipolysis in human adipocytes.** *Faseb J* 2001, **15**(13):2527-2529.
161. Brenza HL, DeLuca HF: **Regulation of 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene expression by parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D3.** *Arch Biochem Biophys* 2000, **381**(1):143-152.
162. Hamoui N, Anthone G, Crookes PF: **Calcium metabolism in the morbidly obese.** *Obes Surg* 2004, **14**(1):9-12.
163. Reinehr T, de Sousa G, Alexy U, Kersting M, Andler W: **Vitamin D status and parathyroid hormone in obese children before and after weight loss.** *Eur J Endocrinol* 2007, **157**(2):225-232.
164. Ni Z, Smogorzewski M, Massry SG: **Effects of parathyroid hormone on cytosolic calcium of rat adipocytes.** *Endocrinology* 1994, **135**(5):1837-1844.
165. McCarty MF, Thomas CA: **PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight.** *Med Hypotheses* 2003, **61**(5-6):535-542.
166. Bjorkman MP, Sorva AJ, Tilvis RS: **Elevated serum parathyroid hormone predicts impaired survival prognosis in a general aged population.** *Eur J Endocrinol* 2008, **158**(5):749-753.
167. Sambrook PN, Chen JS, March LM, Cameron ID, Cumming RG, Lord SR, Schwarz J, Seibel MJ: **Serum parathyroid hormone is associated with increased mortality independent of 25-hydroxy vitamin d status, bone mass, and renal function in the frail and very old: a cohort study.** *J Clin Endocrinol Metab* 2004, **89**(11):5477-5481.
168. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R: **Primary hyperparathyroidism and heart disease--a review.** *Eur Heart J* 2004, **25**(20):1776-1787.
169. Dohmen B, Luttermann-Semmer E, Oberitter H, Rademacher C: **ICH nehme ab. Ein Dauerprogramm zum Abnehmen und Wohlfühlen. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., ed, 3 edn. Meckenheim: DCM; 2005.**
170. Frey I, Berg A, Grathwohl D, Keul J: **[Freiburg Questionnaire of physical activity--development, evaluation and application].** *Soz Präventivmed* 1999, **44**(2):55-64.
171. Volkert D, Kreuel K, Hesecker H, Stehle P: **Energy and nutrient intake of young-old, old-old and very-old elderly in Germany.** *Eur J Clin Nutr* 2004, **58**(8):1190-1200.
172. Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR, Jr., Montoye HJ, Sallis JF, Paffenbarger RS, Jr.: **Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities.** *Med Sci Sports Exerc* 1993, **25**(1):71-80.
173. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, Bassett DR, Jr., Schmitz KH, Emplaincourt PO *et al*: **Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities.** *Med Sci Sports Exerc* 2000, **32**(9 Suppl):S498-504.

174. Cho HJ, Kang HC, Choi SA, Ju YC, Lee HS, Park HJ: **The possible role of Ca²⁺ on the activation of microsomal triglyceride transfer protein in rat hepatocytes.** *Biol Pharm Bull* 2005, **28**(8):1418-1423.
175. Lacour B, Basile C, Druke T, Funck-Brentano JL: **Parathyroid function and lipid metabolism in the rat.** *Miner Electrolyte Metab* 1982, **7**(3):157-165.
176. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, Vamvakas EC, Dick IM, Prince RL, Finkelstein JS: **Hypovitaminosis D in medical inpatients.** *N Engl J Med* 1998, **338**(12):777-783.
177. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R: **Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromso Study.** *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004, **11**(1):69-74.
178. Cashman KD, Wallace JM, Horigan G, Hill TR, Barnes MS, Lucey AJ, Bonham MP, Taylor N, Duffy EM, Seamans K *et al*: **Estimation of the dietary requirement for vitamin D in free-living adults ≥ 64 y of age.** *Am J Clin Nutr* 2009, **89**(5):1366-1374.
179. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF: **Decreased bioavailability of vitamin D in obesity.** *Am J Clin Nutr* 2000, **72**(3):690-693.
180. Compston JE, Vedi S, Ledger JE, Webb A, Gazet JC, Pilkington TR: **Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity.** *Am J Clin Nutr* 1981, **34**(11):2359-2363.
181. Cooper AR, Page A, Fox KR, Misson J: **Physical activity patterns in normal, overweight and obese individuals using minute-by-minute accelerometry.** *Eur J Clin Nutr* 2000, **54**(12):887-894.
182. Janssen I, Katzmarzyk PT, Boyce WF, Vereecken C, Mulvihill C, Roberts C, Currie C, Pickett W: **Comparison of overweight and obesity prevalence in school-aged youth from 34 countries and their relationships with physical activity and dietary patterns.** *Obes Rev* 2005, **6**(2):123-132.
183. Davis JN, Hodges VA, Gillham MB: **Physical activity compliance: differences between overweight/obese and normal-weight adults.** *Obesity (Silver Spring)* 2006, **14**(12):2259-2265.
184. Zittermann A, Sabatschus O, Jantzen S, Platen P, Danz A, Dimitriou T, Scheld K, Klein K, Stehle P: **Exercise-trained young men have higher calcium absorption rates and plasma calcitriol levels compared with age-matched sedentary controls.** *Calcif Tissue Int* 2000, **67**(3):215-219.
185. Scheld K, Zittermann A, Heer M, Herzog B, Mika C, Drummer C, Stehle P: **Nitrogen metabolism and bone metabolism markers in healthy adults during 16 weeks of bed rest.** *Clin Chem* 2001, **47**(9):1688-1695.
186. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, Steele D, Chang Y, Camargo CA, Jr., Tonelli M *et al*: **Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients.** *Kidney Int* 2007, **72**(8):1004-1013.
187. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R: **Vitamin D and vascular calcification.** *Curr Opin Lipidol* 2007, **18**(1):41-46.
188. Van Lente F: **Markers of inflammation as predictors in cardiovascular disease.** *Clin Chim Acta* 2000, **293**(1-2):31-52.
189. Haug CJ, Aukrust P, Haug E, Morkrid L, Muller F, Froland SS: **Severe deficiency of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in human immunodeficiency virus infection: association with immunological hyperactivity and only minor changes in calcium homeostasis.** *J Clin Endocrinol Metab* 1998, **83**(11):3832-3838.

