

**Aus der Medizinischen Klinik 4 des Klinikums Leverkusen
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln
Direktor: Prof. Dr. med. J. D. Ringe**

**Querschnittsstudie zur Abschätzung
des Vitamin-D – Status in der Bevölkerung
in Deutschland
(DEVID-Studie)**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

Vorgelegt von
Christoph Kipshoven
aus Köln

Promoviert am 28. April 2010

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2010

- Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. J. Klosterkötter
1. Berichterstatter: Professor Dr. med. J. D. Ringe
2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Krone

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistung erhalten:

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und ist auch noch nicht veröffentlicht.

Köln, 23.09.2009

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ypö l'.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Laborwerte wurden analysiert von:

Spranger Laboratories, Lindberghstr. 9-13, 85051 Ingolstadt.

Die Codierung und statistische Auswertung der Dauerdiagnosen sowie der aktuellen Diagnosen erfolgte durch:

IFE Europe GmbH, Institute for Research and Development, Zeche Katharina 6,
45307 Essen.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Ringe für die Überlassung des Themas und seine freundliche und geduldige fachliche Beratung bei der Durchführung und Gestaltung der Arbeit.

Dem Sponsor der Studie, der Firma Opfermann Arzneimittel GmbH, danke ich für die Überlassung der bei der Studie erhobenen Roh-Daten.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	10
1.1 <i>Geschichte des Vitamin D</i>	11
1.2 <i>Metabolismus des Vitamin D</i>	13
2 Problemstellung / Ziele	14
3 Probanden und Methoden	16
3.1 <i>Studienorganisation</i>	16
3.2 <i>Studienplan</i>	18
3.2.1 <i>Studien Design</i>	18
3.2.2 <i>Probanden</i>	18
3.2.3 <i>Dauer</i>	19
3.2.4 <i>Zahl der Probanden</i>	19
3.2.5 <i>Erfasste Parameter</i>	19
3.2.6 <i>Ablauf</i>	19
3.2.7 <i>Statistik</i>	21
3.2.8 <i>Ethik</i>	21
3.2.9 <i>Aufklärung und Einwilligung der Probanden</i>	22
3.3 <i>Diskussion des Studiendesigns</i>	22
3.4 <i>Auswahl der Probanden</i>	23
3.5 <i>Verblindung</i>	23
3.6 <i>Qualitätssicherung</i>	24
3.7 <i>Laborverfahren</i>	24
3.8 <i>Probanden</i>	25
3.8.1 <i>Zeitpunkt der Blutentnahmen</i>	27
3.8.2 <i>Verteilung der Blutproben nach Postleitzahlgebieten</i>	28
3.9 <i>Diagnosen</i>	29

3.9.1 Dauerdiagnosen.....	29
3.9.2 Aktuelle Diagnose.....	31
4 Ergebnisse.....	33
4.1 Laborwerte.....	33
4.1.1 Vitamin D.....	34
4.1.2 Parathormon.....	37
4.1.3 Alkalische Phosphatase.....	39
4.1.4 Kreatinin.....	41
4.1.5 Phosphat.....	43
4.2 Probanden mit dunklem Hauttyp.....	45
4.3 Sturz.....	48
4.4 Aufenthalt in einem südlichen Land.....	50
4.5 Vitamin-D-Einnahme.....	52
4.6 Diagnosen.....	54
4.6.1 Dauerdiagnosen.....	54
4.6.2 Aktuelle Diagnosen.....	56
4.6.3 Diagnose Osteoporose.....	58
4.7 Geographische Lage (nach Postleitzahlgebieten).....	59
5 Diskussion.....	64
5.1 Vitamin D.....	69
5.2 Parathormon.....	70
5.3 Alkalische Phosphatase (AP).....	70
5.4 Calcium im Serum.....	72
5.5 Phosphat.....	73
5.6 Probanden mit dunklem Hauttyp.....	74
5.7 Sturz.....	75
5.8 Aufenthalt in einem südlichen Land.....	75

5.9 Vitamin-D-Einnahme.....	76
5.10 Diagnosen.....	76
6 Zusammenfassung.....	77
7 Anhang.....	81
8 Literatur.....	112
9 Vorabveröffentlichung der Ergebnisse.....	131
10 Lebenslauf.....	132

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AP	Alkalische Phosphatase
GEP	Gute epidemiologische Praxis
GGT	γ -Glutamyl-Transpeptidase
KW	Kalenderwoche
m	männlich
Max.	Maximum
Min.	Minimum
Mittelw.	Mittelwert
N, n	Anzahl
n. Br.	nördliche Breite
nm	Nanometer
SOC	System Organ Class
PLZ	Postleitzahl
PO4	Phosphat
PTH	Parathormon
SD	Standardabweichung
U/l	Units per liter
UV	Ultraviolett
VitD	Vitamin D
vs.	versus
w	weiblich

1 Einleitung

Die am besten untersuchte und wahrscheinlich wichtigste physiologische Funktion von Vitamin D ist die Aufrechterhaltung der Calcium- und Phosphathomöostase im Zusammenwirken mit Parathormon und Calcitonin. Calcium und Phosphat sind notwendig zur Mineralisierung der Knochen, für die Muskelkontraktionen, Nervenleitung sowie die allgemeine Funktion aller Körperzellen (Ringe 1998).

Die Hauptquelle des Menschen für Vitamin D ist die Eigensynthese in den oberen Hautschichten. Hier wird Provitamin D (7-Dehydrocholesterol) mit Hilfe des UV-Lichtes in Vitamin D₃ (Cholecalciferol) umgewandelt. Hierzu ist UV-Licht mit einer Wellenlänge von 290-315 nm (UV-B-Licht) notwendig. Das so produzierte Vitamin D₃ wird anschließend in Leber und Niere weiter metabolisiert und schließlich in den aktivsten Metaboliten 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ (Calcitriol) überführt.

In den letzten Jahren wurden eine Vielzahl von Forschungsergebnissen publiziert, die gezeigt haben, dass 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D₃ aber nicht nur einen Regulator der Calciumhomöostase darstellt, sondern Wirkungen aufweist, die weit über die Kontrolle des Calciumstoffwechsels hinausgehen. Über dreißig Gewebe exprimieren einen Vitamin-D-Rezeptor, an dem 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D₃ andocken kann und für mehr als zweihundert Gene ist die Modulation der Transkription durch 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D₃ belegt. 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D₃ wird aber nicht nur in der Niere, sondern unter besonderen Bedingungen auch als autokrine oder parakrine Wirksubstanz in extrarenalen Geweben, wie Knochenzellen, Makrophagen oder Plazentazellen synthetisiert (Merke 1986, Holick 2006). Von besonderer Bedeutung sind der Einfluß auf Zelldifferenzierung und Zellwachstum, immunmodulatorische Wirkungen sowie ein supprimierender Effekt auf die Carcinogenese.

1.1 Geschichte des Vitamin D

Die auffälligste, durch einen Vitamin-D-Mangel verursachte Störung ist die Rachitis. Es handelt sich um eine Erkrankung im frühen Kindesalter mit typischen Skelettveränderungen, Gang- und Bewegungsstörungen sowie Wachstumsverzögerung, Krämpfen und Schmerzen. Bekannt war diese Erkrankung mindestens schon im Altertum (Rajakumar 2003). Erste eindeutige Beschreibungen finden sich aber erst in medizinischen Abhandlungen des 17. Jahrhunderts von Daniel Whistler und Francis Glisson (Ringe 1998, Rajakumar 2003). 1645 erschien von Daniel Whistler “De

morbo puerili Anglorum, quàm patrio sermone indigenæ vocant ‘the Rickets’” (Whistler 1645) und 1650 „Tractatus de rachitid, sive morbo puerili (A Treatise of the Rickets)“ von Francis Glisson (Glisson 1650), beides frühe Beschreibungen der rachitischen Symptome. Die Arbeiten beschreiben sehr wissenschaftlich die Rachitis, insbesondere die von Glisson, ohne jedoch die Ursache zu kennen oder zu erkennen. Folglich waren die Behandlungsempfehlungen die üblichen zeitgenössischen Methoden wie Kautern, Schröpfen, Aderlaß etc. sowie Aufhängen des Kindes in einer besonderen Vorrichtung, was helfen sollte, die Knochendeformitäten zu begradigen und das Längenwachstum zu fördern.

Erst etwa zwei Jahrhunderte später, als die Rachitis unter den Kleinkindern, insbesondere der ärmeren Bevölkerungsschichten in den großen Städten Nordamerikas und Europas, grassierte, erwachte das wissenschaftliche Interesse an dieser Erkrankung wieder (Sniadecki 1840). Den Ernährungsstudien des Amerikaners McCollums ist es schließlich zu verdanken, dass die Existenz eines speziellen Nahrungsbestandteiles als antirachitischer Faktor erkannt wurde (McCollum 1913, McCollum 1922). Er fand diesen hauptsächlich und in grösseren Mengen in fetthaltigen Lebensmitteln, ganz besonders aber im Lebertran, der

traditionell in der Volksmedizin verwendet wurde. Diese, mit speziellen den Knochenstoffwechsel regulierenden Eigenschaften versehene Substanz erhielt dann den Namen Vitamin D, da sie die vierte war, die als Vitamin bezeichnet wurde. Ab den 1930er-Jahren wurde die Vorbeugung und Behandlung der Rachitis mit Lebertran eine gängige und akzeptierte Methode.

Beim Studium der geographischen Verbreitung der Rachitis stellte Theobald Palm Ende des 19. Jahrhunderts fest, dass das Auftreten der Rachitis fast ausschließlich auf die nördliche Erdhalbkugel beschränkt war (Palm 1890). Kinder in den Tropen kannten keine Rachitis, aber auch Kinder mit Rachitis, die aus Gebieten des Nordens in die Tropen kamen, wurden hier gesund. Er folgerte hieraus, dass ein Mangel an Sonnenlicht die Ursache der Erkrankung sein mußte, sodass er regelmäßige Sonnenbäder zur Prophylaxe und Therapie empfahl. Zum Beginn der zwanziger Jahre des 20. Jahrhunderts konnten an Rachitis Erkrankte durch eine Bestrahlungstherapie mit einer Quecksilberdampfampe („Höhensonne“) geheilt werden (Huldschinsky 1919, Hess 1921, Chick 1923, Huldschinsky 1928,).

Langsam setzte sich der Gedanke durch, dass das antirachitische Agens sowohl im Sonnenlicht als auch in der Nahrung vorhanden sein mußte (Mellanby 1918, Mellanby 1919, Goldblatt 1923, Steenbock 1924). Vitamin D konnte zu Beginn der 1930er-Jahre chemisch isoliert werden (Askew 1931, Windaus 1936). Es folgte die Erkenntnis, dass Vitamin D pflanzlicher Herkunft unterschiedlich von dem tierischer und menschlicher Herkunft ist. Vitamin D pflanzlichen Ursprungs erhielt die Bezeichnung Vitamin D₂ (Ergocalciferol) und Vitamin D tierischer Herkunft die Bezeichnung Vitamin D₃ (Cholecalciferol) (Rajakumar 2003, Holick 2006). Der Metabolismus des Vitamin D, d. h. die Aktivierungsschritte in der Leber und schließlich in der Niere wurden aber erst etwa 40 Jahre später entdeckt (Lund 1966, Morri 1967, DeLuca 1983). Dann wurde auch klar, dass das aktivierte

Vitamin D, das 1,25(OH)2D3 oder Calcitriol, eher den Hormonen als den Vitaminen zuzuordnen sei, sodass man daher heute vielfach vom Vitamin-D-Hormon spricht (Blunt 1968, Blunt 1969, Holick 1971, Semmler 1972, Holick 1998).

Schon ab den 1940er-Jahren wurde beobachtet, dass Menschen, die in höheren Breitengraden leben und somit einer geringeren Sonnenbestrahlung ausgesetzt sind, eher an bestimmten, nicht-skelettalen Erkrankungen und insbesondere typischen Carcinomen litten, als Menschen in niedrigeren Breiten (Apperly 1941). Im Laufe der wachsenden Erkenntnisse konnte man in den letzten Jahren als Ursache hierfür erniedrigte Vitamin-D-Spiegel identifizieren, sodass dem Vitamin D heute mehr Aufgaben zugeordnet werden, als nur die Regulation des Calcium- und Phosphathaushaltes (Holick 2004).

1.2 Metabolismus des Vitamin D

Aus dem Cholesterinmetaboliten 7-Dehydrocholesterol wird mit Hilfe des UV-Lichtes (UV-B) in der Haut Pro-Vitamin-D3, welches in einem wärmeabhängigen Prozess anschließend sofort in Vitamin D3 (Cholecalciferol) umgewandelt wird. Zuviel gebildetes Pro-Vitamin-D und Vitamin D wird durch weitere Sonnenbestrahlung in der Haut in inaktive Photometaboliten überführt, sodass eine Überversorgung mit Vitamin D physiologischerweise nicht möglich ist. Geringe Mengen nicht verstoffwechseltes Cholecalciferol wird im Fettgewebe gelagert. An ein spezifisches Vitamin-D-bindendes Transportprotein (VDBP) gebunden wird Vitamin D mit dem Blut zur Leber und dann weiter zu den Nieren transportiert. Hier findet jeweils ein Hydroxylierungsschritt statt, bei dem in der Leber das 25-Hydroxycholecalciferol (Calcidiol) und in der Niere schließlich der aktivste Metabolit 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol) entsteht. Die

Hydroxylierungsschritte werden durch spezielle Hydroxylasen, 25-Hydroxylase in der Leber und 1α -Hydroxylase in der Niere, ermöglicht. Bestimmte Faktoren, insbesondere die Serumspiegel von Calcium, Phosphor und Parathormon, stimulieren oder bremsen die Bildung von 1,25-Dihydroxycholecalciferol in der Niere. Die Bildung von 1,25-Dihydroxycholecalciferol wird aber auch durch negatives Feedback reguliert, indem mit steigendem Calcitriolspiegel vermehrt 25-Hydroxyvitamin-D-24-Hydroxylase gebildet wird, welche sowohl das 25-Hydroxycholecalciferol als auch das 1,25-Dihydroxycholecalciferol in einen unwirksamen und wasserlöslichen Metaboliten überführt (Bouillon 2001, DeLuca 2004, Holick 2004, Holick 2006(a), Holick 2007).

2 Problemstellung / Ziele

Für die Synthese von Vitamin D ist UV-Licht mit einer Wellenlänge von 290-315 nm (UV-B-Licht) notwendig. Die Eigensynthese mit Hilfe des Sonnenlichtes ist die Hauptquelle der Vitamin-D-Zufuhr des Menschen und nicht die Nahrung, auch wenn Vitamin D als solches über die Nahrung aufgenommen wird (Eigelb, Butter, Milch, frischer Seefisch, Lebertran) (Holick 2007). Aufgrund der nur geringen Vitamin-D-Zufuhr mit der Nahrung kann es zu Mangelerscheinungen kommen, wenn mittels der Hautsynthese nicht genügend Vitamin D gebildet werden kann, was in der sogenannten „dunklen Jahreszeit“ (Oktober-März) regelmäßig der Fall ist, da dann in vielen Ländern der nördlichen Erdhalbkugel ($> 45^{\circ}$ nördlicher Breite) nur noch wenig, oder gar kein UV-B-Licht zur Verfügung steht (Webb 1988, Grant 2005). So konnte in diversen Studien gezeigt werden, dass in vielen Ländern Europas und in Nordamerika insbesondere im Winter ein ausgeprägter Vitamin-D-Mangel herrscht (Scharla 2003, Holick 2007). Dieser zeigt sich nicht nur bei der älteren Bevölkerung (Allain 2003), sondern auch bei den Jüngeren

(Chapuy 1997). Man geht heute davon aus, dass der Vitamin-D-Mangel der häufigste Vitaminmangelzustand ist, der sich durch alle Bevölkerungsschichten zieht.

Aufgrund verschiedener Untersuchungen und Studien gilt heute ein 25-OH-VitD-Spiegel von mindestens 30 ng/ml als Suffizienz. Werte zwischen 20 und 30 ng/ml gelten als Insuffizienz und Werte von weniger als 20 ng/ml als Mangel und weniger als 7 ng/ml als schwerer Mangel (Chapuy 1997, Malabanan 1998, Thomas 1998, Heaney 2003, Holick 2005, Bischoff-Ferrari 2006, Holick 2006(b), Bischoff-Ferrari 2007, Holick 2007).

Für Deutschland gab es zur Zeit der Planung und Durchführung der Studie keine größeren Untersuchungen, die Rückschlüsse auf den Vitamin-D-Status in der Gesamtbevölkerung zulassen würden. Daten hierzu aus dem German National Health Interview and Examination Survey 1998 wurden erst 2008 publiziert (Hinzpeter 2008).

Mit der vorliegenden Studie sollte eine Datenlage geschaffen werden, die es erlauben würde, die Vitamin-D-Versorgung der Bevölkerung realistisch abschätzen zu können.

Die Forschung in den letzten Jahren hat gezeigt, dass Vitamin D nicht nur zur Verbesserung der Calciumresorption aus dem Darm und zur Aufrechterhaltung der Calciumhomöostase unentbehrlich ist, sondern dass Vitamin D darüber hinaus für eine Vielzahl von biologischen Vorgängen notwendig ist. Besonders eindrucksvoll und von direkter sozio-ökonomischer Bedeutung sind die Ergebnisse der Studien zur Verminderung der Fallneigung bei älteren Menschen durch eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung (Chapuy 1992, DeLuca 1998, Pfeifer 2000, Pfeifer 2001). Es besteht der dringende Verdacht, dass eine latente Hypo-Vitaminose unter der

älteren Bevölkerung recht häufig ist. Sollte dieser Verdacht bestätigt werden, so könnte durch die Formulierung entsprechender Empfehlungen unter anderem ein spürbarer Beitrag zur Senkung der Gesundheitskosten geleistet werden.

3 Probanden und Methoden

3.1 Studienorganisation

Die Organisation und Lenkung der Studie erfolgte durch den Projektleiter Christoph Kipshoven, med. Fachreferent der Med.-wiss.-Abtl. der Opfermann Arzneimittel GmbH. Der Projektleiter war Autor des Studienplanes, alle weiteren mit der Studie zusammenhängenden Aufgaben und Arbeiten wurden ebenfalls von ihm durchgeführt. Hierzu gehörte neben der Planung des Ablaufes zunächst die Organisation eines geeigneten Zentrallabores sowie die Organisation des Transportes der Blutproben und der anschließenden Datenübermittlung. Nach Erstellung des Studienplanes und der Fragebogen musste von allen betroffenen Ethikkommissionen ein Votum eingeholt werden. Dazu musste jede Kommission angeschrieben und entsprechende Formblätter ausgefüllt werden. Da die Studie bundesweit durchgeführt werden sollte, wurden alle Landesärztekammern mit ihren Ethikkommissionen angeschrieben, lediglich das Saarland konnte nicht berücksichtigt werden, da der Sponsor zu dieser Zeit keinen Aussendienst in diesem Bundesland hatte.

Da der medizinische Aussendienst des Sponsors die an der Studie teilnehmenden Ärzte rekrutieren sollte, musste die Studie den Aussendienstmitarbeitern entsprechend vorgestellt werden. Hierfür reiste der Projektleiter zu den regionalen Aussendiensttagungen, die an vier verschiedenen Orten, verteilt im Bundesgebiet, regelmäßig durchgeführt wurden.

Nachdem von allen Ethikkommissionen ein positives Votum für die Studie vorlag, wurde die Studie gestartet. Da für die Durchführung der Studie nur ein sehr begrenztes Zeitfenster (Februar bis Mitte Mai) zur Verfügung stand, musste die Zustellung des Studienmaterials an die Mitarbeiter des Aussendienstes zügig erfolgen. Pakete mit den Studienunterlagen und dem vom Labor bereits vorgepackten Blutentnahme- und Versandmaterial (siehe Abb. Versandmaterial im Anhang) wurden innerhalb kurzer Zeit vom Projektleiter gepackt und an die Mitarbeiter geschickt, sodass die Studie zeitgerecht beginnen konnte. Im Laufe der Rekrutierungsphase wurden die Mitarbeiter wiederholt an die Dringlichkeit der zeitgerechten Rekrutierung erinnert und motiviert.

Nach Abschluß der Untersuchungen wurden die Laborergebnisse in Form einer Excel-Tabelle an den Projektleiter übermittelt. Gleichzeitig sollten die Aussendienstmitarbeiter des Sponsors die ausgefüllten Fragebogen von den teilnehmenden Ärzten zurückholen, was ebenfalls wiederholte motivierende Erinnerungsmittelungen erforderte.

Nach Abschluß des Datenrücklaufes wurden die Daten der Fragebogen vom Projektleiter in eine Excel-Tabelle übertragen. Anschließend konnten die Laborergebnisse und die Daten der Fragebogen mit Hilfe eines Computerprogrammes (Access) zusammengeführt werden. Die Codierung und statistische Auswertung der Diagnosen erfolgte anschließend bei IFE Europe GmbH. Die hier vorliegende Auswertung der Laborergebnisse erfolgte durch den Projektleiter.

