

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und  
Internistische Intensivmedizin der Medizinischen Fakultät Charité -  
Universitätsmedizin Berlin

## DISSERTATION

Vitamin D-Status [25(OH)D<sub>3</sub>] und Mortalität von  
Hämodialysepatienten

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Hans-Jürgen Schober-Halstenberg  
aus Bad Godesberg (Nordrhein-Westfalen)

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. U. Frei  
2. Prof. Dr. med. M. Girndt  
3. Prof. Dr. W. Pommer

Datum der Promotion: 19. November 2010

# Kapitel 7

## Zusammenfassung

Nach der Identifikation des Vitamin D<sub>3</sub> (Cholecalciferol) durch Windhaus im Jahr 1928, und der Synthetisierung des aktiven Vitamin D-Metaboliten (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, Calcitriol) im Jahr 1971 (vgl. Nomenklatur Seite 26) werden die nicht-kalzämischen pleiotropen Wirkungen des Vitamin D seit ca. 20 Jahren weltweit zunehmend erforscht. Die Effekte bei der Kalzium-Phosphat- und PTH-Regulation [kalzämische Wirkungen] sind vielfach beschrieben und seit Langem verstanden. Die nicht-kalzämischen Wirkungen des Vitamin D-Mangels und deren Einfluss auf die Mortalität einer repräsentativen deutschen Hämodialysepatientengruppe in Bezug zum normalen 25 Vitamin D-Spiegel werden in dieser Arbeit beschrieben.

- Die Annahme (vgl. Kapitel 2 auf Seite 8), dass trotz angenommener leitliniengrechter Substitution mit dem aktiven Vitamin D-Metaboliten Calcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) oder dessen Analoga die Mortalität einer Kohorte von 17.291 Hämodialysepatienten von der Höhe der Vitamin D-Spiegel (Calcidiol, 25(OH)D<sub>3</sub>) abhängig ist, muss bestätigt werden. Das Risiko des Versterbens wurde mit der Coxregression (HR) am Beispiel der Inzidenzkohorte 1997-2001 mit 5-jähriger Nachbeobachtungszeit analysiert. Die explorative Begleitauswertung der Inzidenzkohorte 1995-2006 mit dem Logistischen Regressionsmodell [OR] bestätigt die Ergebnisse.
- Die Mehrheit der Patienten (64%) hatte einen Vitamin D-Mangel (25(OH)D 12.5 bis <20 ng/mL) oder einen schweren Mangel (25(OH)D <12.5 ng/ml), wobei fast die Hälfte (46%) einen schweren Mangel hatte.  
Der Median der Vitamin D-Spiegel der Hämodialysepatienten stieg im Beobachtungszeitraum von 1995 bis 2006 kontinuierlich von 8,5 ng/ml auf 21,0 ng/ml (fast 150%) an.

- Im Vergleich zum Normalwert des Vitamin D-Spiegels  $>30$  ng/ml für den das Hazard Risiko gleich 1 gesetzt wurde, ist bei einem Vitamin D-Wert von  $\leq 20$  ng/ml das allgemeine Mortalitätsrisiko [HR] 1,40 fach ((95%CI (1,19-1,76));  $p=0,0000$ ) deutlich erhöht. Bei einem Vitamin D-Spiegel  $<12,5$  mg/ml steigt das Mortalitätsrisiko auf [HR] 1,90 ((95%CI (1,67-2,17));  $p=0,0000$ ). Die Ergebnisse der Coxregression sind in der Tabelle 5.3 auf Seite 56 und in der Abbildung 6.3 auf Seite 66 detailliert dargestellt.
- Die Analyseergebnisse zeigen eine deutliche Saisonalität der Vitamin D-Spiegel bei Dialysebeginn der Patienten (Inzidenz) und zur Mortalität (vgl. Kapitel 5.2 beginnend auf Seite 50). Bemerkenswert ist, dass die multimorbiden und überwiegend alten Dialysepatienten eine deutliche saisonale Schwankung des Vitamin D-Status im Jahresverlauf zeigen.
- Der endemische Vitamin D-Mangel in der deutschen Bevölkerung wurde 2008 in einer Publikation des Robert-Koch-Instituts (RKI)[32] dargestellt. Auf der Grundlage der im Beobachtungszeitraum 1997-2006 analysierten Vitamin D-Spiegel der deutschen Bevölkerung im Labor datensatz und der Hämodialysepatienten (vgl. 4.1 auf Seite 28) konnten die Beobachtungen des RKI mit dem in dieser Arbeit benutzten Datensatz bestätigt werden.
- Eine allgemeine Vitamin D-Substituion der Bevölkerung und insbesondere von chronisch Kranken wird empfohlen [9]. Die derzeitigen Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Ernährung aus 2008 entsprechen nicht den international anerkannten Erkenntnissen, Überlegungen und Veröffentlichungen für eine ausreichende und die Gesundheit fördernde Versorgung mit Vitamin D [9].
- Die Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit von Leitlinien und bei Empfehlungen (vgl. Kapitel 1.1 auf Seite 2), die ausreichende Vitamin D-Spiegel in allen Stadien der Nierenerkrankung so wie bei der gesunden Bevölkerung empfehlen.