190. Muller K, Heilmann C, Poulsen LK, Barington T, Bendtzen K: **The role of monocytes and T cells in 1,25-dihydroxyvitamin D3 mediated inhibition of B cell function in vitro.** *Immunopharmacology* 1991, **21**(2):121-128.
191. Evans KN, Nguyen L, Chan J, Innes BA, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M: **Effects of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on cytokine production by human decidual cells.** *Biol Reprod* 2006, **75**(6):816-822.
192. Equils O, Naiki Y, Shapiro AM, Michelsen K, Lu D, Adams J, Jordan S: **1,25-Dihydroxyvitamin D inhibits lipopolysaccharide-induced immune activation in human endothelial cells.** *Clin Exp Immunol* 2006, **143**(1):58-64.
193. Riachy R, Vandewalle B, Belaich S, Kerr-Conte J, Gmyr V, Zerimech F, d'Herbomez M, Lefebvre J, Pattou F: **Beneficial effect of 1,25 dihydroxyvitamin D3 on cytokine-treated human pancreatic islets.** *J Endocrinol* 2001, **169**(1):161-168.
194. Oelzner P, Franke S, Muller A, Hein G, Stein G: **Relationship between soluble markers of immune activation and bone turnover in post-menopausal women with rheumatoid arthritis.** *Rheumatology (Oxford)* 1999, **38**(9):841-847.
195. Puts MT, Visser M, Twisk JW, Deeg DJ, Lips P: **Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty.** *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, **63**(4):403-411.
196. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, Tyroler HA: **Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease.** *N Engl J Med* 1990, **322**(24):1700-1707.
197. Dalderup LM: **Vitamin D, cholesterol, and calcium.** *Lancet* 1968, **1**(7543):645-646.
198. Hines TG, Jacobson NL, Beitz DC, Littledike ET: **Dietary calcium and vitamin D: risk factors in the development of atherosclerosis in young goats.** *J Nutr* 1985, **115**(2):167-178.
199. Heikkinen AM, Tuppurainen MT, Niskanen L, Komulainen M, Penttila I, Saarikoski S: **Long-term vitamin D3 supplementation may have adverse effects on serum lipids during postmenopausal hormone replacement therapy.** *Eur J Endocrinol* 1997, **137**(5):495-502.
200. Andersen R, Brot C, Mejborn H, Molgaard C, Skovgaard LT, Trolle E, Ovesen L: **Vitamin D supplementation does not affect serum lipids and lipoproteins in Pakistani immigrants.** *Eur J Clin Nutr* 2009.
201. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Lanspa SJ, Healy JC, DeLuca HF: **An investigation of sources of variation in calcium absorption efficiency.** *J Clin Endocrinol Metab* 1995, **80**(2):406-411.
202. Fordtran JS, Locklear TW: **Ionic constituents and osmolality of gastric and small-intestinal fluids after eating.** *Am J Dig Dis* 1966, **11**(7):503-521.
203. Drenick EJ: **The influence of ingestion of calcium and other soap-forming substances on fecal fat.** *Gastroenterology* 1961, **41**:242-244.
204. Reid IR: **Effects of calcium supplementation on circulating lipids: potential pharmacoeconomic implications.** *Drugs Aging* 2004, **21**(1):7-17.
205. Denke MA, Fox MM, Schulte MC: **Short-term dietary calcium fortification increases fecal saturated fat content and reduces serum lipids in men.** *J Nutr* 1993, **123**(6):1047-1053.
206. Van der Meer R, Welberg JW, Kuipers F, Kleibeuker JH, Mulder NH, Termont DS, Vonk RJ, De Vries HT, De Vries EG: **Effects of supplemental dietary cal-**

- cium on the intestinal association of calcium, phosphate, and bile acids. *Gastroenterology* 1990, **99**(6):1653-1659.
207. Giovannucci E: **Dietary influences of 1,25(OH)₂ vitamin D in relation to prostate cancer: a hypothesis.** *Cancer Causes Control* 1998, **9**(6):567-582.
208. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, Gamble GD, Grey A, Reid IR: **Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial.** *Bmj* 2008, **336**(7638):262-266.
209. Reid IR, Ames R, Mason B, Reid HE, Bacon CJ, Bolland MJ, Gamble GD, Grey A, Horne A: **Randomized controlled trial of calcium supplementation in healthy, nonosteoporotic, older men.** *Arch Intern Med* 2008, **168**(20):2276-2282.
210. **Dachverband Osteologie e.V.: DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen.** *Osteologie* 2009, **18**:304-328.
211. Grundy SM, Denke MA: **Dietary influences on serum lipids and lipoproteins.** *J Lipid Res* 1990, **31**(7):1149-1172.
212. Grimes DS: **Are statins analogues of vitamin D?** *Lancet* 2006, **368**(9529):83-86.
213. Morena M, Dupuy AM, Jaussent I, Vernhet H, Gahide G, Klouche K, Bargnoux AS, Delcourt C, Canaud B, Cristol JP: **A cut-off value of plasma osteoprotegerin level may predict the presence of coronary artery calcifications in chronic kidney disease patients.** *Nephrol Dial Transplant* 2009.
214. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE: **Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older.** *N Engl J Med* 1997, **337**(10):670-676.
215. Lind L, Lithell H, Skarfors E, Wide L, Ljunghall S: **Reduction of blood pressure by treatment with alphacalcidol. A double-blind, placebo-controlled study in subjects with impaired glucose tolerance.** *Acta Med Scand* 1988, **223**(3):211-217.
216. Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM: **Ultraviolet B and blood pressure.** *Lancet* 1998, **352**(9129):709-710.
217. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C: **Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women.** *J Clin Endocrinol Metab* 2001, **86**(4):1633-1637.
218. Yuan W, Pan W, Kong J, Zheng W, Szeto FL, Wong KE, Cohen R, Klopot A, Zhang Z, Li YC: **1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter.** *J Biol Chem* 2007, **282**(41):29821-29830.
219. Zhou C, Lu F, Cao K, Xu D, Goltzman D, Miao D: **Calcium-independent and 1,25(OH)₂D₃-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1alpha-hydroxylase knockout mice.** *Kidney Int* 2008, **74**(2):170-179.
220. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD: **Effect of vitamin D on blood pressure' a systematic review and meta-analysis.** *J Hypertens* 2009.
221. Sneve M, Figenschau Y, Jorde R: **Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects.** *Eur J Endocrinol* 2008, **159**(6):675-684.