Die Rekrutierung der Studienärzte erfolgte durch den medizinischen Aussendienst des Sponsors, der auch das benötigte Studienmaterial an die Ärzte verteilte. Ein Monitoring erfolgte ebenfalls durch die Mitarbeiter des Aussendienstes, indem bei der Abholung der Unterlagen auf Vollständigkeit der Angaben kontrolliert wurde.

Die Laboruntersuchungen erfolgten zentral bei Spranger Laboratories, Lindberghstr. 9-13, 85051 Ingolstadt. Die Blutproben wurden nach Entnahme in der jeweiligen Praxis nach den Vorgaben des Labors aufbereitet und in den vom Labor bereitgestellten Versandmaterialien am selben Tag auf dem Postweg in das Labor geschickt.

Die Codierung und statistische Auswertung der Dauerdiagnosen sowie der aktuellen Diagnosen erfolgte durch IFE Europe GmbH, Institute for Research and Development, Zeche Katharina 6, 45307 Essen.

3.2 Studienplan

3.2.1 Studien Design

Es handelt sich um eine multizentrische Querschnittsstudie, entsprechend den Empfehlungen der Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie. Beteiligt wurden hausärztliche Praxen (Allgemeinmediziner, Internisten) im gesamten Bundesgebiet Deutschland mit Ausnahme des Saarlandes, da zur Zeit der Studiendurchführung kein Aussendienst des Sponsors dort tätig war.

3.2.2 Probanden

Geplant war der Einschluß von insgesamt ca. 2000 unselektierten Probanden beiderlei Geschlechtes, bei denen routinemäßig bzw. aus anderen diagnostischen Gründen eine Blutentnahme vorgenommen wurde. Berücksichtigt werden sollten die Lebensdekaden 3-10 mit möglichst gleicher Verteilung der Geschlechter.

3.2.3 Dauer

Die Blutentnahmen und Probandenbefragungen fanden im Laufe der Monate Februar bis Mai 2007 einschließlich statt.

3.2.4 Zahl der Probanden

Ziel war es, Untersuchungsergebnisse von ca. 2000 Probanden zu erhalten. Diese Zahl wurde als ausreichend angesehen, um verlässliche Rückschlüsse auf die Situation der Gesamtbevölkerung ziehen zu können.

3.2.5 Erfaßte Parameter

Laborchemisch erfaßt wurden 25-OH-Vitamin-D sowie intaktes Parathormon, Calcium im Serum, alk. Phosphatase, Kreatinin, γ -GT, Phosphat.

Von dem Probanden zu erfragen waren Alter, Geschlecht, ob institutionalisiert, Stürze und/oder Frakturen in den letzten 12 Monaten, dunkler Hauttyp, Aufenthalt in südl. Ländern und/oder Vitamin-D-Einnahme vor < als 6 Wochen, wenn positiv mit Angabe des Landes bzw. Dosisangabe, sowie chronische und akute Erkrankungen und Medikamenteneinnahme der letzten 6 Wochen, einschließlich dem Tag der Blutentnahme.

3.2.6 Ablauf

Der pharmazeutische Aussendienst des Sponsors rekrutierte die teilnehmenden Ärzte im gesamten vom Sponsor besuchten Bundesgebiet. Pro Mitarbeiter konnten so etwa 30 Blutproben plaziert werden.

Jeder Mitarbeiter erhielt eine Kurzanleitung zur eigenen Übersicht über den Studienablauf (s. Anhang) sowie die entsprechende Anzahl Material, bestehend aus

Versandmonovetten, inklusive Versandmaterial, Studienmappen inklusive Kurzanleitung für den Arzt (s. Anhang) sowie fortlaufend nummerierten Klebeetiketten, die eine pseudonymisierte Zuordnung der Blutproben zu den Fragebogen ermöglichten (siehe Abbildung im Anhang). Jede Praxis sollte 6 Probanden analysieren lassen. In besonderen Fällen konnte auch Material für mehr als 6 Probanden abgegeben werden.

Im Rahmen einer Routine-Blutentnahme wurde die benötigte Menge Blutes (ca. 10 ml) für diese Erhebung zusätzlich gewonnen. Für die Probanden ergaben sich somit keine zusätzlichen Belastungen. Das Blut wurde anschließend in das Zentrallabor gesendet und dort einheitlich analysiert. Dazu mußte das Blut nach der Blutentnahme entsprechend den Anweisungen des Labors vorbereitet (zentrifugieren und abseren) und in die vom Labor gelieferten Monovetten gefüllt werden. Monovetten und Fragebogen eines Probanden erhielten jeweils ein Etikett mit derselben Nummer, sodass Laborergebnisse und Fragebogen später wieder zusammengeführt werden konnten. Auf dem Etikett mußte angekreuzt werden, ob der Proband männlich oder weiblich war. Anschließend wurde das Blut mittels des mitgelieferten Versandmaterials am Tag der Abnahme zur Post gegeben und so an das Zentrallabor gesandt. Der ausgefüllte und entsprechend etikettierte Fragebogen verblieb in der Praxis und wurde von dem zuständigen Aussendienstmitarbeiter des Sponsors abgeholt. Die Eintragungen wurden hierbei auf Vollständigkeit kontrolliert. In Einzelfällen wurden die Fragebogen auch direkt von der Praxis an den Sponsor geschickt. Eine Kontrolle durch den Aussendienstmitarbeiter konnte dann nicht erfolgen.

Nach der Analyse der Blutproben wurden die Laborbefunde dem Sponsor in Form eines elektronischen Listings (Excel-Datei) vom Labor übermittelt. Nach Eingang der Fragebogen beim Sponsor konnten Befund und Fragebogen über die Etiketten-

Nummer mit Hilfe eines Datenverarbeitungsprogrammes (Access) zusammengeführt werden.

Es wurde so auch möglich, die entsprechenden Befunde jeweils der einsendenden Praxis zuzuordnen, sodass dieser anschließend die entsprechenden Laborergebnisse mitgeteilt werden konnten.

3.2.7 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte explorativ und deskriptiv. Die Codierung und die hier verwendete Auswertung der Dauer- und der aktuellen Diagnosen erfolgte nach MedDRA 10.1. und wurde von IFE Europe GmbH durchgeführt. Die Zusammenführung von Labordaten und Daten der Fragebogen erfolgte mit Hilfe von Access und Excel durch den Projektleiter ebenso wie die Auswertung der Laborergebnisse in der vorliegenden Form. Bei den statistischen Tests zur Überprüfung von Signifikanzen wurde der Student'sche T-Test (zweiseitig) verwendet; Werte $p < 0,05$ galten dabei als signifikant unterschiedlich.

3.2.8 Ethik

Es handelt sich um eine Querschnitts-Studie, bei der die Fragebogen pseudonymisiert waren. Das heißt, eine Identifizierung des einzelnen Probanden war nicht, oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand möglich, da keine persönlichen Daten wie Name bzw. Initialen, Geburtstag, Wohnort etc. erfasst wurden. Damit entsprach der Fragebogen den Empfehlungen zum Datenschutz der Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie.

Da personenbezogene Daten erhoben wurden, mußte eine Stellungnahme der für den ärztlichen Leiter der Studie zuständigen Ethikkommission der Landesärztekammer eingeholt werden. Da beabsichtigt war, die Studie in der

gesamten Bundesrepublik Deutschland durchzuführen, wurden die Studienunterlagen und das Erstvotum den Ethikkommissionen aller Landesärztekammern, ausser Saarland, da hier zu dieser Zeit kein medizinischer Aussendienst des Sponsors tätig war und das Bundesland daher nicht in die Untersuchung einbezogen wurde, vorgelegt. Es lagen von allen Kommissionen zustimmende Bescheide vor.

3.2.9 Aufklärung und Einwilligung der Probanden

Vor Aufnahme in die Studie, das heißt vor Entnahme der benötigten Blutmenge und Ausfüllen des Fragebogens, wurden die Probanden mit Hilfe eines entsprechenden Aufklärungsbogens über die Studie und den Verbleib bzw. die Nutzung der erhobenen Daten aufgeklärt. Das Einverständnis der Probanden wurde durch Unterschrift unter den Aufklärungsbogen dokumentiert.

3.3 Diskussion des Studiendesigns

Da eine bevölkerungsbezogene epidemiologische Studie unter Verwendung von zufällig ausgewählten Probanden, beispielsweise unter Mithilfe von Einwohnermeldeämtern, in der gewünschten Größe und verteilt über die gesamte Bundesrepublik Deutschland sehr aufwendig ist und hohe finanzielle, personelle und zeitliche Ressourcen erfordert, wurde beschlossen, die Studie in der vorliegenden Form durchzuführen.

Die Patienten in hausärztlichen Praxen weisen keine selektierten Erkrankungen auf, wie etwa bei einem Facharzt. Auch sind viele der Patienten nicht krank im engeren Sinne bzw. leiden lediglich an banalen Erkrankungen, wie kurzfristige Infekte oder ähnlichem. Etliche der Patienten suchen den Arzt auch ohne jegliche Erkrankung auf, z. B. zu Vorsorgeuntersuchungen, Check-ups etc., d. h. es handelt

sich nicht um einen selektierten Teil der Bevölkerung, bei dem ein Mangel an Vitamin D besonders zu erwarten wäre. Daher kann angenommen werden, dass diese Patienten aus gesundheitlicher Sicht einen recht wirklichkeitsnahen Querschnitt der Normalbevölkerung repräsentieren.

Durch die Verteilung auf möglichst viele Praxen und über große Teile des Bundesgebietes kann einer möglichen Selektion des Patientengutes durch regionale oder arzt spezifische Besonderheiten weitgehend vorgebeugt werden.

Die Analyse der Blutproben in einem zentralen Labor macht die Laborergebnisse direkt vergleichbar.

3.4 Auswahl der Probanden

In die Studie aufgenommen wurden zufällig ausgewählte Probanden beiderlei Geschlechtes, die bereit waren, im Rahmen einer Routineblutabnahme zusätzlich ca. 10 ml Blut für diese Untersuchung zu spenden und den Fragebogen zu beantworten. Um eine möglichst gleichmäßige Verteilung der Altersgruppen zu erreichen, sollten in jeder Praxis möglichst Probanden aus drei vorgegebenen Altersgruppen rekrutiert werden. Dazu enthielten die Studienunterlagen eine entsprechende Liste („Merkliste“). Die eine Hälfte der Studienunterlagen enthielt die Aufforderung, Probanden beiderlei Geschlechtes im Alter zwischen 20 -59 Jahren zu rekrutieren, die andere Hälfte Probanden im Alter von 60->80 Jahren (siehe Studienmappe im Anhang).

3.5 Verblindung

Die Fragebogen enthielten keinerlei Daten, die einfache Rückschlüsse auf die Identität des Probanden zuließen. Vom Labor wurden Klebeetiketten mit

fortlaufender Nummerierung in jeweils 5-facher Ausfertigung produziert und in entsprechender Anzahl dem Labormaterial beigelegt. Monovetten und Fragebogen wurden jeweils mit einer identischen Nummer versehen, sodass eine Pseudonymisierung erreicht wurde, über die Fragebogen und Laborergebnis schließlich wieder zusammengeführt werden konnten.

3.6 Qualitätssicherung

Die Qualitätssicherung der Laborergebnisse erfolgte durch die Teilnahme des Labores an entsprechenden Ringversuchen (siehe Zertifikat im Anhang).

Die Daten der Fragebogen wurde bei der Eingabe und Kodierung auf Plausibilität kontrolliert. Ein Monitoring mit Vergleich der Quelldaten konnte nicht erfolgen.

3.7 Laborverfahren

Die zur Bestimmung der Laborparameter verwendeten Analysemethoden sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Verwendete Laborparameter

Parameter	Meßmethode	Reagenz von	Analysegerät	Stabilität bei Umgebungstemperatur
Vitamin D	ECLIA*	Diasorin	Liaison	3 Tage
Calcium	Photometrisch	Roche Diagnostics	Modular	7 Tage
Alk. Phosphatase	IFCC, liquid 37°C	Roche Diagnostics	Modular	7 Tage
GGT	Enzymatisch	Roche Diagnostics	Modular	7 Tage
Kreatinin	Jaffé	Roche Diagnostics	Modular	7 Tage
Phosphat	UV-Farbstest	Roche Diagnostics	Modular	3 Tage
Parathormon	ECLIA*	Roche Diagnostics	Modular	2 Tage

* ElektroChemoLumineszenzImmunoAssay

3.8 Probanden

Eingeschlossen wurden Probanden im Alter von 19-99 Jahre.

Laborergebnisse liegen vor von 1409 Probanden. Ausgefüllte Fragebogen zu 1352 Probanden: 616 Männer, 730 Frauen, 7 ohne Angaben des Geschlechtes.

Die Zusammenführung von Laborergebnissen und Fragebogen ergab auswertbare Informationen von 1340 Probanden. Im Folgenden werden nur die Ergebnisse dieser Probanden betrachtet.

Population gesamt: 1340; Männer 613, Frauen 727. Von 1219 Probanden liegen Informationen zum Wohnstatus (institutionalisiert oder nicht) vor, danach waren 7 Personen (0,52%) (1 Mann, 6 Frauen) institutionalisiert. In den folgenden Tabellen wird das Alter der Probanden dargestellt, sowohl in der Gesamtpopulation (Tabelle 2) als auch getrennt nach Geschlecht (Tabelle 3).

Tabelle 2: Alter der Probanden, gesamt:

Gesamt	
Mittelw.	57,63
Min.	19,00
Max.	99,00
SD	17,96
Median	59,00

Tabelle 3: Alter der Probanden, nach Geschlecht:

	Männer	Frauen
Mittelw.	58,2	57,2
Min.	19	20
Max.	99	97
SD	17,8	18,17
Median	60	58

Keine Altersangaben von 16 Männern und 14 Frauen.

Die Verteilung in die verschiedenen Altersgruppen zeigt die Tabelle 4.

Tabelle 4: Anzahl der Probanden (n) je Altersgruppe:

Altersdekade	<20-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-~
Anzahl der Probanden (N:1310)	231	220	223	230	227	179
m (N: 597) (%)	103 (45%)	89 (41%)	103 (46%)	115 (50%)	108 (48%)	79 (44%)
w (N: 713) (%)	128 (55%)	131 (59%)	120 (54%)	115 (50%)	119 (52%)	100 (56%)

Von 1247 Probanden wurde angegeben, ob ein dunkler Hauttyp vorlag. Für 202 (15%) Probanden wurde diese Frage positiv beantwortet.

3.8.1 Zeitpunkt der Blutentnahmen

Die Blutentnahmen fanden im Frühjahr 2007 von der 9. bis 24. Kalenderwoche (26.02. – 16.06.) statt. Die Tabelle 5 listet die Anzahl der Blutentnahmen je Kalenderwoche. Es erfolgten 96% der Blutentnahmen bis zur 19. KW (bis 12. Mai).

Tabelle 5: Kalenderwoche und entsprechende Anzahl der Blutentnahmen

KW	Anzahl der Blutproben
9	71
10	221
11	250
12	138
13	76
14	55
15	54
16	123
17	96
18	91
19	176
20	48
21	6
22	3
24	1

3.8.2 Verteilung der Blutproben nach Postleitzahlgebieten

Die Probanden wurden im gesamten Bundesgebiet rekrutiert, mit Ausnahme des Saarlandes, da hier zu dieser Zeit kein Mitarbeiter des Sponsors im Aussendienst tätig war. Anhand des Arztstempels auf den Fragebogen kann die Postleitzahl und damit die Region ermittelt werden, in der der Proband wahrscheinlich lebt.

Tabelle 6: Verteilung der Blutproben nach Postleitzahlgebieten

PLZ-Gebiet	n Probanden
0	159
1	236
2	114
3	134
4	71
5	188
6	106
7	103
8	107
9	125

3.9 Diagnosen

Die Codierung der Diagnosen erfolgte nach MedDRA 10.1.

3.9.1 Dauerdiagnosen

Anzahl der Patienten mit mindestens einer Dauerdiagnose: 1133 (84,5%).

Gesamtanzahl der Dauerdiagnosen: 3823.

Die Tabelle 7 listet die Häufigkeit der Dauerdiagnosen auf Basis der System Organ Class (SOC).

Tabelle 7: Dauerdiagnosen (SOC) codiert nach MedDRA 10.1

System Organ Class	N	Prozent
Blood and lymphatic system disorders	25	0.65
Cardiac disorders	398	10.41
Congenital, familial and genetic disorders	16	0.42
Ear and labyrinth disorders	23	0.60
Endocrine disorders	201	5.26
Eye disorders	48	1.26
Gastrointestinal disorders	117	3.06
General disorders and administration site conditions	11	0.29
Hepatobiliary disorders	63	1.65
Immune system disorders	49	1.28
Infections and infestations	33	0.86
Injury, poisoning and procedural complications	25	0.65
Investigations	6	0.16
Metabolism and nutrition disorders	684	17.89
Musculoskeletal and connective tissue disorders	679	17.76
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	92	2.41
Nervous system disorders	182	4.76
Psychiatric disorders	72	1.88
Renal and urinary disorders	59	1.54
Reproductive system and breast disorders	42	1.10
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	162	4.24
Skin and subcutaneous tissue disorders	51	1.33

System Organ Class	N	Prozent
Social circumstances	20	0.52
Surgical and medical procedures	105	2.75
Vascular disorders	660	17.26
Total	3823	100.00

3.9.2 Aktuelle Diagnose

Anzahl der Patienten mit mindestens einer aktuellen Diagnose: 683 (50,97%).

Gesamtanzahl der aktuellen Diagnosen: 848.

Die folgende Tabelle 8 listet die Häufigkeit der aktuellen Diagnosen auf Basis der System Organ Class.

Tabelle 8: Aktuelle Diagnosen (SOC) codiert nach MedDRA 10.1

System Organ Class	N	Prozent
Blood and lymphatic system disorders	8	0.94
Cardiac disorders	32	3.77
Congenital, familial and genetic disorders	2	0.24
Ear and labyrinth disorders	14	1.65
Endocrine disorders	15	1.77
Eye disorders	4	0.47
Gastrointestinal disorders	57	6.72
General disorders and administration site conditions	15	1.77
Hepatobiliary disorders	11	1.30
Immune system disorders	10	1.18
Infections and infestations	142	16.75
Injury, poisoning and procedural complications	32	3.77
Investigations	8	0.94
Metabolism and nutrition disorders	41	4.83
Musculoskeletal and connective tissue disorders	187	22.05
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	13	1.53
Nervous system disorders	51	6.01
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	3	0.35
Psychiatric disorders	16	1.89
Renal and urinary disorders	9	1.06
Reproductive system and breast disorders	3	0.35
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	25	2.95

System Organ Class	N	Prozent
Skin and subcutaneous tissue disorders	21	2.48
Social circumstances	3	0.35
Surgical and medical procedures	63	7.43
Vascular disorders	63	7.43
Total	848	100.00

4 Ergebnisse

4.1 Laborwerte

Für einige Probanden waren die Blutproben nicht auszuwerten bzw. nicht vollständig vorhanden, sodass schließlich für die Laborergebnisse N = 1328 Proben zur Verfügung standen, für Parathormon waren es N=1285. Für Proband 369, 818 und 1085 sind jeweils 2 Laborwerte pro Parameter vorhanden. Beide Werte wurden in die Auswertung einbezogen. Die Tabelle 9 zeigt die Laborwerte in der Übersicht.

Tabelle 9: Laborergebnisse, Übersicht

	VitD	Ca	AP	GGT	Krea	PO4	PTH
Referenzwert		(2,11-2,63)	(<104)	(<42)	(<0,96)	(0,87-1,45)	(15-65)
Einheit	ng/ml	mmol/l	U/l	U/l	mg/dl	mmol/l	pg/ml
N	1328	1328	1328	1328	1328	1328	1285
Mean	16,23	2,39	71,73	42,71	0,92	1,49	44,53
Min.	6,00	1,79	20,00	5,00	0,47	0,61	10,18
Max.	66,80	3,96	1738,00	4806,00	4,26	9,82	201,60
Median	14,10	2,38	67,00	25,00	0,88	1,28	40,10
SD	8,82	0,11	51,11	141,00	0,265	0,855	21,31

4.1.1 Vitamin D

Der Vitamin-D-Mangel wird anhand der 25-OH-VitD-Werte definiert. Aktuell gilt ein Spiegel von mehr als 30 ng/ml (>74 nmol/l) als Suffizienz, Werte zwischen 21 und 29 ng/ml (52 -72 nmol/l) als Insuffizienz, weniger als 20 ng/ml (40 nmol/l) als Mangel und weniger als 7 ng/ml (17 nmol/l) als schwerer Mangel (Holick 2007).

Der minimale Messwert des in der Studie verwendeten Analysekits für Vitamin D war 6,99 ng/ml. Niedrigere Messwerte wurden vom Labor als „<7 ng/ml“ ausgegeben (n=71). Um dennoch damit rechnen zu können, wurde dieser Wert dann willkürlich auf 6 ng/ml gesetzt, wohlwissend, dass hieraus Ungenauigkeiten für die Berechnung resultieren können.

