

Leonie Hagen
Dr. med.

The associations of 25-hydroxyvitamin D levels with genetic, epigenetic and oxidative stress-based aging markers and a combined prediction of all-cause mortality

Fach/Einrichtung: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. rer. hum. biol. Ben Schöttker

Bisherige Studien konnten eine starke Assoziation von Vitamin D-Mangel mit Mortalität zeigen und geben Hinweise darauf, dass eine ausreichende Konzentration von Vitamin D im Serum als ein Faktor für die Resilienz gegenüber potentiell tödlichen Erkrankungen fungieren könnte. Ob die Assoziation von 25-Hydroxy-Vitamin D mit der Mortalität unabhängig von anderen Biomarkern des Alterns ist wurde noch nicht untersucht.

Daher wurde in dieser Arbeit die Assoziation von 25-Hydroxy-Vitamin D mit bereits etablierten Biomarkern des Alterns analysiert und untersucht, ob der prädiktive Wert der 25-Hydroxy-Vitamin D-Konzentration für die Gesamtmortalität unabhängig von den genannten Biomarkern ist. Verwendet wurden dafür die Telomerlänge der Leukozyten-DNA, die epigenetische Altersbeschleunigung und die Marker 8-Isoprostan und oxidiertes Guanin/Guanosin, beides Marker für oxidativen Stress.

Die Dissertation basierte auf der ESTHER Studie (Epidemiologische Studie zu Chancen der Verhütung, Früherkennung und optimierten Therapie chronischer Erkrankungen in der älteren Bevölkerung), eine Kohortenstudie mit 9940 Teilnehmern aus dem Saarland, zwischen 50 und 74 Jahren alt, die von 2000 bis 2002 von ihren Hausärzten bei einer Vorsorgeuntersuchung rekrutiert wurden. Die Datenerhebung bestand aus standardisierten Fragebögen und der Entnahme von Blut- und Urinproben. Teilnehmer mit einer fehlenden Blutprobe wurden von dieser Analyse ausgeschlossen, sodass die Basisdaten von 9822 Teilnehmern verwendet wurden. Die Telomerlänge der Leukozyten-DNA wurde bei 3564 Probanden, die epigenetische Altersbeschleunigung bei 1757 Probanden bestimmt.

Die Assoziation der Biomarker mit dem Alter wurde mit linearen Regressionsmodellen und die Assoziation der Biomarker miteinander mit generalisierten linearen Modellen untersucht. Die Längsschnittanalyse mit dem Endpunkt Gesamtmortalität wurde mit einem Cox-Regressionsmodell für alle Quartile der Biomarker mit jeweils dem ersten Quartil als Referenz in verschiedenen Modellen und mit unterschiedlichen Adjustierungen durchgeführt. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung der Marker mit der Gesamtmortalität wurde graphisch mithilfe kubischen Splines dargestellt. Außerdem wurde die Gesamtmortalität für die Marker 8-Isoprostan, epigenetische Altersbeschleunigung, Telomerlänge und 25-Hydroxy-Vitamin D

für jeweils definierte ungünstige und das Risiko für ein, zwei, drei oder vier Biomarker im jeweils ungünstigen Bereich berechnet.

Es wurde für die potentiellen Confounder Alter, Geschlecht, Bildung, Body-Mass-Index, Rauchverhalten, körperliche Aktivität, vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen und vorbestehende Krebserkrankungen, Jahreszeit der Blutentnahme, Batch-Effekt und Verteilung der Leukozytensubtypen adjustiert.

Die 25-Hydroxy-Vitamin D-Konzentration im Serum der Probanden nahm linear mit dem Alter ab um durchschnittlich 2,9 nmol/L alle 10 Jahre. Die Telomerlänge der Leukozyten-DNA und die epigenetische Altersbeschleunigung nahmen ebenfalls linear mit dem Alter ab. 25-Hydroxy-Vitamin D, die Telomerlänge der Leukozyten-DNA und die epigenetische Altersbeschleunigung waren außerdem assoziiert mit dem chronologischen Alter in den generalisierten linearen Modellen. Eine geringe Konzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D war signifikant assoziiert mit einer niedrigen Konzentration von 8-Isoprostan und oxidiertem Guanin/Guanosin, aber weder mit einer geringen Telomerlänge noch mit einem erhöhten biologischen Alter nach der epigenetischen Altersbeschleunigung.

Die Überlebenszeitanalyse mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14,3 Jahren ergab 2178 Todesfälle (22.2%) und zeigte eine erniedrigte Hazard Ratio für höhere 25-Hydroxy-Vitamin D-Konzentrationen in allen durchgeführten Modellen mit unterschiedlichen Adjustierungen, unabhängig von den anderen analysierten Biomarkern.

In der Darstellung mit kubischen Splines ist ein signifikanter Abfall der Hazard Ratio für höhere Konzentrationen von 25-Hydroxyvitamin D bis etwa 60 nmol/L sichtbar. Auch bei der Telomerlänge der Leukozyten-DNA sinkt die Hazard Ratio signifikant für Werte von etwa $\geq 6,4$ Kilo-Basenpaare. Die epigenetische Altersbeschleunigung erlangt in dieser Darstellung Signifikanz bei Werten von etwa ≤ -3 Jahren und zeigt dafür eine erniedrigte Hazard Ratio. Beide Marker für oxidativen Stress zeigen eine signifikant erhöhte Hazard Ratio: 8-Isoprostan ab einer Konzentration von etwa 0.21 nmol/mmol Kreatinin und oxidiertes Guanin und Guanosin ab einer Konzentration von etwa 170 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin.

Basierend auf den Ergebnissen der Mortalitätsanalyse wurden ungünstige Bereiche für die Marker 25-Hydroxy-Vitamin D, 8-Isoprostan, epigenetische Altersbeschleunigung und Telomerlänge der Leukozyten-DNA definiert. Im Vergleich zu den entsprechenden günstigen Bereichen zeigten die ungünstigen Bereiche eine erhöhte Hazard Ratio. Außerdem stieg die Hazard Ratio mit jedem weiteren Marker in einem ungünstigen Bereich an im Vergleich zu Teilnehmern mit keinem Marker in einem ungünstigen Bereich.

Die Ergebnisse zeigen eine lineare Abnahme der 25-Hydroxy-Vitamin D-Konzentration mit dem Alter und eine Assoziation mit der Gesamtmortalität, unabhängig der anderen untersuchten Biomarker. Eine ausreichende 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration scheint daher ein Biomarker für gesundes

Altern zu sein, unabhängig von der Telomerlänge der Leukozyten-DNA, der epigenetischen Altersbeschleunigung und der Konzentration von 8-Isoprostan und oxidierten Guanin/Guanosin.