222. Zemel MB: **Role of calcium and dairy products in energy partitioning and weight management.** *Am J Clin Nutr* 2004, **79**(5):907S-912S.
223. Bikle DD, Hagler L, Lollini LO, Hull SF, Herman RH: **Work-induced muscle hypertrophy in vitamin D-deficient rats.** *Am J Clin Nutr* 1979, **32**(3):515-516.
224. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ: **Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial.** *Jama* 2005, **293**(1):43-53.
225. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J: **Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial.** *Jama* 2006, **295**(7):761-775.
226. Scholz GH, Flehming G, Scholz M: **Evaluation des DGE-Selbsthilfeprogramms "ICH nehme ab". Gewichtsverlust, Ernährungsmuster und Akzeptanz nach einjähriger beratergestützter Intervention bei übergewichtigen Personen.** *Ernährungs-Umschau* 2005, **52**:226-231.
227. Wing RR, Tate DF, Gorin AA, Raynor HA, Fava JL: **A self-regulation program for maintenance of weight loss.** *N Engl J Med* 2006, **355**(15):1563-1571.
228. Ayyad C, Andersen T: **Long-term efficacy of dietary treatment of obesity: a systematic review of studies published between 1931 and 1999.** *Obes Rev* 2000, **1**(2):113-119.
229. Djuric Z, DiLaura NM, Jenkins I, Darga L, Jen CK, Mood D, Bradley E, Hryniuk WM: **Combining weight-loss counseling with the weight watchers plan for obese breast cancer survivors.** *Obes Res* 2002, **10**(7):657-665.
230. Johansson L, Solvoll K, Bjorneboe GE, Drevon CA: **Under- and overreporting of energy intake related to weight status and lifestyle in a nationwide sample.** *Am J Clin Nutr* 1998, **68**(2):266-274.
231. Goris AH, Westerterp-Plantenga MS, Westerterp KR: **Undereating and under-recording of habitual food intake in obese men: selective underreporting of fat intake.** *Am J Clin Nutr* 2000, **71**(1):130-134.

8 ANHANG

Patienteninformation

Einverständniserklärung

Anleitung zur Einnahme des Nährstoffpräparats

Anleitung zur Durchführung des Ernährungsprotokolls

Ernährungsprotokoll

Aktivitätsfragebogen

Institut für angewandte Telemedizin
Klinik für Thorax- und
Kardiovaskularchirurgie
Direktor:
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Reiner Köfner

Georgstr. 11
32545 Bad Oeynhausen
Telefon: +49-(0) 57 31 – 97 2464
Telefax: +49-(0) 57 31 – 97 2457

Informationsblatt zur SMART-Studie

Sehr geehrte Probandin,
sehr geehrter Proband,

Im Winter 2005/2006 startet am Institut für angewandte Telemedizin (IFAT) des Herz- und Diabeteszentrums NRW, Bad Oeynhausen die SMART-Studie mit dem Titel: „Einfluss verschiedener Kostformen auf den Erfolg einer telemedizinisch betreuten Gewichtsreduktion übergewichtiger Personen“.

SMART steht für **Schlank mit angewandter Telemedizin**.
Das Projekt wird von Ihrer Krankenkasse unterstützt.

Zweck der Studie

In der Studie soll der Einfluss verschiedener Kostformen im Rahmen einer telemedizinischen Betreuung auf das Körpergewicht, die Körperzusammensetzung, ausgewählte Untersuchungsparameter und den Blutdruck untersucht werden. Dabei soll zusätzlich die Wirkung einer täglichen Vitamin D-Gabe (Supplementierung) während der Studienzeit auf die Körperzusammensetzung ermittelt werden.

Studienaufbau

Die gesamte Studiendauer beträgt für Sie ein Jahr. In dieser Zeit haben Sie insgesamt drei Untersuchungstermine im Herz- und Diabeteszentrum NRW (HDZ). Die Studie wird ambulant durchgeführt, d.h. während der Studie befinden Sie sich zu Hause.

In der ersten Studienphase, die sechs Monate dauert, führen Sie täglich die empfohlene Ernährung durch. Durch das IFAT werden Sie in wöchentlichen Telefongesprächen betreut. Mit Beginn der zweiten Studienphase, die ebenfalls sechs Monate beträgt, wird die wöchentliche Betreuung abgeschlossen. Nach einem Jahr erfolgt die Abschlussuntersuchung im HDZ.

Studienablauf

Die Studie beginnt mit Ihrer Eingangsuntersuchung und Aufklärung im HDZ. Sie werden nach dem Zufallsprinzip in eine kohlenhydratbetonte bzw. eine fett- und proteinbetonte Kostform-Gruppe eingeteilt. Über die jeweilige Kostform werden Sie ausführlich aufgeklärt. Sie erhalten umfangreiches Informationsmaterial.