In der Tabelle 10 wird die Anzahl der Probanden sowie deren Verteilung in die Altersdekaden mit den entsprechenden 25-OH-VitD-Werten gezeigt.

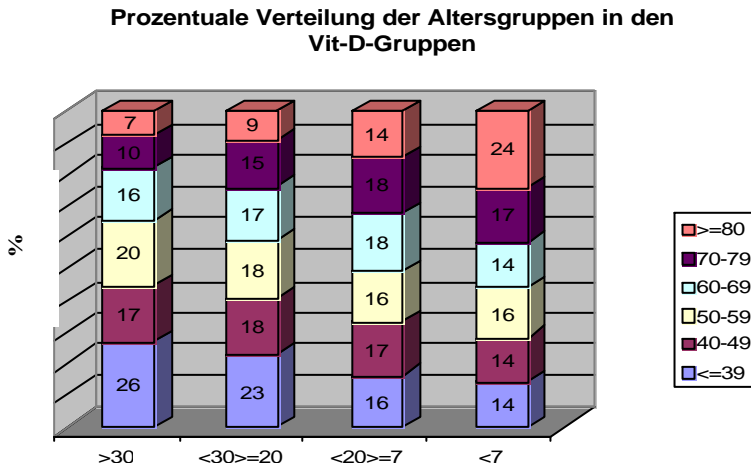
Tabelle 10: Anzahl der Probanden gruppiert nach 25-OH-Werten und Altersdekade

25-OH-VitD-Wert (ng/ml)	Anzahl Probanden						Anzahl / Dekade		
	N	%	m		w		n: 99		
N			%	N	%	<=39	26	26%	
>=30 (Suffizienz)	102	8	39	39	63	61	<=39	26	26%
							40-49	17	17%
							50-59	22	20%
							60-69	16	16%
							70-79	11	10%
							>=80	7	7%
<30>=20 (Insuffizienz)	230	17	97	42	133	58	n: 225		
							<=39	52	23%
							40-49	41	18%
							50-59	40	18%
							60-69	38	17%
							70-79	34	15%
							>=80	20	9%
<20>=7 (Mangel)	857	65	424	32	433	33	n: 841		
							<=39	133	16%
							40-49	141	17%
							50-59	138	16%
							60-69	155	18%
							70-79	155	18%
							>=80	119	14%

<7 (schwerer Mangel)	139	10	47	34	92	66	n: 132		
							≤ 39	19	14%
							40-49	19	14%
							50-59	21	16%
							60-69	19	14%
							70-79	23	17%
							≥ 80	31	24,0 0%

Die Graphik 1 zeigt die prozentuale Altersverteilung in den Vitamin-D-Gruppen als Säulendiagramm.

Graphik 1: Altersverteilung in den Vitamin-D-Gruppen



4.1.2 Parathormon

Der Parathormon-Spiegel entsprechend dem 25-OH-VitD-Spiegel wird in der folgenden Tabelle 11 gezeigt. Die Anzahl der Probanden, bei denen ein Hyperparathyreoidismus gefunden wurde (PTH >65 pg/ml), wird ebenso gelistet.

Tabelle 11: Parathormon-Spiegel entsprechend dem 25-OH-VitD-Spiegel sowie Anzahl der Probanden mit PTH >65pg/ml

25-OH-VitD-Wert (ng/ml)	Parathormon (15-65) pg/ml		Probanden mit >65 pg/ml (n)
>=30 (Suffizienz)	n	99	3 (3%)
	Mittelw.	36,08	
	Min.	15,90	
	Max.	134,90	
	Median	32,00	
	SD	15,75	
<30>=20 (Insuffizienz)	n	221	7 (3%)
	Mittelw.	38,14	
	Min.	12,70	
	Max.	140,20	
	Median	36,46	
	SD	15,3	
<20>=7	n	815	113

(Mangel)	Mittelw.	45,29	(14%)
	Min.	10,18	
	Max.	186,40	
	Median	41,20	
	SD	20,28	
<7 (schwerer Mangel)	N	135	32 (24%)
	Mittelw.	56,94	
	Min.	16,70	
	Max.	201,60	
	Median	47,87	
	SD	31,32	

Den Student'schen T-Test (2-seitig) für die Vergleiche der Vitamin-D-Gruppen untereinander zeigt die folgende Tabelle 12. Lediglich der Vergleich zwischen der Gruppe mit 25-OH-VitD >30 ng/ml und der Gruppe mit <30>=20 ist nicht signifikant verschieden.

Tabelle 12: Student'scher T-Test für PTH in den 25-OH-VitD-Gruppen

	>30	<30>=20	<20>=7	<7
>30				
<30>=20	0,2750			
<20>=7	<0,0001	<0,0001		
<7	<0,0001	<0,0001	<0,0001	

4.1.3 Alkalische Phosphatase

Ein Anstieg der Alk. Phosphatase (AP, Normbereich < 104 U/l) kann ein Hinweis auf eine Osteomalazie sein. Da bei Leberaffektionen oder Nierenerkrankungen dieser Laborparameter ebenfalls erhöht ist, kann er für die Diagnostik knochenbezogener Erkrankungen aber nur verwendet werden, wenn GGT (<42 U/l) und/oder Kreatinin (<0,96 mg/dl) im Normbereich liegen. In der folgenden Tabelle sind daher nur die Werte von Probanden berücksichtigt, bei denen sowohl GGT als auch Kreatinin im Normbereich (<42 U/l bzw. <96mg/dl) lagen (N: 711).

Die Mittelwerte der Probanden mit AP-Werten >104 U/l betragen für 25-OH-VitD >20 ng/ml: 116,2 U/l, für 25-OH-VitD <20>=7 ng/ml: 114,8 U/l , und für 25-OH-VitD <7 ng/ml: 132,6 U/l. Student'scher T-Test (2-seitig) für 25-OH-VitD <7 ng/ml vs die anderen Gruppen $p=0,00079$.

Ein Calciumwert im unteren Drittel (<2,28 mmol/l) des Normbereiches (2,11-2,63 mmol/l) kann ebenfalls ein Hinweis auf eine Osteomalazie sein.

Ein Laborkonstellation mit erhöhtem AP bei gleichzeitigem GGT und Kreatinin im Normbereich sowie Serum-Calcium im unteren Drittel der Norm könnte somit ein Hinweis auf eine Osteomalazie sein. Die Tabelle 13 zeigt die Anzahl der Patienten mit dieser Konstellation der Laborwerte.

Tabelle 13: AP entsprechend dem 25-OH-VitD-Spiegel bei Probanden mit sowohl GGT als auch Kreatinin im Normbereich (<42 U/l bzw. <96mg/dl). Der rechte Teil der Tabelle zeigt die Anzahl der Probanden mit entsprechenden Ca- und AP-Werten sowie die Anzahl der Patienten bei denen alle Bedingungen für einen Hinweis auf eine Osteomalazie vorlagen.

25-OH-VitD-Wert (ng/ml)		AP	Ca (<2,28 mmol/l) (n Probanden)	AP (>104 U/l) (n Probanden)	Ca+AP (<2,28 mmol/l + >104 U/l) (n Probanden)
>=30 (Suffizienz)	n	61	2 3%	1 2%	0
	Mittelw.	61,82			
	Min.	33,00			
	Max.	104,00			
	Median	62,00			
	SD	14,18			
<30>=20 (Insuffizienz)	n	135	18 13%	5 4%	1
	Mittelw.	63,56			
	Min.	32,00			
	Max.	143,00			
	Median	60,00			
	SD	19,28			
<20>=7	n	439	57	16	3

(Mangel)	Mittelw.	67,05	13%	4%	
	Min.	20,00			
	Max.	130,00			
	Median	65,00			
	SD	18,53			
<7 (schwerer Mangel)	n	76	11	10	0
	Mittelw.	79,11			
	Min.	22,00			
	Max.	148,00			
	Median	80,00			
	SD	25,45			
			14%	13%	

Student'scher T-Test (2-seitig) für AP für 25-OH-VitD <7 ng/ml vs >7 ng/ml
 $p=0,00079$, die anderen Gruppen untereinander sind nicht verschieden.

4.1.4 Kreatinin

Die folgende Tabelle 14 listet die Kreatininwerte entsprechend den 25-OH-VitD-Werten.

Tabelle 14: Kreatinin entsprechend den 25-OH-VitD-Werten

25-OH-VitD-Wert (ng/ml)		Kreatinin (<0,96 mg/dl)
>=30 (Suffizienz)	n	102
	Mittelw.	0,90
	Min.	0,53
	Max.	1,81
	Median	0,89
	SD	0,22
<30>=20 (Insuffizienz)	n	230
	Mittelw.	0,91
	Min.	0,52
	Max.	2,62
	Median	0,87
	SD	0,25
<20>=7 (Mangel)	n	857
	Mittelw.	0,93
	Min.	0,47
	Max.	4,26
	Median	0,88
	SD	0,28
<7 (schwerer Mangel)	n	139
	Mittelw.	0,88
	Min.	0,48
	Max.	1,91

	Median	0,84
	SD	0,24

4.1.5 Phosphat

Ein erniedrigter Phosphat-Spiegel kann Zeichen einer Osteomalazie sein.

Ein Anstieg der Alk. Phosphatase (AP, Normbereich < 104 U/l) kann ebenfalls ein Hinweis auf eine Osteomalazie sein (s. Punkt AP). Ein Calciumwert im unteren Drittel (<2,28 mmol/l) des Normbereiches (2,11-2,63 mmol/l) kann ebenso wie PTH oberhalb des Normbereiches weiterhin ein Hinweis auf eine Osteomalazie sein.

Eine Laborkonstellation mit erniedrigtem Phosphat erhöhtem AP und PTH bei gleichzeitigem Serum-Calcium im unteren Drittel der Norm könnte somit ein Hinweis auf eine Osteomalazie sein.

Die folgende Tabelle 15 listet die Phosphatwerte entsprechend den 25-OH-VitD-Werten sowie die Anzahl an Probanden mit Werten PTH <0,87 mmol/l sowie die Anzahl Probanden mit einer gleichzeitigen Erniedrigung des Calcium und einer Erhöhung von AP und Parathormon.

Tabelle 15: Phosphat entsprechend dem 25-OH-VitD-Wert sowie Anzahl der Probanden mit erniedrigtem Phosphatwert sowie Probanden mit gleichzeitiger Erniedrigung des Calcium und einer Erhöhung von AP und Parathormon.

25-OH-VitD-Wert (ng/ml)		Phosphat (0,87-1,45 mmol/l)	n (<0,87 mmol/l)	n Ca+AP+PTH
>=30 (Suffizienz)	n	102	6 6%	0
	Mittelw.	1,68		
	Min.	0,71		
	Max.	7,65		
	Median	1,29		
	SD	1,22		
<30>=20 (Insuffizienz)	n	230	6 3%	0
	Mittelw.	1,47		
	Min.	0,61		
	Max.	6,95		
	Median	1,31		
	SD	0,75		
<20>=7 (Mangel)	n	857	34 4%	2
	Mittelw.	1,45		
	Min.	0,63		
	Max.	9,82		

	Median	1,27		
	SD	0,79		
<7 (schwerer Mangel)	n	139	2 1%	0
	Mittelw.	1,58		
	Min.	0,67		
	Max.	8,80		
	Median	1,33		
	SD	1,03		

4.2 Probanden mit dunklem Hauttyp

Für 202 Probanden wurde der Hauttyp als dunkel angegeben. Die Labor-Werte für Ca und AP dieser Probanden listet die folgende Tabelle 16.

Tabelle 16: Laborwerte der Probanden für die „dunkler Hauttyp“ angegeben wurde.

	Alter (Jahre)	25-OH-VitD (ng/ml)	AP (<104 U/l)	PTH (15-65) pg/ml
n	200	200	200	203
Mittelw.	54,91	18,20	69,58	44,01
Min.	20,00	6,00	31,00	16,35
Max.	92,00	55,40	265,00	144,60
Median	56,00	15,60	65,50	40,80
SD	16,71	10,49	25,32	18,66

Student'scher T-Test für 25-OH-VitD der Probanden mit dunklem Hauttyp vs. Gesamt-Population: 0,0041 (2-seitig).

Die Tabelle 17 zeigt die Anzahl der Probanden mit dunklem Hauttyp entsprechend den 25-OH-VitD-Gruppen.

Tabelle 17: Anzahl der Probanden mit dunklem Hauttyp in der jeweiligen 25-OH-VitD-Gruppe

25-OH-VitD (ng/ml)	n	%
≥ 30 (Suffizienz)	28	14
$< 30 \geq 20$ (Insuffizienz)	41	20
$< 20 \geq 7$ (Mangel)	107	54
< 7 (schwerer Mangel)	24	12

Wie sich die Verteilung nach Geschlecht darstellte, zeigt die folgende Tabelle 18.

Tabelle 18: Verteilung der Probanden mit dunklem Hauttyp nach Geschlecht

	Alter		25-OH-VitD		AP	
	(Jahre)		(ng/ml)		(<104 U/l)	
Geschlecht	m	w	m	w	m	w
Anzahl n	105	95	105	95	105	95
Mittelw.	57,16	52,42	17,82	18,62	70,50	68,56
Min.	20,00	20,00	6,00	6,00	31,00	33,00
Max.	92,00	85,00	55,40	54,60	265,00	148,00
Median	57,00	52,00	15,20	16,40	63,00	67,00
SD	15,83	17,38	9,86	11,19	28,61	21,20

Die Verteilung je 25-OH-VitD-Gruppe und Geschlecht listet die Tabelle 19.

Tabelle 19: Verteilung der Probanden mit dunklem Hauttyp je 25-OH-VitD-Gruppe nach Geschlecht

25-OH-VitD		m		w	
(ng/ml)		n	%	n	%
>=30	(Suffizienz)	12	11	16	17
<30>=20	(Insuffizienz)	21	20	20	21
<20>=7	(Mangel)	62	59	45	47
<7	(schwerer Mangel)	10	10	14	15

4.3 Sturz

Von 1340 Probanden gaben 106 einen Sturz innerhalb der letzten 12 Monate an, 25 Probanden erlitten in diesem Zeitraum eine Fraktur. Bei 16 Probanden war der Sturz Auslöser einer Fraktur. Die folgende Tabelle 20 listet die Laborwerte dieser Probanden.

Tabelle 20: Laborwerte der Probanden mit Sturz

	Alter (Jahre)	25-OH-VitD (ng/ml)	AP (<104 U/l)	PTH (15-65 pg/ml)
n	105	105	105	105
Mittelw.	62,09	14,42	73,13	47,59
Min.	20,00	6,00	32,00	16,35
Max.	99,00	43,30	177,00	128,20
Median	64,00	11,50	70,00	43,67
SD	19,67	8,10	24,98	20,69

Student'scher T-Test für 25-OH-VitD der Probanden mit Sturz vs. Gesamt-Population: 0,0417 (2-seitig). AP und PTH nicht signifikant vs. Gesamt-Population.

Die Verteilung je 25-OH-VitD-Gruppe der Probanden mit Sturz zeigt die folgende Tabelle 21.

Tabelle 21: Anzahl der Probanden mit Sturz entsprechend den 25-OH-VitD-Gruppen

25-OH-VitD (ng/ml)	n	%
≥ 30 (Suffizienz)	4	4
$< 30 \geq 20$ (Insuffizienz)	17	16
$< 20 \geq 7$ (Mangel)	69	66
< 7 (schwerer Mangel)	15	14

Anzahl und Laborwerte der Probanden, bei denen ein Sturz Auslöser einer Fraktur war liefert die Tabelle 22.

Tabelle 22: Anzahl und Laborwerte der Probanden, bei denen ein Sturz Auslöser einer Fraktur war.

	Alter (Jahre)	25-OH-VitD (ng/ml)	AP (<104 U/l)
Anzahl n	16	16	16
Mittelw.	54,19	15,48	68,13
Min.	25,00	6,00	46,00
Max.	81,00	42,10	117,00
Median	55,50	13,05	58,50

SD	15,66	9,15	20,55
----	-------	------	-------

Student'scher T-Test für 25-OH-VitD der Probanden bei denen ein Sturz Auslöser einer Fraktur war vs. Gesamt-Population: 0,734194795 (2-seitig).

Die Verteilung je 25-OH-VitD-Gruppe der Probanden, bei denen ein Sturz Auslöser einer Fraktur war, zeigt die folgende Tabelle 23.

Tabelle 23: Verteilung der Probanden, bei denen ein Sturz Auslöser einer Fraktur war, entsprechend den 25-OH-VitD-Werten

25-OH-VitD (ng/ml)	n	%
≥ 30 (Suffizienz)	1	6
$<30 \geq 20$ (Insuffizienz)	2	12
$<20 \geq 7$ (Mangel)	12	75
<7 (schwerer Mangel)	1	6

4.4 Aufenthalt in einem südlichen Land

Die Frage nach einem Aufenthalt in einem südlichen Land innerhalb der letzten 6 Wochen beantworteten 50 Probanden mit ja, 1273 mit nein. Von 17 Probanden wurde die Frage nicht beantwortet. Von 4 Probanden lagen keine Informationen über den Aufenthaltsort vor. Als südliches Land war ein Land unterhalb des 45. Grades nördlicher Breite gemeint (Mailand: $45^{\circ}, 27'$ n. Br.), 2 der Probanden

beantworteten die Frage mit ja, der Aufenthaltsort lag jedoch in Höhe des 47. Grades nördlicher Breite, sodass diese bei der Berechnung ausgeschlossen wurden. Die Tabelle 24 zeigt die 25-OH-VitD-Werte der übrigen Probanden, die mit ja geantwortet haben.

Tabelle 24: Laborwerte der Probanden mit einem Aufenthalt in einem Land unterhalb des 45. Grades nördlicher Breite innerhalb der letzten 6 Wochen

	Alter (Jahre)	25-OH-VitD (ng/ml)	AP (<104 U/l)	PTH (15-65 pg/ml)
n	46	48	48	48
Mittelw.	55,83	22,00	65,96	37,10
Min.	25,00	6,00	31,00	18,54
Max.	81,00	49,00	111,00	63,39
Median	58,00	21,70	66,00	33,85
SD	14,41	10,34	16,00	12,08

Student'scher T-Test für 25-OH-VitD der Probanden mit einem Aufenthalt in einem Land unterhalb des 45. Grades nördlicher Breite innerhalb der letzten 6 Wochen vs. Gesamt-Population: <0,0001 (2-seitig).

In der Tabelle 25 wird die Verteilung der Anzahl der Probanden in den jeweiligen 25-OH-VitD-Gruppen gezeigt.

Tabelle 25: Verteilung je 25-OH-VitD-Gruppe für die Probanden mit einem Aufenthalt in einem Land unterhalb des 45. Grades nördlicher Breite innerhalb der letzten 6 Wochen

25-OH-VitD (ng/ml)	n	%
≥ 30 (Suffizienz)	9	18
$<30 \geq 20$ (Insuffizienz)	17	34
$<20 \geq 7$ (Mangel)	21	42
<7 (schwerer Mangel)	1	2

4.5 Vitamin-D-Einnahme

Eine Vitamin-D-Einnahme innerhalb der letzten 6 Wochen bestätigten 76 Probanden (5,8%), davon 21 Männer, 581 Männer verneinten dies, 11 blieben ohne Angaben. Von den Frauen nahmen 55 Vitamin D, 652 nicht und 20 waren ohne Angaben.

Von den Probanden, die Vitamin D einnahmen, gaben 33 die eingenommenen Tagesdosen an. Die eingenommenen Tagesdosen zeigt die Tabelle 26.

Tabelle 26: Anzahl der Probanden mit VitD-Einnahme und eingenommene Tagesdosen

Vitamin-D-Dosen (I.E.)/Tag	Eingenommen von n Probanden
>800	3
800	13
>400<800	1
400	12
200	4

Die Tabelle 27 zeigt Alter, 25-OH-VitD- sowie AP- und PTH-Werte der Probanden, die eine VitD-Einnahme innerhalb der letzten 6 Wochen bejahten.

Tabelle 27: Alter, 25-OH-VitD- , AP- und PTH-Werte der Probanden, die eine VitD-Einnahme innerhalb der letzten 6 Wochen bejahten

	Alter (Jahre)	25-OH-VitD (ng/ml)	AP (<104 U/l)	PTH (15-65 pg/ml)
n	74	74	74	73
Mittelw.	66,96	21,50	71,95	43,64
Min.	23,00	6,00	40,00	19,22
Max.	96,00	57,30	162,00	114,70
Median	68,50	19,15	70,00	41,60
SD	13,66	10,38	22,68	17,90

Wie die Probanden mit Vitamin-D-Einnahme in den 25-OH-VitD-Gruppen verteilt waren zeigt die Tabelle 28.

Tabelle 28: Probanden mit VitD-Einnahme je 25-OH-VitD-Gruppe

25-OH-VitD (ng/ml)	n	%
≥ 30 (Suffizienz)	13	18
$< 30 \geq 20$ (Insuffizienz)	21	28
$< 20 \geq 7$ (Mangel)	38	51
< 7 (schwerer Mangel)	2	3

4.6 Diagnosen

4.6.1 Dauerdiagnosen

Die Dauerdiagnosen können als Maß für den Gesundheitszustand der Probanden angenommen werden. Die Dauerdiagnosen listen die chronischen bzw. längere Zeit relevanten Erkrankungen.