Sie erhalten zusätzlich ein Vitamin D- oder Placebo-Präparat. Als Placebo wird die Lösung ohne Vitamin-Eigenschaft bezeichnet. Die Einteilung in die Vitamin D- oder Placebo-Gruppe erfolgt zufällig. Dieser Teil der Studie erfolgt doppelblind, d.h. weder Sie noch Ihr Betreuer wissen, ob Sie das Vitamin D- oder Placebo-Präparat erhalten. Ihnen wird außerdem eine spezielle elektronische Waage ausgehändigt, mit der durch ein eingebautes Modul das Körpergewicht aus Ihrer Wohnung an die Zentrale des IFAT gesendet wird.

Sechs Monate lang erarbeiten Sie gemeinsam mit Ihrem Betreuer aus dem IFAT in wöchentlichen Telefonaten das jeweilige Abnehm-Programm.

Für den Lebensmitteleinkauf, Mahlzeitenzubereitung und -zusammenstellung sind Sie zu Hause selbst verantwortlich. Jeden Monat wird von Ihnen ein Ernährungsprotokoll angefertigt und ein Aktivitätsfragebogen ausgefüllt, um Ihre Nährstoffaufnahme und Ihren Energieumsatz zu charakterisieren.

Nach sechs Monaten finden sowohl eine Zwischenuntersuchung als auch ein Gespräch im HDZ statt. In den folgenden sechs Monaten sollten Sie versuchen, ihre Ernährungsweise beizubehalten und ihr erreichtes Gewicht zu halten. Das Vitamin- bzw. Placebo-Präparat wird weiterhin eingenommen.

Ein Jahr nach Studienbeginn erfolgt dann die Abschlussuntersuchung.

Nach der Auswertung der Daten werden Ihnen selbstverständlich die Ergebnisse der Studie mitgeteilt und gegebenenfalls präsentiert werden.

Einschlusskriterien

- Body Mass Index (BMI) > 27 kg/m²
- Alter: 18-70 Jahre
- Krankenversicherung bei einer BKK der BKK Arbeitsgemeinschaft OWL

Ausschlusskriterien

- Schrittmacherpatienten
- Schwangerschaft (Schwangerschaftstest zu Beginn der Studie) und Stillzeit
- Personen mit vegetarischer Ernährungsweise
- Personen mit Urolithiasis (Harn- bzw. Nierensteinen)
- Personen mit Cholelithiasis (Gallensteinen)

- Personen mit instabiler Angina Pectoris
- Personen mit hochgradiger Ischämie auf geringem Belastungsniveau
- Personen mit hochgradigem Herzklappenfehler
- Personen mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus
- Fehlende Einverständniserklärung
- Parallele Teilnahme an einer anderen Studie

Untersuchungen im Herz- und Diabeteszentrum NRW

An den drei Terminen finden jeweils folgende Untersuchungen statt:

- Blutentnahme
- Körperliche Untersuchung
- Blutdruckmessung am Oberarm
- Bestimmung des Körpergewichts durch Wiegen
- Bestimmung der Körperzusammensetzung mittels Bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA)
- Bestimmung des Hüft- und Taillenumfangs
- Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG)
- Belastungs-EKG

Risiken und Nebenwirkungen

Blutentnahme

Die Blutentnahme erfolgt im Rahmen der klinischen Routine-Blutentnahme. Es werden Ihnen an den Untersuchungsterminen jeweils ca. 20ml Blut abgenommen, während der einjährigen Studie insgesamt also 60ml. Bei einem Gesamtblutvolumen von ca. 4-6 Litern tolerieren Sie diesen Verlust ohne Probleme. (Zum Vergleich: Bei einer Blutspende werden Ihnen 500ml abgenommen.)

Eine Blutentnahme ist grundsätzlich mit gewissen Risiken verbunden, die jedoch gering sind.

- Als Folge von Verletzungen der Venen können Hämatome („blaue Flecken“) auftreten. Das Wohlbefinden bzw. die Arbeitsleistung wird hierdurch jedoch nicht oder nur geringfügig beeinträchtigt.
- In seltenen Fällen kann eine Venenentzündung entstehen.

Bestimmung der Körperzusammensetzung

Bei dieser Messung wird über Elektroden an Hand- und Fußgelenken ein kleiner nicht wahrnehmbarer Wechselstrom angelegt. Die Untersuchung ist nicht-invasiv und nicht mit gesundheitlichen Risiken verbunden.

Durchgeführte Diäten

Bei den verschiedenen Kostformen sind keine gesundheitlichen Risiken zu erwarten.

Vitamin D-Supplementation

Die Vitamin D-Supplementierung soll täglich 75µg betragen. Es handelt sich um eine Dosierung, die zur Aufrechterhaltung adäquater Blutspiegel als notwendig angesehen wird. Risiken sind durch diese Maßnahme nicht zu erwarten. Falls die Vitamin D-Gabe zu positiven Wirkungen im Rahmen der Studie führen sollte, können am Ende der Untersuchung alle Studienteilnehmer von den Ergebnissen profitieren, da in diesem Falle allen im Rahmen des Abbaus von Körperfettgewebe eine Vitamin D-Supplementierung empfohlen wird.

Abbruchkriterien

- Sie sind berechtigt, jederzeit ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Studie zu beenden.
- Aus medizinischen Gründen kann Sie der Prüfleiter von der Teilnahme ausschließen.

Freiwilligkeit

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig.

Datenschutz und Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht

Die Daten, die während der Studie erhoben werden, werden in anonymisierter Form gespeichert. Die ärztliche Schweigepflicht bleibt gewahrt.

Nach Abschluss der Auswertung werden die Unterlagen den gesetzlichen Bestimmungen entsprechend archiviert.