Von den 1340 Probanden hatten 1133 (84,55%) mindestens eine Dauerdiagnose, die Gesamtzahl der Dauerdiagnosen war 3823, entsprechend einer durchschnittlichen Zahl an Dauerdiagnosen von 3,37 je Proband mit Dauerdiagnose.

In der Tabelle 29 sind die Dauerdiagnosen gelistet, codiert nach System Organ Class (SOC) und sortiert nach Häufigkeit.

Tabelle 29: Dauerdiagnosen (SOC) codiert nach MedDra 10.1

SOC	Genannt n - mal
Metabolism and nutrition disorders	685
Musculoskeletal and connective tissue disorders	681
Vascular disorders	659
Cardiac disorders	399
Endocrine disorders	200
Nervous system disorders	182
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	162
Gastrointestinal disorders	117
Surgical and medical procedures	105
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	92
Psychiatric disorders	71
Hepatobiliary disorders	63
Renal and urinary disorders	59
Skin and subcutaneous tissue disorders	51
Eye disorders	48
Immune system disorders	48
Reproductive system and breast disorders	42
Infections and infestations	33
Blood and lymphatic system disorders	25
Injury, poisoning and procedural complications	25
Ear and labyrinth disorders	23
Social circumstances	20

Congenital, familial and genetic disorders	16
General disorders and administration site conditions	11
Investigations	6

4.6.2 Aktuelle Diagnosen

Die aktuellen Diagnosen geben die Gründe wieder, weshalb der Proband den Arzt aktuell aufgesucht hat. Die Tabelle 30 listet die aktuellen Diagnosen codiert nach System Organ Class (SOC) nach Häufigkeit.

Tabelle 30: Aktuelle Diagnosen (SOC) codiert nach MedDra 10.1

SOC	Genannt n - mal
Musculoskeletal and connective tissue disorders	187
Infections and infestations	142
Surgical and medical procedures	63
Vascular disorders	63
Gastrointestinal disorders	57
Nervous system disorders	51
Metabolism and nutrition disorders	41
Cardiac disorders	32
Injury, poisoning and procedural complications	32
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	25
Skin and subcutaneous tissue disorders	21
Psychiatric disorders	16
Endocrine disorders	15
General disorders and administration site conditions	15
Ear and labyrinth disorders	14
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	13
Hepatobiliary disorders	11
Immune system disorders	10
Renal and urinary disorders	9
Blood and lymphatic system disorders	8
Investigations	8
Eye disorders	4

Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	3
Reproductive system and breast disorders	3
Social circumstances	3
Congenital, familial and genetic disorders	2

4.6.3 Diagnose Osteoporose

Die Diagnose Osteopenie wurde 3mal, die Diagnose Osteoporose wurde 107mal codiert. Somit war bei 109 Probanden (8%) eine Skelett-relevante Erkrankung diagnostiziert, für die ein spezieller Zusammenhang mit einem Vitamin-D-Mangel besteht. Eine Vitamin-D-Einnahme innerhalb der letzten 6 Wochen vor der Blutentnahme wurde von 38 dieser Probanden (35%) vermerkt. In der folgenden Tabelle 31 sind die Laborwerte für diese Probanden gelistet.

Tabelle 31: Laborwerte der Probanden mit Diagnose Osteoporose/-penie

	Alter (Jahre)	25-OH-VitD (ng/ml)	AP (<104 U/l)	PTH (15-65 pg/ml)
n	109,00	104,00	104,00	103,00
Mittelw.	71,83	19,28	71,92	48,65
Min.	38,00	6,00	40,00	18,64
Max.	96,00	50,70	162,00	152,60
Median	72,00	17,60	70,00	42,68
SD	11,35	10,62	21,37	25,57

Student'scher T-Test für 25-OH-VitD der Probanden mit Diagnose Osteoporose/-penie vs. Gesamtpopulation: <0,001.

Die Verteilung dieser Probanden in den 25-OH-VitD-Gruppen zeigt die Tabelle 32.

Tabelle 32: Verteilung der Probanden mit Diagnose Osteoporose/-penie je 25-OH-VitD-Gruppe:

25-OH-VitD (ng/ml)	n	%
≥ 30 (Suffizienz)	17	16
$<30 \geq 20$ (Insuffizienz)	24	23
$<20 \geq 7$ (Mangel)	53	51
<7 (schwerer Mangel)	10	10

4.7 Geographische Lage (nach Postleitzahlgebieten)

Die Verteilung der Blutproben je Postleitzahlgebiet (s. Abbildung 1 im Anhang) sowie die Altersverteilung je Gebiet ist in der Tabelle 33 gezeigt.

Tabelle 33: Verteilung der Blutproben je Postleitzahlgebiet und entsprechende Altersverteilung je Gebiet

PLZ-Gebiet	n Probanden		25-OH-VitD	Alter
0	159	Anzahl	159	154
		Mittelwert	17,19	59,34
		Min.	6,00	21,00
		Max.	57,30	97,00
		Median	14,40	63,00
		SD	9,08	18,06
1	236	Anzahl	236	233
		Mittelwert	16,11	57,84
		Min.	6,00	20,00
		Max.	66,80	99,00
		Median	14,45	59,00
		SD	8,24	17,42
2	114	Anzahl	113	109
		Mittelwert	15,27	57,12
		Min.	6,00	20,00
		Max.	65,30	93,00
		Median	13,00	57,00
		SD	9,35	17,83
3	134	Anzahl	133	132
		Mittelwert	17,86	58,30
		Min.	6,00	20,00
		Max.	55,40	96,00

		Median	14,60	62,00
		SD	10,99	17,81
4	71	Anzahl	71	70
		Mittelwert	15,24	55,77
		Min.	6,00	21,00
		Max.	45,10	93,00
		Median	13,40	55,00
		SD	9,33	17,52
5	188	Anzahl	188	184
		Mittelwert	15,81	56,39
		Min.	6,00	20,00
		Max.	48,90	93,00
		Median	14,25	57,00
		SD	8,08	18,43
6	106	Anzahl	106	104
		Mittelwert	16,92	54,61
		Min.	6,00	20,00
		Max.	44,20	86,00
		Median	14,50	54,50
		SD	8,68	17,43
7	103	Anzahl	103	99
		Mittelwert	16,28	56,81
		Min.	6,00	19,00
		Max.	50,70	86,00
		Median	13,50	58,00

		SD	9,66	18,96
8	107	Anzahl	106	104
		Mittelwert	14,70	59,85
		Min.	6,00	20,00
		Max.	37,90	89,00
		Median	13,45	64,00
		SD	6,16	18,18
9	125	Anzahl	113	124
		Mittelwert	16,22	59,10
		Min.	6,00	22,00
		Max.	54,60	87,00
		Median	13,60	62,00
		SD	8,33	18,19

Den Vergleich der 25-OH-VitD-Werte der verschiedenen Postleitzahlgebiete untereinander mittels des Student'schen T-Testes (2-seitig) zeigt die folgende Tabelle 34.

Tabelle 34: Vergleich der 25-OH-VitD-Werte der einzelnen Postleitzahlgebiete untereinander

PLZ	alle	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0,1944										
1	0,8426	0,2183									
2	0,3003	0,0908	0,3983								
3	0,0477	0,5718	0,0841	0,05							
4	0,3584	0,1364	0,4517	0,9810	0,0897						
5	0,5418	0,1353	0,7142	0,5966	0,0557	0,6252					
6	0,4368	0,8079	0,4065	0,1788	0,4739	0,2220	0,2730				
7	0,9542	0,4455	0,8650	0,4370	0,2508	0,4794	0,6605	0,6150			
8	0,0794	0,0139	0,1161	0,5928	0,0086	0,6412	0,2172	0,0325	0,1575		

9	0,9935	0,3693	0,9028	0,4213	0,1960	0,4580	0,6750	0,5439	0,9616	0,1264	
---	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--

5 Diskussion

Dass zwischen Vitamin D und der Knochengesundheit ein Zusammenhang besteht, ist schon seit langem bekannt (Ringe 1998, Ringe 2004, Holick 2007). Besonders beeindruckend ist hier die Heilung von Rachitis und Osteomalazie, - der skelettalen Manifestationsform eines Vitamin-D-Mangels im Erwachsenenalter -, durch den Ausgleich des Vitamin-D-Mangels, wobei nach Auffüllen des Vitamin-D-Depots ein Rückgang der typischen Gangstörungen und Schmerzen beobachtet wird (Hess 1921, Malabanan 1998a, Cöster 2000). Ebenso ist inzwischen bekannt, dass eine gute Vitamin-D-Versorgung für das Funktionieren der neuromuskulären Kopplung notwendig ist (Gloth 1995, Verhaar 2000, Dhesi 2002, Bischoff-Ferrari 2003, Visser 2003, Bischoff-Ferrari 2004,). Belege hierfür sind Studien, die zeigen, dass die Schwank- und damit die Sturzneigung und so letztendlich auch die Häufigkeit von Frakturen mit zunehmendem Vitamin-D-Spiegel abnimmt (Chapuy 1992, Heikinheimo 1992, Lips 1994, Pfeifer 2001, Meyer 2002, Bischoff 2003, Trivedi 2003). Aber auch die neurale Entwicklung sowie mentale Erkrankungen wie die spätere Entwicklung einer Schizophrenie scheinen durch den Vitamin-D-Spiegel in der Ontogenese und frühen Kindheit beeinflusst zu werden (Brown 2003, Burkert 2003, Eyles 2003, Davies 2003, Kendell 2002, Torrey 1997, Pedersen 2001, McGrath 1999, McGrath 2002, McGrath 2003, McGrath 2004). Etliche Studien zeigen aber auch einen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Mangel und bestimmten Carcinomen, insbesondere Dickdarm-, Prostata-, Brust- und Hautkrebs (Garland 1990, Ziegler 1994, Black 1995, Friedrich 2000, Reichrath 2001, Holick 2002, Veierod 2003, Giovannucci 2008, Grant 2008a, Ahonen 2000, Garland 1989,

Grant 2002, Grant 2002a, Grant 2003, Grau 2003, Holick 2001, Jacobs 2003, John 1999, Lefkowitz 1994, Schwarz 1998, Tangpricha 2001). Ebenso gibt es Forschungsergebnisse, die zeigen, dass das Auftreten von Herz-Kreislaufkrankungen mit der Versorgung mit Vitamin D zusammenhängt (Holick 2002a, Rostand 1979, Scragg 1990, Krause 1998, Li 2002, Zittermann 2003, Pilz 2008). Ebenso gibt es Daten, die einen solchen Zusammenhang auch für eine Beeinflussung des Immunsystems und von Autoimmunerkrankungen (Muller 1992, Thomasset 1994, Muller 1996, Cantorna 2000, DeLuca 2001, Adorini 2002, Bemiss 2002, Ponsonby 2002, Mahon 2003, Staples 2003) und insbesondere für Multiple Sklerose (Goldberg 1974, Yang 1993, Cantorna 1996, Garcion 1997, Hayes 1997, Hogancamp 1997, Cantorna 1998, Hernan 1999, Penna 2000, Nashold 2001, Smolders 2008), rheumatoide Arthritis (Hein 2000) und Typ I Diabetes zeigen (Ishida 1985, Beaulieu 1993, Mathieu 1994, Baynes 1997, Hypponen 2001, Isaia 2001, Norris 2001). So zeigt eine Studie, dass Männer mit einem 25-OH-VitD-Spiegel von weniger als 30 ng/ml ein erhöhtes und unterhalb von 22 ng/ml sogar ein deutlich erhöhtes Risiko hatten einen Herzinfarkt zu erleiden, als Männer mit Werten von mehr als 30 ng/ml (Giovannucci 2008). Schließlich scheint ein niedriger 25-OH-Vitamin-D-Spiegel (<18 ng/ml) insgesamt mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden zu sein (Dobnig 2008, Melamed 2008).

Über die Frage, wie hoch der Vitamin-D-Spiegel im Blut normalerweise sein muß, gab und gibt es immernoch lange Diskussionen. Ein von vielen Experten akzeptierter Vorschlag war, den Vitamin-D-Spiegel als korrekt anzusehen, der die Parathormonsekretion maximal unterdrückt. Entsprechende Untersuchungen hierzu ergaben aber die unterschiedlichsten Vitamin-D-Werte zwischen 12 und 40 ng/ml, allerdings mit einer Häufung um 30 ng/ml (Dawson-Hughes 2004, Dawson-Hughes 2005). Es gibt also offensichtlich keinen unteren Normwert für den

Vitamin-D-Spiegel. Abhängig vom Vitamin-D-Spiegel lassen sich unterschiedliche Effekte erkennen. Es konnte z.B. gezeigt werden, dass die Gefahr, einen Herzinfarkt zu erleiden, bei den Personen am Höchsten war, die die niedrigsten Vitamin-D-Spiegel hatten. So hatten die Personen mit 25-OH-VitD-Spiegeln von weniger als 15 ng/ml ein etwa 2,5-fach höheres Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden, als diejenigen mit Werten von mindestens 30 ng/ml (Giovannucci 2008). In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass ein 25-OH-VitD-Spiegel von weniger als 18 ng/ml mit einer insgesamt erhöhten Sterblichkeit verbunden zu sein scheint (Melamed 2008). Zur Vermeidung von osteoporosebedingten Knochenbrüchen ist aktuell ein Wert von 30 ng/ml und darüber akzeptiert. Werte unter 30 ng/ml haben hier keinen ausgeprägten Effekt (Dawson-Hughes 2004, Dawson-Hughes 2005). Auch für bestimmte Carcinomarten wie Colon-Ca oder Mamma-Ca zeigte sich, dass das Auftreten dieser Erkrankungen von der Höhe des Vitamin-D-Spiegels abhängig ist (Garland 1989). Personen mit 25-OH-VitD-Werten von mindestens 30 ng/ml scheinen ein deutliches geringeres Risiko für solche Erkrankungen zu haben, als Vergleichspersonen mit niedrigeren Werten. Personen mit Werten von weniger als 16 ng/ml hatten ein etwa 70% höheres Risiko (Garland 2006). Aufgrund dieser Erkenntnisse gilt heute ein 25-OH-VitD-Spiegel von mindestens 30 ng/ml als Suffizienz. Werte zwischen 20 und 30 ng/ml gelten als Insuffizienz und Werte von weniger als 20 ng/ml als Mangel und weniger als 7 ng/ml als schwerer Mangel (Bischoff-Ferrari 2006, Holick 2007).

Um die höheren Spiegel zu erreichen werden tägliche Supplemente von mindestens 800 – 1.000 I.E. Vitamin D empfohlen (Bischoff-Ferrari 2007). Schädliche Nebenwirkungen wie Knochenhypermineralisierung oder Nierenverkalkungen sind dabei nicht zu befürchten. Die dauerhafte Zufuhr von bis zu 2.000 I.E. täglich gilt als ungefährlich. Schädliche Nebenwirkungen treten erst bei langfristiger Einnahme von mehr als 10.000 I.E. täglich auf (Garland 2006).

Die vorliegende Studie sollte eine Datenlage schaffen, die es ermöglicht, den Vitamin-D-Status in der Bevölkerung in Deutschland am Ende der Winterzeit abschätzen zu können. Da eine bevölkerungsbezogene Studie mit zufälliger Auswahl der Probanden, z. B. unter Zuhilfenahme von Einwohnermeldebehörden, in der geplanten Größenordnung aus organisatorischen und finanziellen Gründen nicht durchführbar war, wurde nach einer praktikablen Alternative gesucht, die eine ähnliche Stichprobe der Bevölkerung liefern würde. Folgende Anforderungen mußten dabei erfüllt sein: eine ausreichend große Stichprobe mußte gewährleistet sein, keinerlei Selektion insbesondere hinsichtlich der geographischen Lage oder dem gesundheitlichen Zustand der Probanden oder deren Wohnsituation, ein Alter von 20 bis über 80 Jahre, möglichst gleiche Verteilung beider Geschlechter. Die Lösung war die Involvierung hausärztlich tätiger Ärzte im gesamten Bundesgebiet. Typischerweise umfaßt das Patientenspektrum der Hausärzte alle Alters- und Bevölkerungsgruppen. Eine Selektion hinsichtlich einer speziellen Erkrankung, wie bei einem Facharzt etwa, gibt es normalerweise nicht. Etliche Patienten suchen den Hausarzt auch nur wegen aktueller Bagatellerkrankungen oder Gesundheits- oder Vorsorgeuntersuchungen auf, das heißt, dass diese Patienten nicht krank sind im engeren Sinne, sodass sich hier also auch Gesunde finden. Die Patienten einer Hausarztpraxis stellen somit ein Kollektiv dar, welches die Gesamtbevölkerung recht nah widerspiegelt. Naturgemäß dürfte allerdings die Gruppe der Probanden mit schweren und auch chronischen Erkrankungen in dem Patientenkollektiv etwas größer sein als in der Normalbevölkerung. In der Population dieser Studie hatten von den 1340 Probanden 1133 (84,5%) mindestens eine Dauerdiagnose. Diese Dauerdiagnosen betrafen hauptsächlich Herz-Kreislauf, Muskuloskeletal- und Bindegewebserkrankungen sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen. Bei den Muskuloskeletal- und Bindegewebserkrankungen handelte es sich vorwiegend um „Rückenschmerzen“ sowie Arthrosebeschwerden, also nicht unbedingt

Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit einem Vitamin-D-Mangel bekannt ist, sodass auch hier keine besondere Selektion gesehen werden kann

Für die Aufbereitung der Blutproben war das Zentrifugieren vor dem Versand unbedingt notwendig. Da aktuelle Labormethoden aber offensichtlich das Vorhandensein einer Zentrifuge in der Hausarztpraxis oft überflüssig machen, erwies sich die Rekrutierung der Praxen in dem recht engen Zeitfenster als recht schwierig, sodass die ursprünglich geplante Anzahl von 2000 Probanden leider nicht ganz erreicht werden konnte.

Durch die Verteilung der Probanden über das gesamte Bundesgebiet konnte eine Selektion auf einzelne Regionen vermieden werden. Im Mittel lagen je Postleitzahlgebiet Ergebnisse von 134 Probanden vor (Min. 71, Max. 236, Median 119, SD 48,15). Die Verteilung war bis auf das Postleitzahlgebiet 1 mit 236 Probanden und dem Postleitzahlgebiet 4 mit nur 71 ziemlich gleichmäßig.

Die Verteilung auf die Geschlechter war mit 45,75% männliche Probanden zu 54,25% weibliche Probanden leicht (8,5%) zum Vorteil der weiblichen Probanden.

Hinsichtlich des Alters war die Anzahl der Probanden in den Dekaden 5-8 mit jeweils ca. 17% gleichmäßig, für die Dekaden 3 und 4 mit jeweils etwa 8% und der Dekade 9 und höher mit ca. 13% geringer.

Von den 1340 auswertbaren Probanden machten 1217 (91%) Angaben zur Wohnsituation, wonach nur 7 in einer institutionalisierten Einrichtung (Altenheim o.ä.) lebten.

Die Daten zeigen, dass die Vorgaben hinsichtlich Nicht-Selektion und Verteilung der Probanden als erfüllt angesehen werden können. Die ursprünglich geplante Anzahl von 2000 auswertbaren Datensätzen wurde nicht erreicht. Die Daten können dennoch als Grundlage für eine Abschätzung der Situation in der

Gesamtbevölkerung dienen, zumal die Ergebnisse hinsichtlich des Vitamin-D-Spiegels den Ergebnissen des German National Health Interview and Examination Survey 1998 (Hintzpeter 2008) ähnlich sind.

5.1 Vitamin D

Der minimale Messwert des Analysekits für Vitamin D war 6,99 ng/ml. Niedrigere Messwerte wurden vom Labor als „<7 ng/ml“ ausgegeben. Um dennoch damit rechnen zu können, wurde dieser Wert dann willkürlich auf 6 ng/ml gesetzt, wohlwissend, dass hieraus Ungenauigkeiten für die Berechnung resultieren können. Dies dürfte insbesondere für die Mittelwerte für die Gruppe mit den ältesten Probanden gelten. Hier mag der tatsächliche Wert noch niedriger sein.

Aktuell wird ein Wert unterhalb von 20 ng/ml als Mangel angesehen (Holick 2007), als Suffizienz gelten Werte von 30 ng/ml und mehr (Barthel 2003, Bischoff-Ferrari 2007). Der mittlere Vitamin-D-Wert lag in dieser Studie für die Gesamtpopulation bei 16 ng/ml. Werte von mindestens 30 ng/ml hatten lediglich 8% der Probanden, 17% lagen mit Werten zwischen 30 und 20 ng/ml im Bereich der Vitamin-D-Insuffizienz, 75% wiesen mangelhafte Werte (<20 ng/ml) auf, wobei 10% der Probanden sogar Werte unterhalb von 7 ng/ml hatten. Von den Probanden mit Werten von mindestens 30 ng/ml waren 18% 70 Jahre und älter, 43% unterhalb von 50 Jahren. Von den Probanden mit Blutwerten unterhalb von 20 ng/ml waren 33% über 70 und 19% unter 50 Jahre.