Studienleitung

Dr. med. H. Körtke
Oberarzt der Klinik für Thorax- und
Kardiovaskularchirurgie
Herz- und Diabeteszentrum NRW
Tel. 05731/97-2319
Fax 05731/97-1871

Ansprechpartner

Dipl. oecotroph. S. Frisch
Institut für angewandte Telemedizin
Herz- und Diabeteszentrum NRW
Tel. 05731/97-3364
Fax 05731/97-2457

PD Dr. oec. troph. A. Zittermann
Wissenschaftlicher Mitarbeiter
Herz- und Diabeteszentrum NRW
Tel. 05731/97-1912

Institut für angewandte Telemedizin
 Klinik für Thorax- und
 Kardiovaskularchirurgie
 Direktor:
 Prof. Dr. med. Dr. h. c. Reiner Körfer

Georgstr. 11
 32545 Bad Oeynhausen
 Telefon: +49-(0) 57 31 – 97 2464
 Telefax: +49-(0) 57 31 – 97 2457

Einverständniserklärung

Das Original dieser Einverständniserklärung verbleibt bei den Unterlagen. Eine Kopie wird dem Probanden ausgehändigt.

Ich _____
 (Vorname, Name)

erkläre, dass ich die Probandeninformation zur SMART-Studie mit dem Titel:

„Einfluss verschiedener Kostformen auf den Erfolg einer telemedizinisch betreuten Gewichtsreduktion übergewichtiger Personen“

und diese Einverständniserklärung erhalten habe.

- Ich wurde für mich ausreichend mündlich und schriftlich über die wissenschaftliche Untersuchung informiert.
- Ich erkläre, dass ich damit einverstanden bin, dass Blut, welches entnommen wird, für die o.g. wissenschaftliche Untersuchung genutzt werden kann.
- Ich weiß, dass ich jederzeit meine Einwilligung, ohne Angaben von Gründen, widerrufen kann, ohne dass dies für mich nachteilige Folgen hat.
- Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung über mich erhobenen Daten sowie meine sonstigen mit dieser Untersuchung zusammenhängenden personenbezogenen Daten aufgezeichnet werden. Mit der Weitergabe der Untersuchungsergebnisse an meinen Hausarzt und meine Krankenkasse bin ich einverstanden. Ansonsten wird gewährleistet, dass meine personenbezogenen Daten nicht an Dritte weitergegeben werden. Bei der Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Zeitung wird aus den Daten nicht hervorgehen, wer an dieser Untersuchung teilgenommen hat. Meine persönlichen Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz.
- Mit der vorstehend geschilderten Vorgehensweise bin ich einverstanden und bestätige dies mit meiner Unterschrift.

_____,
 (Ort) (Datum)

 (Proband)

_____,
 (Ort) (Datum)

 (Studienleiter)

Wie nehme ich das Vitamin D ein?

Allgemeine Hinweise

- Es handelt sich um ein **sehr konzentriertes** Präparat. Halten Sie die Einnahmевorschriften deshalb bitte jeden Tag **genau ein**, da bei **unsachgemäßer Anwendung Nebenwirkungen** nicht ausgeschlossen werden können.
- Wenn Sie versehentlich die Einnahme des Präparates vergessen haben, notieren Sie das entsprechende Datum und fahren am nächsten Tag wie gewohnt mit der Einnahme fort.
- Bitte nehmen Sie jeden Tag **einmal 5 Tropfen** des Nährstoffpräparates **während einer fetthaltigen Mahlzeit ein**. Das Präparat ist **geschmackneutral**, sodass Sie keine Geschmacksveränderungen bemerken werden.
- Ein Fläschchen reicht ungefähr für **60 Tage**.
Bringen Sie die Flaschen (auch, wenn Sie noch nicht ganz leer sind) bitte beim nächsten Untersuchungstermin wieder mit. Sie werden regelmäßig neue Flaschen für den nächsten Zeitraum erhalten.

Dosierungsanleitung:

- Bitte nehmen Sie **täglich 5 Tropfen** des Präparates ein. Achten Sie darauf, dass die Einnahme **immer** mit einer **fetthaltigen Hauptmahlzeit** verbunden ist.

Beispiel:

- Zum Frühstück: Nehmen Sie 5 Tropfen auf z.B. eine *Scheibe Brot mit Butter, Käse oder Wurst*.
- Zum Mittag-/Abendessen: Nehmen Sie 5 Tropfen mit z.B. einem Stück *Fleisch oder Fisch, mit fetthaltiger Suppe oder Eintopf* ein.

Tipp:

- Nehmen Sie das Vitamin D am besten immer zu einer **bestimmten fetthaltigen Mahlzeit** am Tag ein, um die **Gewöhnung** an die tägliche Einnahme zu erleichtern.

Sabine Frisch • Herz- und Diabeteszentrum NRW • Georgstr. 11 • 32545 Bad Oeynhausen • Tel.: 05731 / 97 3364 • Fax: 05731-97 2457

Wie wird das Ernährungsprotokoll ausgefüllt?

Allgemeine Hinweise

- Bitte notieren Sie an drei aufeinanderfolgenden Tagen, von denen einer ein Wochenendtag ist, *was* und *wieviel* Sie essen und trinken. In dem Telefongespräch können wir die Tage für Sie festlegen.
- Schreiben Sie bitte vollständig und ehrlich alles auf, was Sie verzehrt haben.
- Essen Sie die gewohnten Lebensmittel und die gewohnten Mengen.
- Senden Sie das Ernährungsprotokoll in dem Freiumschlag an das IFAT.

Bitte essen und trinken Sie an diesen Tagen genauso wie immer!!!

Wie soll notiert werden?

- Tragen Sie bitte grundsätzlich alles ein, was Sie verzehren, d.h. alle Speisen und Getränke (auch Milch und Zucker für den Kaffee oder Tee), Süßigkeiten auch Kleinigkeiten zwischendurch.
- Suchen Sie ein verzehrtes Lebensmittel in der entsprechenden **Lebensmittelgruppe** (z.B. Marmelade in der Gruppe *Brotaufstrich*).
- Wenn möglich, sollten Gerichte beim Notieren **zerlegt** werden, z.B. Spaghetti Bolognese in *Nudeln* (Spaghetti) und in *Hackfleischsoße*. Ausnahme bilden Fertiggerichte. Schreiben Sie bitte Gericht, Hersteller und Menge in die Tabelle „*Lebensmittel, die nicht aufgeführt sind*“.
- Schätzen Sie die Menge bitte gut ab und machen Sie in der Spalte **Anzahl** entweder für jede Portion einen Strich oder notieren Sie die Ziffer (z.B. für drei Scheiben Mischbrot entweder „III“ oder ein „3“ eintragen). Wenn Sie die **genauen Mengenangaben** wissen, vermerken Sie diese bitte zusätzlich (z.B. Quark 250g).
- Für die einzelnen Lebensmittel sind jeweils die gewöhnlichen Maßeinheiten angegeben. So wird z.B. Brot in *Scheiben* und Kaffee in *Kaffeetassen* angegeben.
- Hat man eine kleinere Portion als angegeben gegessen bzw. getrunken (z.B. ¼ Apfel) trägt am einfach ¼ ein.
- Gerichte/Lebensmittel, die Sie **nicht in der Liste** finden, tragen Sie bitte unter *Lebensmittel, die nicht aufgeführt sind* mit möglichst genauer Portionsangabe ein.

Tipps:

- Notieren sie am besten während oder direkt nach der Mahlzeit.
- Am Abend sollten Sie noch einmal über den vergangenen Tag nachdenken - am besten mit der Liste in der Hand- ob etwas vergessen wurde.

Sabine Frisch • Herz- und Diabeteszentrum NRW • Geoastr. 11 • 32545 Bad Oeynhausen • Tel.: 05731 / 97 3364 • Fax: 05731-97 2457

Probanden-ID.: SMART- **3-Tage-Ernährungsprotokoll**Durchführung am
Datum:

	Tag 1	Tag 2	Tag 3
Brot	in Scheiben		
Weißbrot, Toastbrot			
Mischbrot, Graubrot, Roggenbrot			
Vollkornbrot			
Schwarzbrot			
Knäckebrot			

Brötchen	in Stück		
Brötchen			
Roggenbrötchen, Vollkornbrötchen, Mehrkornbrötchen			
Süßes Brötchen			
Croissant			

Brotaufstrich, Butter, Margarine, Öl	in Teelöffeln		
Marmelade, Konfitüre, Gelee			
Honig			
Nußnougatcreme			
Butter (auch zum Kochen / Braten)			
<small>Sorte / Name</small>			
Margarine (auch zum Kochen / Braten)			
<small>Sorte / Name</small>			
Öl (auch zum Kochen / Braten)			
<small>Sorte / Name</small>			

Müsli, Getreidebrei	in Eßlöffeln		
Haferflocken (trocken)			
Cornflakes (trocken)			
Cornflakes mit Zucker (trocken) (z.B. Frosties)			
Müsli (trocken)			
<small>Sorte / Name</small>			

Kuchen und Gebäck	in Stück		
Sahnetorte, Crêmetorte			
Trockener Kuchen (z. B. Marmorkuchen)			
<small>Name/ Hersteller</small>			
Kuchen mit Füllung/mit Belag (z. B. Käsekuchen)			
<small>Name/ Hersteller</small>			
Obstkuchen			
<small>Name/ Hersteller</small>			
Kekse, Plätzchen			
<small>Sorte / Name</small>			

Sabine Frisch • Herz- und Diabeteszentrum NRW • Geogr. Str. 11 • 32545 Bad Oeynhausen • Tel.: 05731 / 97 3364 • Fax: 05731-97 2457

	Tag 1	Tag 2	Tag 3
Käse, Milchprodukte, Milch (eine Portion entspricht dem Belag einer Scheibe Brot)	in Esslöffeln, Scheiben, Portionen, Bechern oder Tassen		
Fettgehalt in %			
Quark, Frischkäse (in Esslöffeln)			
Hart- und Schnittkäse (z.B. Emmentaler, Gouda) (in Scheiben)			
Weichkäse (z.B. Camembert) (in Portionen)			
Joghurt, Kefir (im Becher à 150 g)			
Buttermilch (in Tassen à 150 ml)			
Milch (in Tassen à 150 ml)			
Saure Sahne, Dickmilch (im Becher à 150 g)			
Süße Sahne/Schlagsahne (im Becher à 150 g)			
Wurst (eine Portion entspricht dem Belag einer Scheibe Brot)	in Portionen oder Stück		
Salami, Cervelatwurst (in Scheiben)			
Leberwurst (in Portionen)			
Fettarme Wurst (z.B. Geflügelwurst, Bierschinken)			
Gekochter Schinken (in Scheiben)			
Roher Schinken, geräuchert (in Portionen)			
Wienerle, Frankfurter, Fleischwurst (in Stück)			
Fleisch, Fisch, Eier	in Portionen oder Stück		
Zubereitung / Sorte			
Rindfleisch (in Portionen)			
Kalbfleisch (in Portionen)			
Schweinefleisch (in Portionen)			
Lammfleisch (in Portionen)			
Geflügelfleisch (in Portionen)			
Wild (in Portionen)			
Hackfleisch (in Portionen)			
Innereien (z. B. Leber, Niere) (in Portionen)			
Fisch (in Portionen)			
Eier (in Stück)			
Suppe, Eintopf	in Tellern		
Klare Suppe			
Gebundene Suppe/Crèmesuppe			
Eintopf mit Fleisch/Wurst			
Eintopf ohne Fleisch, Gemüseeintopf			