Altersbezogen lagen 80% der über 70-Jährigen, 73% der 50-70-Jährigen und 69% der unter 50-Jährigen unterhalb 20 ng/ml, also im Bereich des Mangels und schlechter. Insgesamt hatten 92% der Untersuchten Vitamin-D-Werte höchstens im Bereich der Insuffizienz.

5.2 Parathormon

Ein Vitamin-D-Mangel führt je nach Ausprägung zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus mit einem Anstieg des Parathormonwertes. So fanden sich in dieser Studie in der Probanden-Gruppe mit Vitamin-D-Werten von mindestens 30 ng/ml und auch in der Gruppe mit Werten zwischen 30 und 20 ng/ml jeweils 3% der Probanden mit einem erhöhten Parathormonwert (>65 pg/ml), in der Gruppe mit Vitamin-D-Werten von 20 bis 7 ng/ml hatten 14% und in der Gruppe mit 25-OH-VitD-Werten von weniger als 7 ng/ml 24% erhöhte Parathormonwerte. Somit fand sich bei 15% der Probanden mit Vitamin-D-Werten von weniger als 20 ng/ml ein Hyperparathyreoidismus. Bezogen auf die Gesamtpopulation wurde bei 12% der Probanden ein Hyperparathyreoidismus (PTH >65 pg/ml) gefunden.

Es ist eine bekannte Tatsache, dass nicht bei allen Menschen mit erniedrigten Vitamin-D-Werten gleichzeitig eine Erhöhung des PTH-Spiegels gefunden wird. Die Gründe hierfür sind unbekannt. Es gibt allerdings Hinweise, dass hieran ein Mangel an Magnesium beteiligt sein könnte (Sahota 2006).

5.3 Alkalische Phosphatase (AP)

Die alkalische Phosphatase ist ein Enzym, welches nicht nur im Knochengewebe, sondern hauptsächlich auch in der Leber und der Niere gebildet wird. Ein Anstieg dieses Enzymes kann somit auf eine Leberaffektion, eine Nierenschädigung oder eine Knochenerkrankung hinweisen. Zur Differenzierung werden zusätzlich die organotypischen Laborparameter GGT für die Leber und Kreatinin für die Nieren herangezogen. Sind diese Werte im Normbereich, spricht eine Erhöhung der AP für eine Knochenerkrankung, z.B. eine Osteomalazie. Ein Vitamin-D-Mangel kann je nach Ausprägung zu einer Osteomalazie führen.

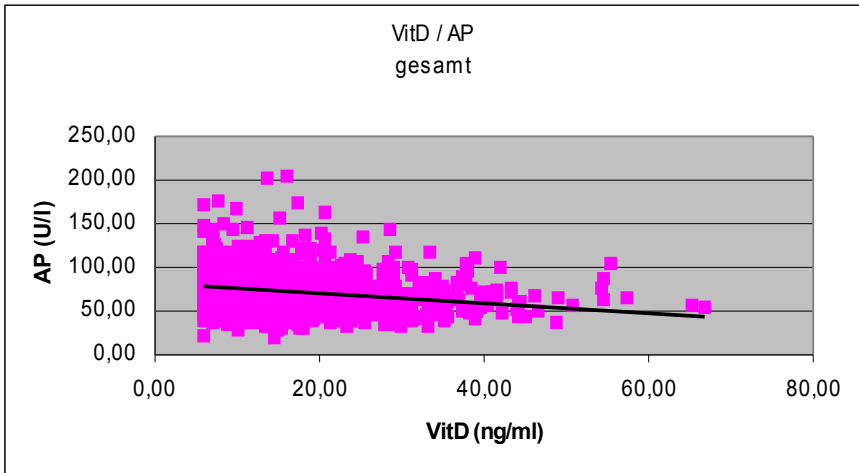
Um auf Grund der Laborergebnisse in dieser Studie einen Verdacht auf eine Osteomalazie begründen zu können, wurden in der Auswertung daher nur die Probanden gewählt, bei denen die GGT (<42 U/l) und das Kreatinin ($<0,96$ mg/dl) im Normbereich lagen. Ein Anstieg der alkalischen Phosphatase über den Normwert (<104 U/l) hinaus, konnte so als ein Hinweis auf ein osteomalazisches Geschehen gesehen werden.

Von den Probanden mit 25-OH-VitD-Werten über 30 ng/ml hatten 2% eine Erhöhung der AP, in der Gruppe mit Werten zwischen 30 und 20 ng/ml hatten 4% eine Erhöhung, in der Gruppe mit Werten zwischen 20 und 7 ng/ml waren es ebenfalls 4% und in der Gruppe mit einem schweren Vitamin-D-Mangel (<7 ng/ml) waren es 13%.

Die AP ist also nicht in jedem Fall eines auch ausgeprägten Vitamin-D-Mangels erhöht. Es müssen wohl erst bereits Reparaturversuche des Skelettes in Form von vermehrter Bildung von Knochenmatrix im Sinne einer Osteomalazie unternommen worden sein, ehe dieser Wert messbar ansteigt. Man könnte dann davon ausgehen, dass bei einem Anstieg der AP der zugrunde liegende Vitamin-D-Mangel bereits längere Zeit besteht und zu einer Beteiligung des Skelettes geführt hat.

Graphik 2 zeigt ein Streudiagramm der Gesamtpopulation mit Trendlinie, bei dem die Vitamin-D-Werte (x-Achse) gegen die AP-Werte (y-Achse) aufgetragen sind. Das Diagramm zeigt, dass bei steigendem VitD-Wert die Werte für AP abnehmen, also ein erhöhter AP-Wert seltener gefunden wird. Student'scher T-Test (2-seitig) für AP der 25-OH-VitD-Gruppen >20 ng/ml vs <20 ng/ml $p=0,02$.

Graphik 2: Streudiagramm Vitamin D / AP



5.4 Calcium im Serum

Obwohl ein Absinken des Calciumwertes im Blut aufgrund der Calciumhomöostase weitgehend verhindert wird, kann eine Abnahme des Calciumwertes in das untere Drittel ($<2,28$ mmol/l) des Normbereiches (2,11-2,63 mmol/l) ein weiterer Hinweis auf eine Vitamin-D-Mangelversorgung bzw. eine Osteomalazie sein.

Um den Calciumspiegel mit dem AP-Wert bezüglich einer Osteomalazie korrelieren zu können, wurden auch hier nur die Probanden betrachtet, bei denen sowohl GGT als auch Kreatinin im Normbereich lagen.

Bei den entsprechenden Probanden mit den höchsten Vitamin-D-Werten (>30 ng/ml) hatten 3% einen Calciumwert von 2,28 mmol/l und weniger, in der Gruppe

mit Vitamin-D-Werten zwischen 30 und 20 ng/ml waren es 13%, in der Gruppe mit Vitamin-D-Werten zwischen 20 und 7 ng/ml waren es 13% und in der Gruppe mit weniger als 7 ng/ml waren es 14%.

Probanden, bei denen sowohl der Calciumwert im unteren Drittel war als auch der AP-Wert erhöht war, fanden sich in den Gruppen mit 30 bis 20 ng/ml 25-OH-VitD, als auch in der Gruppe mit Werten zwischen 20 und 7 ng/ml. In beiden Gruppen waren es jeweils 7%.

Die Daten bestätigen die Erkenntnis, dass Vitamin-D-Spiegel von 30 ng/ml und mehr zum Schutz des Skelettes notwendig sind (Bischoff-Ferrari 2007). Da nur bei 7% der Probanden mit niedrigeren Vitamin-D-Spiegeln eine Erhöhung der AP bei gleichzeitig grenzwertig erniedrigtem Serum-Calcium gefunden wurde, ist anzunehmen, dass trotz bereits eingesetzten Reparaturreaktionen des Skelettes noch Calcium zur Aufrechterhaltung der Calciumhomöostase bereitgestellt wird.

5.5 Phosphat

Im Falle eines schweren Vitamin-D-Mangels, z. B. einer Osteomalazie, ist der Phosphatwert erniedrigt. Für die Interpretation des Wertes müssen jedoch auch sowohl der Calciumwert wie auch die alkalische Phosphatase betrachtet werden, wobei der Calciumwert erniedrigt und der AP-Wert erhöht ist.

Eine derartige Laborconstellation, die auf eine Osteomalazie hinweisen könnte, fand sich bei 2 Probanden aus der Gruppe mit 25-OH-VitD-Werten von $<20>=7$ ng/ml.

5.6 Probanden mit dunklem Hauttyp

Dunkle Haut stellt bei Bewohnern südlicher Länder mit intensiver Sonnenbestrahlung einen natürlichen Sonnenschutz dar, der aber bei längerem Aufenthalt in nördlicheren Ländern aufgrund des erhöhten Schutzes bei gleichzeitig geringerer Sonnenintensität recht häufig zu einem stärkeren Vitamin-D-Mangel mit nachfolgender Osteomalazie führen kann (Ford 1972, Clemens 1982, Cöster 2000, Nesby-O'Dell 2002, Berger 2003, Hagenau 2009). Bei Probanden mit dunkler Haut wäre also ein niedrigerer VitD-Spiegel zu erwarten gewesen.

In dieser Studie lagen von 1247 Probanden (93%) Informationen zum Hauttyp vor, bei 202 (16%) von diesen wurde „dunkler Hauttyp“ angegeben. Der mittlere 25-OH-VitD-Spiegel dieser Gruppe war mit 18,20 ng/ml signifikant höher als in der Gesamtpopulation (16,23 ng/ml). Der PTH-Wert war mit 44,51 pg/ml nicht verschieden zur Gesamtpopulation, ein Hyperparathyreoidismus (>65 pg/ml) fand sich bei 7% dieser Probandengruppe. Da diese Werte eine deutlich bessere Vitamin-D-Versorgung zeigen als zu erwarten war, vorallem auch im Vergleich zur Gesamtpopulation, wo 12% einen Hyperparathyreoidismus zeigten, muss davon ausgegangen werden, dass häufig Probanden als Personen mit dunklem Hauttyp bezeichnet wurden, die durch intensiven Aufenthalt im Freien und damit in der Sonne eine dunklere Hautfarbe angenommen haben und weniger Immigranten aus südlichen Ländern mit tatsächlich dunkler Hautfarbe. Dies würde auch erklären, weshalb der 25-OH-VitD-Mittelwert in dieser Gruppe signifikant höher war als in der Gesamtpopulation.

5.7 Sturz

Ein Vitamin-D-Mangel führt zu Muskelschwäche und muskulo-skelettalen Koordinationsstörungen mit Gangunsicherheit und erhöhtem Sturzrisiko (Chapuy 1992, Pfeiffer 2000).

In der Studie gaben von 1340 Probanden 106 (8%) einen Sturz innerhalb der letzten 12 Monate vor der Blutentnahme an. Der 25-OH-VitD-Mittelwert war in dieser Gruppe signifikant niedriger als in der Gesamtpopulation (14,42 vs. 16,23 ng/ml). Das mittlere Alter dieser Probanden war mit 62 Jahren signifikant höher als das der Gesamtpopulation (57,6 Jahre).

Bei 16 dieser Probanden (15%) führte der Sturz zu einer Fraktur. Das mittlere Alter der Probanden mit sturzbedingter Fraktur war nicht unterschiedlich zur Gesamtgruppe.

5.8 Aufenthalt in einem südlichen Land

Bei einem Aufenthalt in einem Land unterhalb des 45. Grades nördlicher Breite (Mailand: 45°, 27' n. Br.) kann auch im Winter Vitamin D mit Hilfe des UV-Lichtes gebildet werden. Die Frage nach einem Aufenthalt in einem südlichen Land sollte klären, ob Probanden innerhalb der letzten 6 Wochen vor der Blutentnahme einen Aufenthalt in einem Land unterhalb des 45. Grades nördlicher Breite hatten und somit der aktuelle Vitamin-D-Spiegel hierdurch hätte beeinflusst worden sein können.

Von den 1340 Probanden gaben 50 (4%) einen Aufenthalt in einem südlichen Land innerhalb der letzten 6 Wochen an, wobei bei 2 Probanden der Aufenthaltsort tatsächlich jedoch oberhalb des 45. Grades nördlicher Breite lag. Die Berechnungen wurden deshalb ohne die Werte dieser Probanden durchgeführt.

Das Alter dieser Gruppe war mit einem mittleren Alter von 56 Jahren nicht unterschiedlich zur Gesamtgruppe. Der Mittelwert der 25-OH-VitD-Spiegel war signifikant höher (22,01 ng/ml) als in der Gesamtpopulation (16,23 ng/ml).

5.9 Vitamin-D-Einnahme

Von den auswertbaren 1340 Probanden machten 1309 (98%) eine Aussage zur Vitamin-D-Einnahme innerhalb der letzten 6 Wochen vor der Blutentnahme. Demnach hatten 5,8% der Probanden (n=76) ein Vitamin-D-Präparat in diesem Zeitraum eingenommen. Von 33 Probanden war die eingenommene Tagesdosis bekannt. Die Dosen waren sehr unterschiedlich und lagen zwischen 200 und >800 I.E..

Das mittlere Alter der Probanden mit Vitamin-D-Einnahme war mit 67 Jahren deutlich höher als in der Gesamtpopulation. Die Laborergebnisse für 25-OH-VitD und Parathormon der Probanden mit Vitamin-D-Einnahme zeigten deutlich bessere Werte als für die Gesamtpopulation (21,5 vs 16,23 ng/ml und 43,64 vs 44,53 pg/ml).

5.10 Diagnosen

Die Diagnosen wurden erhoben, um feststellen zu können, wieviele der Probanden an einer Vitamin-D-Mangel assoziierten Erkrankung, insbesondere einer Osteoporose oder Osteopenie, litten. Die Diagnose Osteoporose/Osteopenie wurde insgesamt für 8% der Probanden angegeben.

Desweiteren können die sogenannten Dauerdiagnosen als Maß für den Gesundheitszustand der Population angesehen werden, da sie die chronischen Erkrankungen listen. Von den 1340 Probanden hatten 84,55% mindestens eine

Dauerdiagnose. Die Gesamtzahl der Dauerdiagnosen betrug 3823, wovon 2424 Diagnosen (63%) vier SOC betrafen, nämlich Herz-Kreislauf, Muskuloskelettal- und Bindegewebserkrankungen sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen. Bei den Muskuloskelettal- und Bindegewebserkrankungen handelte es sich vorwiegend um „Rückenschmerzen“ sowie Arthrosebeschwerden.

Die Frage nach den aktuellen Diagnosen sollte die Gründe auflisten, weshalb der Patient aktuell den Arzt aufsucht und so indirekt den Grund für die Blutabnahme hätte nennen können. Das Ausfüllen dieser Felder wurde aber sehr unterschiedlich gehandhabt, sodass eine einheitliche Interpretation und Aussage kaum möglich ist. So wurden von manchen Ärzten Teile der Dauerdiagnosen wiederholt, was von anderen Ärzten nicht gemacht wurde, obwohl angenommen werden kann, dass deren Patienten ebenfalls wegen einer der Dauerdiagnosen routinemäßig überwacht wurden. Häufig wurde auch keine aktuelle Diagnose genannt.

Insgesamt lag für 683 Probanden (51%) mindestens eine aktuelle Diagnose vor, mit einer Gesamtzahl von 848 aktuellen Diagnosen.

6 Zusammenfassung

Es konnten Daten von 1340 Probanden gesammelt und ausgewertet werden. Die Daten erlauben eine Abschätzung des Vitamin-D-Status in der erwachsenen Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland zum Ende der Winterzeit (März-Mai).

Der gefundene Mittelwert für 25-OH-VitD lag mit 16,23 ng/ml deutlich unterhalb der Schwelle von 20 ng/ml, ab der von einem Vitamin-D-Mangel gesprochen wird. So lagen 74% der Blutwerte im Bereich des Mangels (<20 ng/ml) und des

schweren Mangels (<7 ng/ml) und nur etwa 8% der Probanden hatten einen suffizienten 25-OH-Vitamin-D-Wert von >30 ng/ml.

Ein entsprechender Hyperparathyreoidismus mit Parathormonwerten von mehr als 65 pg/ml fand sich erwartungsgemäß signifikant häufiger in der Probanden-Gruppe mit 25-OH-VitD-Werten von weniger als 20 ng/ml. In dieser Gruppe war auch die alkalische Phosphatase – als Hinweis auf eine Osteomalazie - bei 5% der Probanden oberhalb des Normbereiches, bei den Probanden der Gruppe mit 25-OH-VitD-Werten oberhalb von 20 ng/ml war dies bei 3% der Fall, was jedoch alleine durch die Höhe der AP-Werte der Probanden mit 25-OH-VitD-Werten von <7 ng/ml bedingt war. Die AP-Werte dieser Gruppe (<7 ng/ml) waren signifikant höher als in den anderen Gruppen, die sich nicht voneinander unterschieden.

Bei den Probanden mit Sturzanamnese (8% der Gesamtpopulation) innerhalb der letzten 12 Monate vor der Blutabnahme war der mittlere 25-OH-VitD-Spiegel signifikant niedriger als in der Gesamtpopulation (14,42 vs 16,23 ng/ml). Ebenso waren die Mittelwerte für AP und PTH höher als in der Gesamtpopulation (73,13 vs 71,73 U/l; 47,59 vs 44,53 pg/ml), was allerdings kein signifikanter Unterschied war. 80% der Probanden mit Sturz hatten 25-OH-VitD-Werte unterhalb von 20 ng/ml.

Ein Aufenthalt in einem Land südlich des 45. Grades nördlicher Breite verbessert offensichtlich die Situation aufgrund der verbesserten Sonnenbestrahlung. Der Mittelwert der 25-OH-VitD-Spiegel war mit 22 ng/ml signifikant höher als in der Gesamtpopulation (16,23 ng/ml).

Nur knapp 6% aller Probanden bestätigten eine VitD-Supplementation innerhalb der letzten 6 Wochen vor der Blutentnahme. Obwohl die eingenommenen Tagesdosen recht unterschiedlich und auch nur von wenigen Probanden (n=33)

bekannt waren, konnte doch insgesamt ein positiver Effekt gesehen werden. So war der Prozentsatz der Probanden mit Werten oberhalb von 20 ng/ml 25-OH-VitD deutlich höher als im Gesamtkollektiv (45% vs 25%).

Die Probanden mit einer Diagnose Osteoporose/Osteopenie hatten einen signifikant höheren 25-OH-VitD-Spiegel (19,28 ng/ml) als die Gesamtpopulation (16,23 ng/ml). Hier dürfte die medikamentöse Versorgung der Probanden eine Rolle spielen. Der Versorgung mit Vitamin D wird aber offensichtlich trotzdem in den meisten Fällen nicht ausreichend Beachtung geschenkt, da der mittlere VitD-Spiegel noch unterhalb von 20 ng/ml lag. Es ist anerkannt, dass zum Schutz der Knochenmasse Vitamin-D-Werte von mindestens 30 ng/ml erreicht werden müssen (Bischoff-Ferrari 2007).

Es wird deutlich, dass eine schlechte Vitamin-D-Versorgung nicht nur bei den älteren Menschen zu finden ist, sondern einen Mangel darstellt, der in der gesamten Bevölkerung und in allen Altersklassen bei beiden Geschlechtern verbreitet ist. Besonders auffällig ist dabei, dass auch in der Gruppe der „Aktiven“, das heißt bei den Menschen zwischen 40 und 60 Jahren, der Vitamin-D-Mangel verbreitet ist. Etwa 32% der Probanden mit Werten von weniger als 20 ng/ml 25-OH-VitD stellen diese Altersgruppen. Eine Hauptursache hierfür dürfte sein, dass sich das Leben aktuell hauptsächlich in geschlossenen Räumen abspielt und zusätzlich seit einigen Jahren Angst vor zuviel Sonnenbestrahlung herrscht. Die Sonnenbestrahlung stellt aber die Hauptquelle der menschlichen Vitamin-D-Versorgung dar (Holick 2003, DeLuca 2004). Ein Aufenthalt vorwiegend in geschlossenen Räumen, komplette Bekleidung und intensive Verwendung von Sonnenschutzmitteln, wie es aktuell üblich ist, verhindern aber weitgehend eine Vitamin-D-Bildung in der Haut (Matsuoka 1987, Matsuoka 1988, Matsuoka 1992, Erkal 2006). In Anbetracht der Pluripotenz des Vitamin D, insbesondere

hinsichtlich der Verhinderung oder Minderung sogenannter Zivilisationskrankheiten, wie Herz-Kreislaufkrankungen, Colon- und Mamma-Carcinome, Typ I-Diabetes etc., könnte sich das Aussperrren des Sonnenlichtes als fataler Irrtum erweisen. Die Angst vor Hautkrebs durch Sonnenbestrahlung könnte dabei möglicherweise unberechtigt sein, wie weitere Untersuchungen und eine neuere Metaanalyse nahelegen, da durch die vermehrte Sonnenbestrahlung auch mehr Vitamin D gebildet wird, welches vermutlich einen Schutzfaktor vor einer Melanombildung darstellt (Garland 1990, Veierod 2003, Mocellin 2008).

Bei den untersuchten Personen handelte es sich um Menschen, die mindestens zum Zeitpunkt der Untersuchung in ärztlicher Behandlung standen. Dass dennoch 92% der Untersuchten Vitamin-D-Werte höchstens im Bereich der Insuffizienz und 74% sogar im Bereich des Mangels bzw. schweren Mangels hatten, zeigt deutlich, dass ein Bewußtsein, dass hier ein Mangel existieren könnte, offensichtlich fehlt. Vor dem Hintergrund, dass Vitamin D deutlich mehr kann, als nur den Calciumspiegel zu regulieren und Rachitis bzw. Osteomalazie zu vermeiden, erscheint es dringend notwendig hier entsprechende Aufklärungsarbeit zu leisten. Inwiefern eine Anhebung des Vitamin-D-Spiegels in der Gesamtbevölkerung zu einer Reduzierung von Morbidität und auch Mortalität und so zu einer Verminderung von Krankheitskosten führen kann, sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

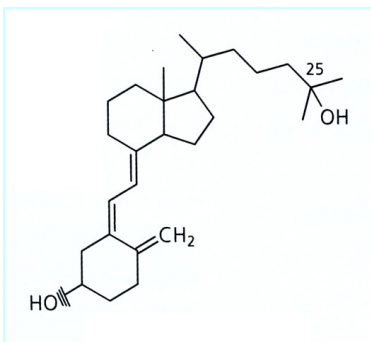
7 Anhang

Abbildung 1:
Bundesrepublik Deutschland
Verteilung der Postleitzahlengebiete



Studienmappe
inklusive Fragebogen

Querschnittsstudie zur Abschätzung des Vitamin-D – Status in der Bevölkerung in Deutschland (DEVID)



Ihr Ansprechpartner im Aussendienst:

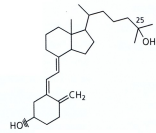
Name und Anschrift des Arztes:

Stempel bzw. Visitenkarte

Praxisstempel

Opfermann Arzneimittel GmbH
Robert-Koch-Str. 2
51674 Wiehl





ZIELE

Abschätzung des Vitamin-D-Status in der Bevölkerung in Deutschland auf Grund einer Erhebung des Vitamin-D-Status bei Patienten in allgemeinmedizinischen / internistischen Hausarztpraxen zum Ende der Winterzeit.

ZAHL DER PROBANDEN

Ziel ist es, Untersuchungsergebnisse von etwa 2000 Probanden zu erhalten.

Berücksichtigt werden die Lebensdekaden 3-10 mit möglichst gleicher Verteilung der Geschlechter.

ERFAßTE PARAMETER

25-OH-Vit D, int. Parathormon, Serum-Ca, alk. Phosphatase, γ -GT, Kreatinin, Phosphat;

Fragebogen: Alter, Geschlecht, ob institutionalisiert, Stürze und/oder Frakturen in den letzten 12 Monaten, dunkler Hauttyp, Aufenthalt in südl. Ländern und/oder Vitamin-D-Einnahme vor < als 6 Wochen, wenn positiv mit Angabe des Landes bzw. Dosisangabe, sowie chronische und akute Erkrankungen und Medikamenteneinnahme der letzten 6 Wochen, einschließlich dem Tag der Blutentnahme.

ABLAUF IN DER PRAXIS

- Rekrutieren der Probanden, entsprechend der „Merkliste“ für jede Dekade jeweils eine Frau und einen Mann. (Es existieren hinsichtlich der „Merkliste“ zwei unterschiedliche Mappen: entweder die Altersdekade 20-59 Jahre oder 60->80 Jahre.)
- Dem Probanden die Studie erklären und sein Einverständnis erbitten. Nach der Unterschrift den Bogen „Patientenaufklärung und Einwilligung“

aus der Mappe entfernen und separat (z. B. spezieller Ordner) aufbewahren. **Der Bogen verbleibt in der Praxis!**

- Ausfüllen des Fragebogens und Blutentnahme. Die befüllten Monovetten/Röhrchen jeweils mit einem Laboretikett versehen. **Auf dem Etikett ankreuzen, ob der Proband männlich oder weiblich ist!** Das gleiche Etikett auf den Fragebogen kleben. Ein weiteres Etikett soll auf den Bogen „Patientenaufklärung und Einwilligung“ geklebt werden, um die Laborbefunde den Probanden später zuordnen zu können, bzw. für eventuelle Rückfragen.
- Die Blutproben entsprechend der Anweisung des Labors behandeln, in die vorbereiteten Versandtüten stecken und **am selben Tag zur Post geben**. Der **Fragebogen verbleibt in der Mappe!** Die Mappe wird von dem Außendienstmitarbeiter der Opfermann Arzneimittel GmbH wieder abgeholt.
- Nach Analyse der Blutproben werden die ermittelten Befunde dem Arzt mitgeteilt.

DEVID-Studie Vereinbarung

Zwischen
Opfermann Arzneimittel GmbH
Robert-Koch-Str. 2
D-51674 Wiehl

und
Frau/Herrn

wird die Teilnahme an einer multizentrischen Querschnittsstudie zur Abschätzung des Vitamin-D – Status in der Bevölkerung in Deutschland (DEVID) vereinbart. Der/Die Unterzeichnende erklärt sich einverstanden, die Studie entsprechend dem Studienplan durchzuführen.

Ziel der Studie ist die Abschätzung des Vitamin-D – Status in der Bevölkerung in Deutschland auf Grund einer Erhebung des Vitamin-D-Status bei Patienten in allgemeinmedizinischen / internistischen Hausarztpraxen zum Ende der Winterzeit. Hierzu wird im Rahmen von Routineblutabnahmen zusätzlich Blut für die Bestimmung des Vitamin-D-Status entnommen. Gleichzeitig erfaßt ein kurzer, anonymisierter Fragebogen relevante Fragen. Das Blut wird gesammelt und in einem Zentrallabor einheitlich untersucht. Die Befunde werden der Praxis mitgeteilt.

Opfermann Arzneimittel GmbH zahlt eine Aufwandsentschädigung von € 10,-(Netto) für jeden erfaßten Probanden (korrekt ausgefüllter Probandenfragebogen + Blutentnahme). Die Bezahlung erfolgt per Scheck durch die Opfermann Arzneimittel GmbH.

Die Studie endet am 15. Mai 2007.

Danach abgeschlossene Dokumentationen können nicht mehr berücksichtigt werden. Bitte markieren Sie eine der folgenden Möglichkeiten

- Ich bin umsatzsteuerpflichtig und erhalte das Netto-Honorar + 19% MwSt.
Meine Steuernummer lautet: _____
- Ich bin nicht umsatzsteuerpflichtig und erhalte nur das Netto-Honorar

Die Speicherung und Verarbeitung der erhobenen anonymisierten Pat.-Daten sowie die Weitergabe an Dritte und die Nutzung für Informationszwecke erfolgen mit vollem Einverständnis der/des durchführenden Ärztin/Arztes.

Mit der Nennung meines Namens in späteren Veröffentlichungen dieser Studie bin ich einverstanden nicht einverstanden.

Datum



Stempel und Unterschrift des teilnehmenden Arztes



Opfermann
Arzneimittel

DEVID – Studie



Merkliste

Alter (Jahre)	 (Datum der Blutabnahme)	 (Datum der Blutabnahme)	Bemerkungen
20 - 39			
40 - 49			
50 - 59			

Bitte zu jeder Altersstufe eine Probandin und einen Probanden !

DEVID – Studie

Merkliste

Alter (Jahre)	 (Datum der Blutabnahme)	 (Datum der Blutabnahme)	Bemerkungen
60 - 69			
70 - 79			
≥ 80			

Bitte zu jeder Altersstufe eine Probandin und einen Probanden !

Name des Probanden

Labor-Etikett

DEVID - Studie

Querschnittsstudie zur Abschätzung
des Vitamin D – Status in der Bevölkerung in Deutschland

Ärztlicher Leiter der Studie: Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Medizinische Klinik IV (Allg. Innere),
Dhünnberg 60, 51375 Leverkusen

Probandenaufklärung und Einwilligung

Ziel dieser Studie ist die Abschätzung des Vitamin D – Status in der Bevölkerung in Deutschland. Mehrere Untersuchungen weisen darauf hin, daß zum Ende der „dunklen Jahreszeit“, d. h. die ersten Monate eines Jahres, der Vitamin D –Status in größeren Teilen der Bevölkerung einen zumindest unterschwelligen Vitamin D - Mangel aufweist. Verlässliche Daten speziell für Deutschland existieren hierfür jedoch nicht.

In dieser Querschnittsstudie sollen in verschiedenen Regionen Deutschlands entsprechende Untersuchungen durchgeführt werden. Hierzu werden in allgemeinmedizinischen / internistischen hausärztlichen Praxen zufällige Probanden untersucht.

Im Rahmen einer Blutentnahme, die routinemäßig, bzw. aus anderen diagnostischen Gründen durchgeführt wird, wird die für diese Erhebung benötigte Menge Blutes (ca. 10 ml) zusätzlich gewonnen. Für den Probanden ergeben sich somit keine zusätzlichen Belastungen. Das Blut wird anschließend in ein Zentrallabor gesendet und dort einheitlich analysiert. Analysiert werden 25-OH-Vit D3, intaktes Parathormon, Serum-Ca, alk. Phosphatase, Kreatinin, Phosphat, γ -GT. Eine weitere Verwendung der Blutproben ist nicht geplant. Die Reste der Proben werden nach Abschluß der Studie vernichtet. Eine Mitteilung der Ergebnisse erfolgt an den einschickenden Arzt.

Von dem Probanden erfragt wird Alter, Geschlecht, ob Heimbewohner, Stürze und/oder Frakturen in den letzten 12 Monaten, dunkler Hauttyp, Aufenthalt in südl. Ländern und/oder Vitamin-D-Einnahme vor < als 6 Wochen, wenn positiv mit Dosisangabe bzw. Angabe des Landes, sowie chronische und akute Erkrankungen und Medikamenteneinnahme der letzten 6 Wochen. Der Fragebogen ist anonymisiert, d. h. es werden keine Daten erhoben, die Rückschlüsse auf die Identität des Probanden erlauben. Die erhobenen Daten werden pseudonymisiert vom Sponsor (Opfermann Arzneimittel GmbH), bzw. einer von ihm beauftragten Stelle, gesammelt und statistisch ausgewertet, um in wissenschaftlichen Arbeiten veröffentlicht werden zu können. Eine Weitergabe an Dritte erfolgt nicht.

Mit meiner Unterschrift gebe ich mein Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie. Sollten im Laufe der Studie auf Grund der ermittelten Befunde weitere Untersuchungen der vorhandenen Blutproben, zusätzlich zu den oben genannten, zur Erreichung des Studienzieles sinnvoll erscheinen, bzw. notwendig werden, so bin ich damit ebenfalls einverstanden. Untersuchungen des Erbgutes sind hiervon ausgeschlossen.

Die Teilnahme an dieser Studie ist völlig freiwillig. Das Einverständnis kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für mich widerrufen werden.

Für weitere Fragen steht Ihnen Ihr Arzt gerne weiterhin zur Verfügung.

Datum

Unterschrift
des Aufklärenden

Unterschrift
des Probanden

Fragebogen DEVID –Studie

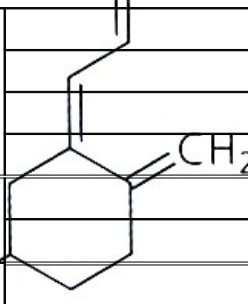
Praxisstempel	Pat. Nr. Labor-Etikett
---------------	---------------------------

Geschlecht	♂	♀	Institutionalisiert (Altenheim etc.)	nein	ja
------------	---	---	---	------	----

Alter (Jahre)		dunkl. Hauttyp	nein	ja
---------------	--	----------------	------	----

Sturz innerhalb der letzten 12 Monate	nein	ja	Sturz war Auslöser der	n. a.*	
Fraktur innerhalb der letzten 12 Monate	nein	ja	Fraktur	nein	ja

Aufenthalt in südl. Ländern vor < als 6 Wochen ?	nein	ja	Land:
Vitamin D - Einnahme vor < als 6 Wochen ?	nein	ja	Dosis:

Dauerdiagnosen:	
aktuelle Diagnose:	
Eingenommene Medikamente der letzten 6 Wochen: (einschließlich heute)	

* n. a.: nicht anwendbar

Datum und Unterschrift des Arztes:

DR. MED. SIEGWART SPRANGER

Facharzt für Laboratoriumsmedizin - Umweltmedizin
Sachverständiger für gerichtliche Abtammungsgutachten

85051 Ingolstadt · Lindberghstraße 9-13
85008 Ingolstadt · Postfach 10 06 55
Telefon +49-(0) 8 41-97 39 40 · Telefax +49-(0) 8 41-97 39 49

Hinweise zur Materialgewinnung

Nov 2006/DEVID

Serumgewinnung für klinische Chemie

Material: 7,5 ml Serum-Gel-Monovette hellbraun mit Gerinnungsaktivator;
Monovetten-Kanüle Größe 1 (gelb)

- Blutentnahme bis zur vollständigen Füllung der Monovette.
- Abbrechen der Kolbenstange.
- Monovette mind. 30 min bis max. 60 min aufrecht stehen lassen.
- anschließend Zentrifugation mit Kappe 10 min bei 3.500 - 4.500 U/min
- Eine ausreichende Zentrifugation ist erreicht, wenn Blutkuchen und Serumanteil etwa gleich groß sind und das Trenngel als feste weiße Schicht zwischen Blutkuchen und Serum zu erkennen ist. Die Gelltrennschicht verhindert ein Vermischen der Probe während des Transports. Falls bereits beim Schwenken der Monovette eine Durchmischung auftritt, wurde entweder zu kurze Zeit oder mit zu geringer Zentrifugalkraft zentrifugiert. Dann bitte nachzentrifugieren.
- Monovette dicht verschließen, etikettieren und in Umröhrchen verpacken

EDTA-Monovette, 2,7 ml, zur Plasmagewinnung für Parathormonbestimmung

Material: Sicherheitsmonovette, rot mit K-EDTA, 2,7 ml

- Blutentnahme bis zur vollständigen Füllung der Monovette (2,7 ml).
- Abbrechen der Kolbenstange.
- Sofort vorsichtig schwenken (5-10x).
- Plasma sofort durch Zentrifugation (10 min bei 3.000 - 4.000 rpm) abtrennen und mit beiliegender Pipette in entsprechendes Plasmaröhrchen überführen.
- Plasmagefäß etikettieren und in ein Umröhrchen verpacken.

Bitte auf den Etiketten unbedingt das Geschlecht ankreuzen!

Da der gesamte Analysenablauf nach den GLP-Richtlinien durchgeführt werden muß, bitten wir Sie eindringlichst, alle Materialien (inkl. des Fragebogens) mit vollständig beschrifteten, bzw. markierten Aufklebern zu versehen.

Proben bitte umgehend zur Post bringen (Gebühr bezahlt Empfänger). Bei Briefkasteneinwurf beachten, daß die Leerung noch am selben Tag erfolgt.

Beim Versand des Materials beachten Sie bitte:

- Das Probenmaterial ist kälte- und wärmeempfindlich!
- Werfen Sie deshalb die Proben kurz vor der nächsten Leerung in den Briefkasten oder geben Sie bei extremen Außentemperaturen (**Gefahr von Frost oder erwartete Temperaturen über 28°C**) das Material direkt beim Postamt ab.

Bei eventuell auftretenden Problemen stehen wir für Auskünfte jederzeit zur Verfügung unter Tel.-Nr.: +49 (0) 8 41/ 97 39 - 40 oder - 41.

Hinweis für Benutzer von Vacutainer-Systemen:

Die 7,5 und 2,7 ml Monovetten passen auch in den Vacutainer-Nadelhalter, den Sie evtl. für eine eigene Abnahme schon verwendet haben. Sie können in diesem Fall die beiden Monovetten auch damit befüllen, entweder nach dem Saugkolbenprinzip oder nach dem Vacuumprinzip (s. u.), ohne mit der beiliegenden Monovetten-Kanüle neu stechen zu müssen.

S-Monovette® Geschlossenes Blutentnahmesystem

Handhabungshinweis

	<p>Saugkolbenprinzip</p> <p>a. Die Kanüle für die S-Monovette® unmittelbar vor der Blutentnahme auf den Kanülenansatz der S-Monovette® schieben und durch leichtes Drehen im Uhrzeigersinn ansetzen (1) + (2). b. Vene perkutieren, Stauung lösen und die Kolbenstange langsam zurückziehen. Warten bis der Blutfluss stoppt. c. S-Monovette® durch leichtes Drehen entgegen dem Uhrzeigersinn (3) + (4) aus der Kanüle lösen. Die Kanüle bleibt in der Vene. d. Bei Mehrfachentnahmen weitere S-Monovetten in die liegende Kanüle einführen und die Blutproben, wie oben beschrieben, entnehmen.</p> <p>Beendigung des Blutentnahmeprozesses: a. Die zuletzt aufgezogene S-Monovette® aus der Kanüle lösen (5) + (6), danach die Kanüle aus der Vene ziehen. Wichtig: ZUERST DIE S-MONOVETTE® LÖSEN UND DANN DIE KANÜLE AUS DER VENE ZIEHEN.</p> <p>f. Probieröl mit Antikoagulantien sorgfältig mischen! g. Für Transport und Zentrifugation muß der Kolben in S-Monovetten-Böden einrasten und die Kolbenstange abgebrochen werden (8).</p>
	<p>Vacuumprinzip</p> <p>Vor der Blutentnahme muß die Kanüle für die S-Monovette® bereits in der Vene liegen. Die Vene kann entweder direkt mit der Kanüle punktiert oder die erste Probe mit Hilfe des Saugkolbenprinzips entnommen werden – dann wird die Vakuumtechnik verwendet.</p> <p>a. Unmittelbar vor der Blutentnahme die Kolbenstange so weit zurückziehen, daß der Kolben im S-Monovetten-Boden einrastet. Anschließend muß die Kolbenstange abgebrochen werden (8). b. Stauung lösen, S-Monovette® in die Kanüle einführen und durch leichtes Drehen im Uhrzeigersinn ansetzen (1) + (2). c. Warten bis der Blutfluss stoppt. d. S-Monovette® durch leichtes Drehen entgegen dem Uhrzeigersinn aus der Kanüle lösen (3) + (4). Die Kanüle bleibt in der Vene. e. Bei Mehrfachentnahmen weitere S-Monovetten in die liegende Kanüle einführen und die Blutproben, wie oben beschrieben, entnehmen.</p> <p>Beendigung des Blutentnahmeprozesses: f. Die zuletzt aufgezogene S-Monovette® aus der Kanüle lösen (5) + (6) und danach die Kanüle aus der Vene ziehen. Wichtig: ZUERST DIE S-MONOVETTE® LÖSEN UND DANN DIE KANÜLE AUS DER VENE ZIEHEN. g. Probieröl mit Antikoagulantien sorgfältig mischen!</p>

Deckblatt Studienplan

Studienplan Nummer CK0705
Datum der Endversion: 22.05.2006
Epidemiologische Querschnittsstudie

**Querschnittsstudie zur Abschätzung
des Vitamin-D – Status in der Bevölkerung in Deutschland
(DEVID)**

Ärztlicher Leiter der Studie

Prof. Dr. med. Johann D. Ringe
Medizinische Klinik IV (Allg. Innere)
Dhünnberg 60
51375 Leverkusen

Sponsor

Opfermann Arzneimittel GmbH
Robert-Koch-Straße 2
51674 Wiehl

Autor des Studienplanes / Projektleiter

Christoph Kipshoven
Opfermann Arzneimittel GmbH

Dieses vertrauliche Dokument ist Eigentum der Opfermann Arzneimittel GmbH. Hierin enthaltene unveröffentlichte Informationen dürfen nur mit schriftlicher Genehmigung der Opfermann Arzneimittel GmbH weitergegeben werden.