Sabine Frisch • Herz- und Diabeteszentrum NRW • Geosstr. 11 • 32545 Bad Oeynhausen • Tel.: 05731 / 97 3364 • Fax: 05731-97 2457

	Tag 1	Tag 2	Tag 3
Kartoffeln, Nudeln, Reis, Pizza	in Portionen oder Stück		
Kartoffeln (in Portionen)			
Pellkartoffeln (in Portionen)			
Kartoffelbrei (in Portionen)			
Bratkartoffeln (in Portionen)			
Knödel (in Stück)			
Nudeln, eifrei (in Portionen)			
Vollkornnudeln (in Portionen)			
Weißer Reis (in Portionen)			
Vollkornreis (in Portionen)			
Pfannkuchen (in Stück)			
Pizza (in Stück)			
Belag			

Gemüse, Salat	in Portionen		
Sorte/ Zubereitung			
Erbsen, Linsen, Bohnen			
Kohlgemüse			
Fenchel, Lauch, Spargel			
Möhre, Radieschen, Rettich, Rote Beete, Sellerie			
Spinat, Mangold			
Tomate, Zucchini, Paprika, Gurke, Aubergine			
Pilze			
Kopfsalat			
Kartoffelsalat			
Fleischsalat			

Obst	in Stück oder Portionen		
Sorte/Name			
Apfel, Birne (in Stück)			
Banane (in Stück)			
Beeren (z.B. Brom-, Erd-, Heidelbeere (in Portionen)			
Kirsche, Aprikose, Pflaume, Pfirsich			
Zitrusfrüchte (z.B. Orange, Mandarine) (in Stück)			
Südfrüchte (z.B. Ananas, Mango, Kiwi) (in Stück)			
Weintrauben			
Trockenobst (in Stück)			

Soßen, Salatsoßen	in Portionen		
Name/Sorte			
Bratensoße			
Hackfleischsoße			
Tomatensoße			
Joghurt-Salatsoße			
Andere Soßen			

Sabine Frisch • Herz- und Diabeteszentrum NRW • Geosstr. 11 • 32545 Bad Oeynhausen • Tel.: 05731 / 97 3364 • Fax: 05731-97 2457

	Tag 1	Tag 2	Tag 3
Süßwaren, Knabberereien, Nachspeisen	in Stück, Tassen, Eßlöffeln oder Portionen		
Milchschokolade (in Stück)			
Zartbitter-Schokolade (in Stück)			
Bonbons, Drops (in Stück)			
Sonstige Süßwaren ohne Zucker (in Stück)			
Salzstangen (in Portionen)			
Nüsse (in Eßlöffeln)			
Erdnüsse geröstet und gesalzen			
Vanillepudding (in Portionen)			
Eis (in Portionen)			
Kartoffelchips (in Portionen)			

Kaffee, Tee, Kondensmilch, Kakao, Zucker	in Tassen à 150 ml oder Teelöffeln		
Kaffee (coffeinhaltig) (in Tassen à 150 ml)			
Schwarzer Tee (in Tassen à 150 ml)			
Kräutertee, Früchtetee (in Tassen à 150 ml)			
Kakao mit Milch (in Tassen à 150 ml)			
Kakao mit Wasser (in Tassen à 150 ml)			
Zucker (in Teelöffeln)			
Kaffeesahne, Kondensmilch (in Teelöffeln)			
Fettgehalt			

Bier	in Flaschen à 500 ml		
Bier (z. B. Pils, Alt, Kölsch)			
Alkoholfreies Bier			

Wein, Sekt, Spirituosen	in Gläsern		
Weißwein (in Gläsern à 250 ml)			
Rotwein (in Gläsern à 250 ml)			
Sekt (in Gläsern à 100 ml)			
Liköre (in Gläsern à 2 cl)			
Klare Branntweine (in Gläsern à 2 cl)			

Säfte, Wasser, sonstige Getränke	in Gläsern à 200 ml		
Sorte/Name			
Fruchtsaft, 100 % Frucht			
Fruchtnektar, 50 % Frucht			
Gemüsesaft			
Multivitaminsaft			
Limonaden			
Colagetränke			
Diätgetränke (mit Süßstoff)			
Mineralwasser			
Calciumangereicherte Getränke (z.B. Orangensaft mit Calcium)			

Sabine Frisch • Herz- und Diabeteszentrum NRW • Georgstr. 11 • 32545 Bad Oeynhausen • Tel.: 057 31 1 97 3364 • Fax: 057 31-97 2457

	Tag 1	Tag 2	Tag 3
Lebensmittel, die nicht aufgeführt sind	Menge		

Einnahme von Medikamenten, Mineralstoff- und Vitaminpräparaten:

Probanden-ID.: SMART-

Datum:

Aktivitätsfragebogen*

Bitte beantworten Sie die Fragen zur Ihrer körperlichen Aktivität

1. Wie ist Ihre hauptsächliche Tätigkeit während Ihres (Berufs-)Alltags?

- sitzende Tätigkeiten** (z.B. Büro, Computer, Student)
 mäßige Bewegung (z.B. Handwerker, Hausmeister, Hausfrau, Verkäufer)
 intensive Bewegung (z.B. Bauarbeiter, Postbote, Packer)

2. Waren Sie in der vergangenen Woche regelmäßig zu Fuß unterwegs?

- ...auf dem Weg zur Arbeit oder zum Einkaufen. Ja Nein
 Wenn ja, wie lange sind Sie dabei gegangen? Insgesamt ca. _____ Minuten
 ...zum Spazieren gehen oder Wandern? Ja Nein
 Wenn ja, wie lange waren Sie letzte Woche spazieren? Insgesamt ca. _____ Minuten

3. Waren Sie in der vergangenen Woche regelmäßig mit dem Rad unterwegs?

- ...auf dem Weg zur Arbeit oder zum Einkaufen. Ja Nein
 Wenn ja, wie lange sind Sie dabei geradelt? Insgesamt ca. _____ Minuten
 ...auf dem Heimtrainer bzw. Radtouren? Ja Nein
 Wenn ja, wie lange sind Sie dabei geradelt? Insgesamt ca. _____ Minuten
 bei ca. _____ Watt-Leistung

4. Haben Sie einen Garten? Ja Nein

- Wenn ja, wie viele Stunden haben sie letzte Woche in Ihrem Garten verbracht?
 Insgesamt ca. _____ Stunden pro Woche
 Davon waren _____ Stunden Gartenarbeit
 und _____ Stunden Ruhe und Erholung

5. Steigen Sie regelmäßig Treppen?

- Nein Ja , ca. _____ Stockwerke, ca. _____ mal am Tag

6. Sind Sie im letzten Monat geschwommen?

- Nein Ja , ca. _____ Stunden im Monat (reine Schwimmzeit)

* In Anlehnung an den „Freiburger Fragebogen“ (Frey et al., Soz.-Präventivmed. 44:55-64, 1999)

Sabine Frisch • Herz- und Diabeteszentrum NRW • Georstr. 11 • 32545 Bad Oeynhausen • Tel.: 05731 / 97 3364 • Fax: 05731-97 2457

1. Haben Sie im **letzten Monat** Sport betrieben?

(z.B. Jogging, Fußball, Handball, Federball, Squash, Gymnastik, Tennis, Tischtennis)

- Nein** **Ja, wenn ja, welchen Sport**

Bitte so ausfüllen: z.B. Schwimmen 3 mal pro Woche/~~Monat~~ Dauer jeweils ca. 20 Minuten
oder Fußball 1 mal pro ~~Woche~~/ Monat; Dauer jeweils ca. 90 Minuten

	___ Mal pro Woche /Monat	Dauer jeweils ca. ___ Minuten
	___ Mal pro Woche /Monat	Dauer jeweils ca. ___ Minuten
	___ Mal pro Woche /Monat	Dauer jeweils ca. ___ Minuten
	___ Mal pro Woche /Monat	Dauer jeweils ca. ___ Minuten
	___ Mal pro Woche /Monat	Dauer jeweils ca. ___ Minuten
	___ Mal pro Woche /Monat	Dauer jeweils ca. ___ Minuten

2. Wie viele Stunden Freizeit pro Tag haben Sie für Entspannung und Erholung?

ca. ___ Stunden
davon entfallen auf das Fernsehen ca. ___ Stunden

Sonstige Aktivitäten (Art und Dauer)/ persönliche Bemerkungen:

Bitte senden Sie den ausgefüllten Aktivitätsfragebogen (zusammen mit dem Ernährungsprotokoll) in einem der Freiumschläge an das IFAT.

9 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen, all denen meinen Dank auszusprechen, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben:

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Prof. Dr. Armin Zittermann für die Überlassung des Themas und die Lehre des wissenschaftlichen Arbeitens. Seine ständige Bereitschaft mich zu unterstützen, seine konstruktive Kritik und Motivation haben wesentlich zur Durchführung der Studie und zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen. Für seine Hilfestellung bei der statistischen Auswertung möchte ich mich besonders bedanken.

Bei Herrn Prof. Dr. Peter Stehle bedanke ich mich für die Durchsicht der Arbeit und die wissenschaftliche Unterstützung. Seine Hinweise und kritischen Anregungen, insbesondere im Rahmen der Fertigstellung dieser Arbeit, waren mir eine wertvolle Hilfe.

Mein spezieller Dank gilt Herrn PD Dr. Heinrich Körtke, Leiter des Instituts für angewandte Telemedizin am Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, für seine Vision, die zur Planung und Durchführung der telemedizinisch betreuten Studie führte. Seine Unterstützung war mir eine besondere Hilfe.

Allen Teilnehmern und Teilnehmerinnen der Studie möchte ich besonders danken. Ohne ihr Interesse an der Studie wäre diese nicht möglich gewesen.

Allen Diplomandinnen und Praktikantinnen, die mich bei der praktischen Durchführung der Studie unterstützt haben, möchte ich herzlich danken, insbesondere Frau Angelika Dreis.

Ich danke Herrn PD Dr. Christian Götting für die Organisation der Laborarbeit. Frau Marlies Ewald möchte ich für die praktische Umsetzung der Analysen und die freundliche, unkomplizierte Zusammenarbeit danken.

Für die Kooperation danke ich den zehn Betriebskrankenkassen (BKK) der Arbeitsgemeinschaft Ostwestfalen-Lippe, vor allem Herrn Wolfgang Diembeck von der BKK Bertelsmann, der das telemedizinisch betreute Gewichtsreduktionsprojekt mit ins Leben gerufen hat.

Bei allen Kolleginnen und Kollegen des Instituts für angewandte Telemedizin, der kardiochirurgischen Ambulanz und der kardiochirurgischen Funktionsdiagnostik am Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen bedanke ich mich für den hilfsbereiten und engagierten Einsatz sowie jede Unterstützung.

Für das Korrekturlesen dieser Arbeit, die konstruktiven Anmerkungen und die Motivation danke ich meinen Freundinnen Frau Maja Hirth und Frau Sophia Herber.

Nicht zuletzt danke ich herzlich meiner Familie, vor allem meinen Eltern und meinem Freund Thanit Jamprot, die mich während des gesamten Wegs unterstützt, motiviert und an mich geglaubt haben. Ihr Rückhalt hat mir das Schreiben dieser Arbeit wesentlich erleichtert.