Zusammenfassung des Studienplanes

TITEL	Querschnittsstudie zur Abschätzung des Vitamin-D – Status in der Bevölkerung in Deutschland (DEVID)
SPONSOR	Opfermann Arzneimittel GmbH
ART DER STUDIE	Querschnittsstudie
PROBANDEN	Unselektierte Probanden beiderlei Geschlechts aus allgemeinmedizinischen oder internistischen Hausarztpraxen.
ZIELE	Abschätzung des Vitamin-D – Status in der Bevölkerung in Deutschland auf Grund einer Erhebung des Vitamin-D-Status bei Patienten in allgemeinmedizinischen / internistischen Hausarztpraxen zum Ende der Winterzeit.
STUDIEN DESIGN	Multizentrische Querschnittsstudie mit anonymisiertem Erhebungsbogen und Blutuntersuchung. Deskriptive Statistik der Ergebnisse.
DAUER	von Mitte Februar bis Mitte Mai 2007
ZAHL DER PROBANDEN	Ziel ist es, Untersuchungsergebnisse von etwa 2000 Probanden zu erhalten. Diese Zahl kann als ausreichend angesehen werden, um verlässliche Rückschlüsse auf die Situation der Gesamtbevölkerung ziehen zu können. Berücksichtigt werden die Lebensdekaden 3-10 mit möglichst gleicher Verteilung der Geschlechter.
ERFASSTE PARAMETER	25-OH-Vit D, int. Parathormon, Serum-Ca, alk. Phosphatase, γ -GT, Kreatinin, Phosphat; Fragebogen
ABLAUF	In allgemeinmedizinischen und internistischen hausärztlichen Praxen soll im Rahmen von Routineblutabnahmen zusätzlich Blut für die Bestimmung des Vitamin-D-Status entnommen werden. Gleichzeitig soll ein kurzer, anonymisierter Fragebogen relevante Fragen erfassen. Das Blut wird gesammelt und in einem Zentrallabor einheitlich untersucht. Die Befunde werden der Praxis mitgeteilt.
STATISTIK	Deskriptive Statistik der erhobenen Befunde
ETHIK	Die Studie wird entsprechend den Empfehlungen der Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie durchgeführt, die sich wiederum an den einschlägigen aktuellen deutschen und europäischen Vorgaben orientieren. Darüberhinaus liegen positive Voten der beteiligten Ethikkommissionen vor.

Querschnittsstudie zur Abschätzung des Vitamin-D – Status in der Bevölkerung in Deutschland (DEVID)

Einführung

Provitamin D (Dehydrocholesterol) wird mit Hilfe des UV-Lichtes in der Haut in Vitamin D₃ (Cholecalciferol) umgewandelt. Vitamin D₃ wird in Leber und Niere weiter metabolisiert und schließlich in den aktivsten Metaboliten 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ (Calcitriol) überführt. Die Hauptquelle der Vitamin-D-Zufuhr des Menschen ist nicht die Nahrung, wenngleich auch Vitamin D als solches über die Nahrung aufgenommen wird (Eigelb, Butter, Milch, Lebertran), sondern die Eigensynthese mit Hilfe des Sonnenlichtes. Hierzu ist UV-Licht mit einer Wellenlänge von 290-315 nm (UV-B-Licht) notwendig. Zur Vermeidung von Mangelscheinungen sind täglich 600 IE Vitamin D notwendig (Scharla S. 2003). Aufgrund verminderter Vitamin-D-Zufuhr mit der Nahrung kann es daher zu Mangelscheinungen kommen, wenn dieser Mangel nicht durch die Hautsynthese ausgeglichen wird, was in der sogenannten „dunklen Jahreszeit“ regelmäßig der Fall ist, da dann in vielen Ländern der nördlichen Erdhalbkugel (> 45° n. Br.) nur noch wenig, oder gar kein UV-B-Licht zur Verfügung steht.

Die am besten untersuchte und wahrscheinlich wichtigste physiologische Funktion von Vitamin D ist die Aufrechterhaltung der Calcium- und Phosphathomöostase im Zusammenwirken mit Parathormon und Calcitonin. Calcium und Phosphat wiederum sind notwendig zur Mineralisierung der Knochen, für die Muskelkontraktionen, Nervenleitung sowie die allgemeine Funktion aller Körperzellen. Daneben wurden in den letzten Jahren eine Vielzahl von Forschungsergebnissen publiziert, die gezeigt haben, daß 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ nicht nur einen Regulator der Calciumhomöostase darstellt, sondern Wirkungen aufweist, die weit über die Kontrolle des Calciumstoffwechsels hinausgehen. Über dreißig Gewebe exprimieren einen Vitamin-D-Rezeptor, an dem 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ andocken kann und für mehr als fünfzig Gene ist die Modulation der Transkription durch 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ belegt. 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ wird nicht nur in der Niere, sondern unter besonderen Bedingungen auch als autokrine oder parakrine Wirksubstanz in extrarenalen Geweben, wie Knochenzellen, Makrophagen oder Plazentazellen synthetisiert (Merke 1986). Von

besonderer Bedeutung sind der Einfluß auf Zelldifferenzierung und Zellwachstum, immunmodulatorische Wirkungen sowie ein supprimierender Effekt auf die Carcinogenese.

Eine Reihe von Studien (Scharla und Ziegler 1994) weist darauf hin, daß bereits ein sogenannter „subklinischer“ Vitamin-D-Mangel, der noch nicht zu den klassischen Folgeerscheinungen im Sinne einer Osteomalazie führt, bereits ein Risikofaktor nicht nur für eine Osteopenie ist. Es muß davon ausgegangen werden, daß die Vitamin-D-Versorgung ein wichtiger Prädiktor der Knochenmasse und damit für osteoporotische Frakturen ist. Die Assoziation zwischen Vitamin-D-Mangel, sekundärem Hyperparathyreoidismus, erniedrigter Knochenmasse und daraus resultierender erhöhter Frakturrate kann inzwischen als belegt angesehen werden. Darüberhinaus konnte gezeigt werden, daß durch eine Verbesserung der Vitamin-D-Versorgung, insbesondere bei älteren Menschen, eine Verbesserung der neuromuskulären Koppelung erreicht wurde, was schließlich zu einer Reduktion von Stürzen und damit auch von Knochenbrüchen führte (Pfeifer 2000, Bischoff 2003).

In diversen Studien wurde gezeigt, daß in vielen Ländern Europas und in Nordamerika insbesondere im Winter ein ausgeprägter Vitamin-D-Mangel herrscht (Scharla S. 2003). Dieser zeigt sich nicht nur bei der älteren Bevölkerung, sondern auch bei den Jugendlichen. Man geht heute davon aus, daß der Vitamin-D-Mangel der häufigste Vitaminmangelzustand ist, der sich durch alle Bevölkerungsschichten zieht. Für Deutschland gibt es bisher keine größeren Untersuchungen, die Rückschlüsse auf die Situation in der Gesamtbevölkerung zulassen würden. Ziel dieser Studie ist die Abschätzung des Vitamin-D-Status in der Bevölkerung in Deutschland.

25-Hydroxy-Vitamin-D ist der wichtigste Parameter zur Erfassung der Vitamin-D-Versorgung (Nahrung, Eigensynthese durch Sonnenlicht), da dessen Höhe stark vom Substratangebot abhängt. Es stellt zudem die Speicherform des Vitamin D dar und eignet sich deshalb zur Labordiagnose eines Mangels bzw. einer Überversorgung. Niedrige Spiegel zeigen einen Vitamin-D-Mangel an, überhöhte Werte eine Intoxikation.

Ein aktuelles Konzept zur Festlegung eines adäquaten Vitamin-D-Spiegels orientiert sich an den 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegeln, die notwendig sind, einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden. Die Empfehlungen hierfür sind unterschiedlich und liegen zwischen 30 und mehr als 80 nmol/l (Barthel 2003). Hier soll der unterste Wert, also 30 nmol/l als Grenzwert für eine mangelnde Vitamin-D-Versorgung dienen. Werte, die unterhalb liegen, werden folglich als Hypovitaminose bezeichnet.

Mehrere Untersuchungen weisen darauf hin, daß mindestens zum Ende der

„dunklen Jahreszeit“, d. h. in den Monaten Februar - Mai, der Vitamin-D-Status in größeren Teilen der Bevölkerung eine latente Hypovitaminose aufweist (Scharla 2003). Verlässliche Daten speziell für Deutschland existieren hierfür jedoch nicht.

In dieser Querschnittsstudie sollen in verschiedenen Regionen Deutschlands entsprechende Untersuchungen durchgeführt werden. Hierzu sollen in allgemeinmedizinischen oder internistischen Praxen unselektierte Probanden untersucht werden. Berücksichtigt werden die Lebensdekaden 3-10 mit gleicher Verteilung der Geschlechter.

Normalerweise gehört in einer Praxis die Blutentnahme zur Routine, die bei vielen Patienten durchgeführt wird. Im Rahmen dieser Routine wird die benötigte Menge Blutes (ca. 10 ml) für diese Erhebung gewonnen. Für den Probanden ergeben sich somit keine zusätzlichen Belastungen. Das Blut wird anschließend in ein Zentrallabor gesendet und dort einheitlich analysiert.

Von dem Probanden zu erfragen sind: Alter, Geschlecht, ob institutionalisiert, Stürze und/oder Frakturen in den letzten 12 Monaten, dunkler Hauttyp, Aufenthalt in südl. Ländern und/oder Vitamin-D-Einnahme vor < als 6 Wochen, wenn positiv mit Dosisangabe bzw. Angabe des Landes, sowie chronische und akute Erkrankungen und Medikamenteneinnahme der letzten 6 Wochen, einschließlich dem Tag der Blutentnahme.

Ziel ist es, Untersuchungsergebnisse von ca. 2000 Probanden im Laufe der Monate Februar bis Mai einschließlich zu erhalten. Diese Zahl kann als ausreichend angesehen werden, um verlässliche Rückschlüsse auf die Situation der Gesamtbevölkerung ziehen zu können.

Die im Weiteren verwendete männlich klingende Form „Proband“ beschreibt den an der Studie teilnehmenden Menschen und meint auch Frauen.

ZIELE

Es existieren keine verlässlichen Daten zur Vitamin-D-Versorgung der Bevölkerung in Deutschland. Mit dieser Studie soll eine solide Grundlage geschaffen werden, die es erlaubt, die Versorgung der Bevölkerung realistisch abschätzen zu können. Die Forschung in den letzten Jahren hat gezeigt, daß Vitamin D nicht nur zur Verbesserung der Calciumresorption aus dem Darm und zur Aufrechterhaltung der Calciumhomöostase unentbehrlich ist, sondern daß Vitamin D darüber hinaus für eine Vielzahl von biologischen Vorgängen notwendig ist. Besonders eindrucksvoll und von direkter sozio-ökonomischer Bedeutung sind die Ergebnisse der Studien zur Verminderung der Fallneigung bei älteren Menschen durch eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung. Es besteht der Verdacht, daß zumindest eine latente Hypovitaminose unter der älteren

Bevölkerung recht häufig ist. Sollte dieser Verdacht bestätigt werden, so könnte durch die Formulierung entsprechender Empfehlungen unter anderem ein spürbarer Beitrag zur Senkung der Gesundheitskosten geleistet werden.

STUDIEN DESIGN

Es handelt sich um eine multizentrische Querschnittsstudie, entsprechend den Empfehlungen der Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie. Beteiligt werden sollen hausärztliche Praxen (Allgemeinmediziner, Internisten) im gesamten Bundesgebiet Deutschland. Eingeschlossen werden unselektierte Probanden beiderlei Geschlechtes, bei denen routinemäßig, bzw. aus anderen diagnostischen Gründen eine Blutentnahme vorgenommen wird.

DAUER

Die Blutentnahmen und Probandenbefragungen sollen im Laufe der Monate Februar bis Mai 2007 einschließlich stattfinden.

PROBANDEN

Eingeschlossen werden ca. 2000 geschäftsfähige, unselektierte Probanden beiderlei Geschlechtes, bei denen routinemäßig, bzw. aus anderen diagnostischen Gründen eine Blutentnahme vorgenommen wird. Berücksichtigt werden die Lebensdekaden 3-10 mit möglichst gleicher Verteilung der Geschlechter. Um dies zu gewährleisten, befindet sich eine „Merkliste“ in der Mappe mit den Studienunterlagen. Sie soll die Rekrutierung von jeweils einer Frau und einem Mann für jede Dekade erleichtern.

ZAHL DER PROBANDEN

Ziel ist es, Untersuchungsergebnisse von ca. 2000 Probanden zu erhalten. Diese Zahl kann als ausreichend angesehen werden, um verlässliche Rückschlüsse auf die Situation der Gesamtbevölkerung ziehen zu können.

Probandenaufklärung und Einwilligung

Bevor ein Proband in die Studie eingeschlossen werden kann, muß er über die Studie und die durchzuführenden Maßnahmen aufgeklärt werden. Hierzu befindet sich für jeden Probanden ein Bogen „**Probandenaufklärung und Einwilligung**“ in der Mappe mit den Studienunterlagen. Anhand dieses Bogens soll der Proband informiert werden. Mit seiner Unterschrift unter den Bogen dokumentiert der Proband sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Der Aufklärende unterzeichnet den Bogen ebenfalls. Um die Laborergebnisse den Probanden später zuordnen zu können, muß ein Laboretikett auf dem Bogen

aufgebracht werden. Die Bogen werden nach der Unterschrift aus der Mappe entfernt und verbleiben beim Arzt (vorzugsweise in einem separaten Ordner).

ERFAßTE PARAMETER

Laborchemisch erfaßt werden 25-OH-Vitamin D sowie intaktes Parathormon, Calcium im Serum, alk. Phosphatase, Kreatinin, γ -GT, Phosphat. Diese Parameter geben verläßlichen Aufschluß über die Vitamin-D-Versorgung des Individuums, wobei Calcium im Falle einer Hypovitaminose grenzwertig erniedrigt sein kann und Parathormon mit abfallendem Vitamin-D-Spiegel steigt.

Von dem Probanden zu erfragen sind: Alter, Geschlecht, ob in einem Heim o. ä. lebend (institutionalisiert), Stürze und/oder Frakturen in den letzten 12 Monaten, dunkler Hauttyp, Aufenthalt in südl. Ländern und/oder Vitamin-D-Einnahme vor < als 6 Wochen, wenn positiv mit Angabe des Landes bzw. Dosisangabe, sowie chronische und akute Erkrankungen und Medikamenteneinnahme der letzten 6 Wochen, einschließlich dem Tag der Blutentnahme.

ABLAUF

Der pharmazeutische Aussendienst des Sponsors rekrutiert die teilnehmenden Ärzte. Jeder Mitarbeiter erhält dazu die entsprechende Anzahl Monovetten/Röhrchen, inklusive Versandmaterial, Fragebogen, Prüfpläne sowie fortlaufend nummerierte Klebeetiketten, die eine pseudonymisierte Zuordnung der Blutproben zu den Fragebogen ermöglichen.

Im Rahmen einer Routine-Blutentnahme wird die für diese Erhebung benötigte Menge Blutes (ca. 10 ml) zusätzlich gewonnen. Für den Probanden ergeben sich somit keine zusätzlichen Belastungen. Das Blut wird in ein Zentrallabor gesendet und dort einheitlich analysiert. Dazu wird das Blut nach der Blutentnahme in den vom Labor gelieferten Monovetten/Röhrchen entsprechend vorbereitet (siehe Anweisungen des Labors).

Monovetten/Röhrchen und Fragebogen erhalten jeweils ein Etikett mit derselben Nummer, sodaß Laborergebnisse und Fragebogen für die Auswertung wieder zusammengeführt werden können. Auf dem Etikett muß angekreuzt werden, ob der Proband männlich oder weiblich ist.

Die Monovetten/Röhrchen werden mittels des mitgelieferten Versandmaterials am Tag der Abnahme an das Zentrallabor gesandt. Der ausgefüllte und entsprechend etikettierte Fragebogen verbleibt in der Mappe beim Arzt und wird von dem zuständigen Aussendienstmitarbeiter des Sponsors abgeholt.

Die Laborbefunde werden der einsendenden Praxis mitgeteilt.

STATISTIK

Explorative, deskriptive Statistik

ETHIK

Es handelt sich um eine Querschnitts-Studie, bei der die Fragebogen anonymisiert sind. Das heißt, eine Identifizierung des Probanden ist nicht, oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand möglich, da keine persönlichen Daten wie Name bzw. Initialen, Geburtstag, Wohnort etc. erfaßt werden. Damit entspricht der Fragebogen den Empfehlungen zum Datenschutz der Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie.

Die Studienunterlagen wurden der jeweiligen Ethikkommission der für die an der Studie beteiligten Ärzte zuständigen Ärztekammern vorgelegt. Alle Ethikkommissionen beschieden diese mit einem positiven Votum.

Literatur

Barthel HR, Scharla SH. Mehr als nur Knochenschutz - Vitamin D zur Prävention von Stürzen, Krebs, Bluthochdruck und Autoimmunerkrankungen. Dtsch med Wschr 2003; 128: 440-446

Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, Conzelmann M, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. J Bone Miner Res 2003;18:343–51.

Merke, J. et al.: Neuere Gesichtspunkte zur Rolle von Vitamin D. DMW 111, 3-7 (1986)

Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. J Bone Miner Res 2000;15:1113-1118

Scharla S. Vitamin D: Häufigkeit, Ursachen und Folgen chronischer Unterversorgung. In: Ringe JD (Hrsg). Calcium plus Vitamin D. Stuttgart: Thieme, 2003:29-44

Scharla SH. und Ziegler R.: Bedeutung des Vitamin D und seiner Metaboliten in der Pathogenese und Therapie der Osteoporose. Dtsch.med.Wschr. 119, 847-851 (1994)

Kurzinformation für den Aussendienstmitarbeiter

DEVID-Studie

Kurzübersicht und Gedankenstütze

ZIELE

Abschätzung des Vitamin-D-Status in der Bevölkerung in Deutschland auf Grund einer Erhebung des Vitamin-D-Status bei Patienten in allgemeinmedizinischen / internistischen Hausarztpraxen zum Ende der Winterzeit (Mitte Februar – Mitte Mai).

ZAHL DER PROBANDEN

Ziel ist es, Untersuchungsergebnisse von etwa 2000 Probanden zu erhalten. Berücksichtigt werden die Lebensdekaden 3-10 mit möglichst gleicher Verteilung der Geschlechter.

ERFAßTE PARAMETER

25-OH-Vit D, int. Parathormon, Serum-Ca, alk. Phosphatase, γ -GT, Kreatinin, Phosphat;

Fragebogen: Alter, Geschlecht, ob institutionalisiert, Stürze und/oder Frakturen in den letzten 12 Monaten, dunkler Hauttyp, Aufenthalt in südl. Ländern und/oder Vitamin-D-Einnahme vor < als 6 Wochen, wenn positiv mit Angabe des Landes bzw. Dosisangabe, sowie chronische und akute Erkrankungen und Medikamenteneinnahme der letzten 6 Wochen, einschließlich dem Tag der Blutentnahme.

Ablauf

- Jeder Arzt erhält eine Mappe (= 6 Probanden). In Ausnahmefällen kann ein Arzt 2 Mappen erhalten, entsprechend der Anzahl Probanden, die er rekrutieren will.
- Bitte erklären Sie dem Arzt die Mappe kurz! Eine Mappe enthält:
 - 1 Deckblatt
 - 1 Kurzübersicht
 - 1 Honorarvereinbarung (mit Durchschlag)
 - 1 Merkliste zur Probandenrekrutierung (entweder für Probanden von 20-59 Jahren, oder von 60->80 Jahren)

- 6 Bogen „Patientenaufklärung und Einwilligung“ zum Herausreißen
- 6 Fragebogen
- 1 Anleitung des Labors zur Aufbereitung der Blutproben
- 1 Studienplan

Eine Mappe enthält somit Material für 6 Probanden.

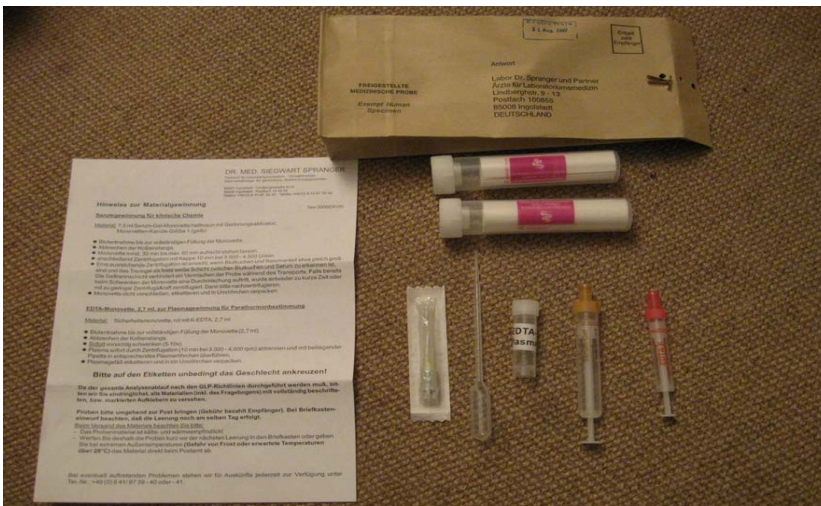
- Desweiteren erhält der Arzt pro Mappe 6 Garnituren zum Probenversand, bestehend aus jeweils 3 Monovetten/Versandröhrchen (1 x Serum-Monovette, 1 x EDTA-Blut-Monovette, 1x EDTA-Plasmaröhrchen, 1x Anleitung zur Aufbereitung der Blutproben) in einer vorfrankierten und adressierten Versandtüte. Außerdem erhält der Arzt einen Bogen mit 6 durchnummerierten Laboretiketten (fünffach) zum Aufkleben auf Monovetten/Röhrchen, Fragebogen und Einwilligungsbogen.
- Auf dem **Deckblatt** ergänzen Sie bitte Ihren eigenen Stempel oder Visitenkarte. Zur späteren besseren Zuordnung der Mappen erbitten Sie bitte den Arztstempel auf dem Deckblatt.
- Die **Honorarvereinbarung** lassen Sie bitte direkt unterschreiben. Achten Sie auf die Angaben der Umsatzsteuerpflicht. Bitte das entsprechende Feld ankreuzen, ob der Arzt mit der Nennung seines Namens einverstanden ist, oder nicht! Das Original schicken Sie bitte an die Firma (Med.-Wiss. Abteilung), der Durchschlag verbleibt beim Arzt.
- Erläutern Sie den **Fragebogen und das Vorgehen**. Die Angaben im Fragebogen sollen mit Kugelschreiber gemacht werden. Wichtig sind Laboretikett, Unterschrift, Datum und lesbarer Stempel des Arztes.
- Die Mappen sollen in der Zeit von Mitte Februar bis Anfang Mai an die Ärzte verteilt werden. Verteilen Sie die Mappenausgabe möglichst über diesen Zeitraum. Baldmöglichst nach Erhalt des Materials soll der Arzt die Befragung/Blutabnahme durchführen.
- Die Studie endet am 15. Mai 2007. Bitte weisen Sie die Ärzte darauf hin, dass später eingehende Blutproben weder berücksichtigt, noch honoriert werden können.
- Fertig ausgefüllte Mappen sammeln Sie bitte wieder ein, kontrollieren sie und schicken sie an die Med.-Wiss. Der Arzt selber soll keine Mappe verschicken.

- Honoriert wird die Arbeit durch einen Scheck. Nach Durchsicht der Dokumentationsbogen wird Ihnen der Scheck zugeschickt, den Sie dem Arzt überreichen.

Ablauf in der Praxis

- Rekrutieren der Probanden, entsprechend der „Merklste“ für jede Dekade jeweils eine Frau und einen Mann. (Es existieren hinsichtlich der „Merklste“ zwei unterschiedliche Mappen: entweder die Altersdekade 20-59 Jahre oder 60->80 Jahre.)
- Dem Probanden die Studie erklären und sein Einverständnis erbitten. Nach der Unterschrift, den Bogen „Patientenaufklärung und Einwilligung“ aus der Mappe entfernen und separat (z. B. spezieller Ordner) aufbewahren. **Der Bogen verbleibt in der Praxis!**
- Ausfüllen des Fragebogens und Blutentnahme. Die befüllten Monovetten jeweils mit einem Laboretikett versehen. **Auf dem Etikett ankreuzen, ob der Proband männlich oder weiblich ist!** Das gleiche Etikett auf den Fragebogen kleben. Ein weiteres Etikett soll auf den Bogen „Patientenaufklärung und Einwilligung“ geklebt werden, um die Laborbefunde den Probanden später zuordnen zu können, bzw. für eventuelle Rückfragen.
- Die Blutproben entsprechend der Anweisung des Labors behandeln, in die vorbereiteten Versandtüten stecken und **am selben Tag zur Post geben**. Der **Fragebogen verbleibt in der Mappe!** Die Mappe wird von dem Außendienstmitarbeiter der Opfermann Arzneimittel GmbH wieder abgeholt.
- Nach Analyse der Blutproben werden die ermittelten Befunde dem Arzt mitgeteilt.

Abbildung des Versandmaterials



**Zertifikat des Labors über Teilnahme am
Ringversuch**



Certificate

External Quality Assessment Scheme January 2007

INSTAND e.V.
 Gesellschaft zur Förderung
 der Qualitätssicherung in
 der chemischen Analytik e. V.
 (vormals Hg-Laborstelle)
 Ufer-Str. 20 / PF. 250211
 40223 / 40093 Düsseldorf
 Tel. (0211) 159213 - 0
 FAX (0211) 159213 - 30

(R) = RiliBÄK: valid 6 months

This is to certify that the undermentioned participant has fulfilled the requirements for the following analysis/parameters:

CLINICAL CHEMISTRY :

- iron (M.5) (R)
- transferrin (M.33) (R)
- total protein (M.1) (R)
- bilirubin (M.3) (R)
- creatinine (M.5) (R)
- CK (M.8) (R)
- GPT (M.6) (R)
- lipase (M.35) (R)
- igg (M.25) (R)
- pancreas amylase (M.77)

SERUM PROTEINS :

- albumin (M.1) (R)
- l-globuline (M.23) (R)
- gamma-globuline (M.23) (R)

GLYCATED PROTEINS:

- HbA1C (M.4) (R)

URINE CHEMISTRY:

- erythrocytes (M.1)
- ketone bodies (M.1)
- pH (M.1)
- protein (M.15) (R)
- urea (M.14) (R)
- uric acid (M.3) (R)
- sodium (M.2) (R)
- osmolality (M.1)

PLASMAPROTEINS :

- IGA (M.35) (R)

- chloride (M.7) (R)
- lithium (M.1) (R)
- albumin (elpho) (M.21) (R)
- glucose (M.1) (R)
- cholesterol (M.8) (R)
- GGT (M.8) (R)
- LDH (M.8) (R)
- iga (M.35) (R)
- osmolality (M.1)

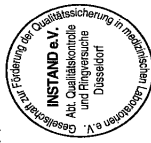
- albumin (M.1) (R)
- a2-globuline (M.23) (R)

- protein (M.1)
- HCG (M.1)
- nitrite (M.1)
- urobilinogen (M.1)
- uric acid (M.1) (R)
- albumin (M.1) (R)
- potassium (M.2) (R)
- amylase (M.14)

- sodium (M.4) (R)
- phosphate (M.6) (R)
- urea (M.3) (R)
- alpha amylase (M.14)
- GOT (M.8) (R)

1854
 Labor Dr. Spranger u.Partner
 Lindberghstr. 9-13
 85051 Ingolstadt

Düsseldorf, der 26.02.2007



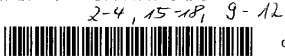
Immanuel

Prof. Dr. med. Reinauer
 (Director of the board)

(R) : RiliBÄK

100 141 145 171 173 241 242 290 292 295 297 308 700

01854 1361





Certificate

External Quality Assessment Scheme January 2007

INSTAND e.V.
Gesellschaft zur Förderung
der Qualitätssicherung in
medizinischen Laboratorien e. V.
(vormals Hämometern/Diätstelle)
Übler - Str. 20 / PF 250211
40223 / 40093 Düsseldorf
Tel. (0211) 159213 - 0
FAX (0211) 159213 - 30

(R) = RiIBÄK: valid 6 months

This is to certify that the undermentioned participant has fulfilled the requirements for the following analysis/parameters:

PLASMAPROTEINS (Fortsetz.)	IGM (M.35) (R)	IGE (M.41)	ferritin (M.41) (R)
α1-glycoprotein (M.35)	C3-complement (M.35)	coeroloplasmin (M.35)	haptoglobin (M.35)
transferrin (M.35)	CRP (M.35) (R)	Cystatine-C (M.35)	
VITAMINS (SERUM) :	cobalamine (vitamin B12) (M.41)	25-OH CCF (Vitamin D) (M.42)	folic acid (M.41)
TUMORMARKERS :	AFP (M.25) (R)	b-2-mitroglobulin (M.13)	CA 15-3 (M.25)
CA 19-9 (M.25)	CA 125 (M.25)		
b-HCG-HCG (M.25) (R)	PSA, total (M.25) (R)		
THYROID GLAND HORMONES :	anti-TPO (quant) (M.40)		
anti-TPO (quant) (M.40)	anti-TPO (qual) (M.40)		
anti-thyroglobulin (quant) (M.40)	TRAK/THYBIA (qual) (M.20)		
anti-thyroglobulin (quant) (M.20)	APP (M.41) (R)		
PREGNANCY/FERTILITY ANALYTES :			
LH (M.41)			
HCG-total-h-HCG free (M.41) (R)			
ETHANOL :	ethanol (M.1) (R)		

1854
Labor Dr. Spranger u.Partner
Lindberghstr. 9-13
85051 Ingolstadt



Düsseldorf, der 26.02.2007

Prof. Dr. med. Reinauer
(Director of the Board)

(R) : RiIBÄK



01854 1382

8 Literatur

1. Adorini L. Immunomodulatory effects of vitamin D receptor ligands in autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol* 2002;2:1017-1028
2. Ahonen M, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic 25-hydroxyvitamin D levels. *Cancer Cause Control* 2000;11:847-852
3. Allain TJ, Dhese J. Hypovitaminosis D in older adults. *Gerontology* 2003;49: 273-278.
4. Apperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Res* 1941;1:191-195
5. Askew FA, Bourdillon RB, Bruce HM, Jenkins RGC, Webster TA. The distillation of vitamin D. *Proc R Soc Lond* 1931;8107:76 –90.
6. Barthel HR, Scharla SH. Mehr als nur Knochenschutz - Vitamin D zur Prävention von Stürzen, Krebs, Bluthochdruck und Autoimmunerkrankungen. *Dtsch med Wschr* 2003; 128:440-446
7. Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997;40:344-347
8. Beaulieu C, Kestekian R, Havrankova J, Gascon-Barre M. Calcium is essential in normalizing intolerance to glucose that accompanies vitamin D depletion in vivo. *Diabetes* 1993;42:35-43

9. 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;402:249-254
10. Berger CE, Marteau R, Pabinger C, Kroner A, Ogris E, Engel A. Decreased cutaneous vitamin D-synthesis in heavily melanized individuals: a rare cause for pathologic fractures of the hip. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2003;115: 186-190.
11. Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, Nebiker M, Theiler R, Pfeifer M, Begerow B, Lew RA, Conzelmann M. Effects of Vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:343–51.
12. Bischoff-Ferrari HA, Conzelmann M, Dick W, Theiler R, Stähelin HB. Wirkung von Vitamin D auf die Muskulatur im Rahmen der Osteoporose. *Z. Rheumatol* 2003;62:518-521
13. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Stahelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004;19(2):265-269
14. 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* 84:18-28. (Erratum, *Am J Clin Nutr* 2006;84:1253)
15. Bischoff-Ferrari HA. How to select the doses of Vitamin D in the management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2007;18:401-407

16. Black HS, Thornby JI, Wolf JE Jr., Goldberg LH, Herd JA, Rosen T, Bruce S, Tschen JA, Scott LW, Jaax S, Foreyt JP, Reusser B. Evidence that a low-fat diet reduces the occurrence of non-melanoma skin cancer. *Int J Cancer* 1995;62(2):165-169
17. Blunt JW, DeLuca HF, Schnoes HK. 25-Hydroxycholecalciferol: a biologically active metabolite of vitamin D₃. *Biochemistry* 1968;7:3317–22.
18. Blunt JW, DeLuca HF. The synthesis of 25-hydroxycholecalciferol: a biologically active metabolite of vitamin D₃. *Biochemistry* 1969;8: 671–5.
19. Bouillon R. Vitamin D: from photobiosynthesis, metabolism and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001:1009-1028
20. Brown J, Bianco JI, McGrath JJ, Eyles DW. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett* 2003;343(2):139-143
21. Burkert R, McGrath J, Eyles DW. Vitamin D receptor expression in the embryonic rat brain. *Neurosciences Res Commun* 2003;33:63-71
22. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *P Natl Acad Sci USA* 1996;93:7861-7864.
23. Cantorna MT, Woodward WD, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a positive regulator for the two anti-

encephalitogenic cytokines TGF beta 1 and IL-4. *J Immunol* 1998;160:5314-5319.

24. Cantorna MT. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *P Soc Exp Biol Med* 2000;223(3):230-233
25. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D3 and Calcium to prevent hip fractures in elderly women. *NEJM* 1992;327:1637-1642
26. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis Int* 1997;7:439-443
27. Chick H, Dolyell EJ, Hume EM. Studies of rickets in Vienna 1919–1922. *Med Res Counc (GB) Spec Rep Ser* 1923;77.
28. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet* 1982;i:74-76.
29. Cöster A, Ringe J: Immigrantenosteomalazie. *Med Klin* 2000;95:451-456
30. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Vitamin D round table. In: Buckhardt P, Dawson-Hughes B, Heaney RP (eds) *Nutritional aspects of osteoporosis*, 2nd edn. Elsevier, San Diego, 2004;pp:263–270
31. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16(7):713–716, Epub Mar 18

32. DeLuca HF, Schnoes HK. Vitamin D: recent advances. *Annu Rev Biochem* 1983;52:411–39.
33. DeLuca HF, Zierold C. Mechanisms and functions of vitamin D. *Nutr. Rev.* 1998;56: S4-S10
34. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J.* 2001;15:2579-2585
35. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80:Suppl:1689S-1696S
36. Dhesi JK, Beame LM, Moniz C, Hurley MV, Jackson SH, Swift CG, Allain TJ. Neuromuscular and psychomotor function in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status. *J Bone Miner Res* 2002; 17:891-897
37. 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):1340-49
38. Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, Akinci A, Demir E, Bödeker RH, Mann M, Bretzel RG, Stracke H, Holick MF. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporos Int* 2006;17:1133-1140
39. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience* 2003;118(3):641-653

40. Ford JA, Colhoun EM, McIntosh WB, Dunnigan MG. Rickets and osteomalacia in the Glasgow Pakistani community, 1961-71. *Br. Med. J.* 1972;2:677-680
41. Forman JP, Curhan G, Taylor E. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Incident Hypertension Among Young Women. *Hypertension.* 2008;(52):828-835
42. Friedrich M. Vitamin D and Breast Cancer: New Approaches for Hormonal Therapy of Breast Cancer. Editorial Article. *Clin Exp Obstet Gyn* 2000;27(2):77-82
43. Garcion E, Nataf S, Berod A, Darcy F, Brachet P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the expression of inducible nitric oxide synthase in rat central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis. *Mol Brain Res* 1997;45:255-267.
44. Garland C, Comstock G, Garland F, Helsing K, Shaw E, Gorham E. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet.* 1989;18:1176-1178.
45. Garland FC, Garland CF. Occupational sunlight exposure and melanoma in the U.S.Navy. *Arch Environ Health* 1990;45(5):261-267
46. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, Holick MF: The Role of Vitamin D in Cancer Prevention. *Am J Public Health* 2006;96:252-261
47. Giovannucci E, Yan 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):1174-80

48. Glisson F. De rachilide sive morbo puerili qui vulgo the rieketsdieitur tractatus. Adscitis in opens societatem Georgio Batc et Ahasuero Regemortero. London: G. Du-Gardi, 1650.
49. Gloth FM, Smith CE, Hollis BW, Tobin JD. Functional improvement with vitamin D replenishment in a cohort of frail, vitamin D –deficient older people. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:1269-1271
50. Goldberg P. Multiple Sclerosis: vitamin D and calcium as environmental determinants of prevalence. Part 2: Biochemical and genetic factors. *Int J Environ Stud* 1974;6:121-129.
51. Goldblatt H, Soames KM. Studies on the fat-soluble growth-promoting factor. *Biochem J* 1923;17:446 –53
52. Grant WB. An ecologic study of dietary and solar ultraviolet-B links to breast carcinoma mortality rates. *Cancer* 2002;94(1):272-281
53. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the United States due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation, a source of vitamin D. *Cancer* 2002a;94(6):1867-1875
54. Grant WB, de Gruijl FR. Health Benefits of solar UV-B radiation through the production of vitamin D. Comment and response. *Photochem Photobiol Sci* 2003;2:1-4
55. Grant WB, Holick MF: Benefits and Requirements of Vitamin D for Optimal Health: A Review. *Altern Med Rev* 2005;10(2):94-111
56. Grant WB: Hypothesis--ultraviolet-B irradiance and vitamin D reduce the risk of viral infections and thus their sequelae, including autoimmune diseases and some cancers. *Photochem photobiol* 2008; 84(2):356-65

57. Grant WB: Solar ultraviolet irradiance and cancer incidence and mortality. *Adv exp med biol* 2008a; 624:16-30
58. Grau MV, Baron JA, Sandler R, Haile R, Beach ML, Church R, Heber D. Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized trial. *J Natl Cancer I* 2003;95:1765-1766
59. 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;20:133-140
60. Hayes C, Cantorna MT, DeLuca HF. Vitamin D and multiple sclerosis. *P Soc Exp Biol Med* 1997;216:21-27.
61. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003;22:142-146
62. Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, Harju EJ, Haavisto MV, Kaarela RH, Kataja JM, Kokko AM, Kolho LA, Rajala SA. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. *Calcif Tissue Int* 1992;51(2):105-110
63. Hein G, Oelzner P. Vitamin D metabolites in rheumatoid arthritis: findings - hypotheses - consequences *Z Rheumatol* 2000;29(Suppl)1:28-32
64. Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A. Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women. *Neurology* 1999;51:1711-1718.
65. Hess AF, Unger LJ. The cure of infantile rickets by sunlight. *JAMA*. 1921;77:39-41.

66. Hintzpeter B, Mensink GB, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave C. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62:1079-89.
67. Hogancamp WE, Rodriguez M, Weinshenker BG. The epidemiology of multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1997;72:871-878.
68. Holick MF, Schnoes HK, DeLuca HF, Suda T, Cousins RJ. Isolation and identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol: a metabolite of vitamin D active in intestine. *Biochemistry* 1971;10:2799-804.
69. Holick MF. Sunlight “dilemma”: Risk of skin cancer or bone disease and muscle weakness. *Lancet* 2001;357:4-6
70. Holick MF. Vitamin D: The Underappreciated D-lightful Hormone that is Important for Skeletal and Cellular Health. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes* 2002;9(1):87-98.
71. Holick MF. Sunlight and vitamin D: Both good for cardiovascular health. *J Gen Intern Med* 2002a;17:733-735
72. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *Journal of Cellular Biochemistry* 2003;88:296-307
73. Holick M: Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004;79:362-71
74. Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3215-3224
75. Holick M: Resurrection of Vitamin D deficiency and rickets. *J. Clin. Invest.* 2006, 116:2062-2072

76. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006(a):129-137
77. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006(b);81:353-373
78. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81
79. Huldschinsky K. Heilung von Rachitis durch künstliche Höhensonne. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1919;45:712–713.
80. Huldschinsky K. *The ultra-violet light treatment of rickets*. Alpine Press. New Jersey, USA. 1928;3–19.
81. Hyponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: A birthcohort study. *Lancet* 2001;358(9292):1500-1503
82. Isaia G, Giorgino R, Adami S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diabetes Care* 2001;24:1496
83. Ishida H, Seino Y, Matsukura S. Diabetic osteopenia and circulating levels of vitamin D metabolites in type 2 (noninsulin-dependent) diabetes. *Metabolism* 1985;34:797-801
84. Jacobs ET, Martinez ME, Alberts DS. Research and public health implications of the intricate relationship between calcium and vitamin D in the prevention of colorectal neoplasia. *J Natl Cancer I* 2003;95:1736-1737

85. John EM, Schwartz GG, Dreon DM, Koo J. Vitamin D and breast cancer risk: The NHANESI epidemiologic follow-up study, 1971-1975 to 1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 1999;8(5):399-406
86. Kendell RE, Adams W. Exposure to sunlight, vitamin D and schizophrenia. *Schizophrenia Res* 2002;54(3):193-198
87. Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998;352(9129):709-710
88. Lefkowitz ES, Garland CF. Sunlight, vitamin D, and ovarian cancer mortality rates in U.S. women. *Int J Epidemiol* 1994;23(6):1133-1136
89. Li Y, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu S, Cao LP. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110(2):229-238
90. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezember PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996;124:400-406
91. Lund J, DeLuca HF. Biologically active metabolite of vitamin D₃ from bone, liver, and blood serum. *J Lipid Res* 1966;7:739-44.
92. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* 2003;89:922-932
93. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351:805-806

94. Malabanan AO, Turner AK, Holick MF. Severe generalized bone pain and osteoporosis in a premenopausal black female: Effect of vitamin D replacement. *J Clin Densitom* 1998a;1:201-204
95. Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D₃. *Diabetologia* 1994;37:552-558.
96. McCollum EV, Davis M. The necessity of certain lipins in the diet during growth. *J Biol Chem* 1913;25:167-231
97. McCollum EF, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. Studies on experimental rickets; and experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J. Biol. Chem.* 1922;53:293-312.
98. McGrath JJ, Welham JL. Season of birth and schizophrenia: a systematic review and metaanalysis of data from the Southern Hemisphere. *Schizophr Res* 1999;35:237-242
99. McGrath J, Selten JP, Chant D. Long-term trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration - data from Australia and the Netherlands. *Schizophr Res* 2002;54:199-212
100. McGrath J, Eyles D, Mowry B, Yolken R, Buka S. Low maternal vitamin D as a risk factor for schizophrenia: a pilot study using banked sera. *Schizophr Res* 2003;63(1-2):73-78
101. McGrath J, Saari K, Haddo H, Jokelainen J, Jones P, Jarvelin MR, Chant D, Isohanni M. Vitamin D supplementation during the first year of life and

risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res* 2004;67(2-3):237-245

102. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-Hydroxyvitamin D Levels and the Risk of Mortality in the General Population. *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1629-1637
103. Mellanby T. The part played by an “accessory factor” in the production of experimental rickets. *J. Physiol*. 1918;52:11–14.
104. Mellanby E. An experimental investigation on rickets. *Lancet* 1919;1:407–12.
105. Merke J, Ritz E, Schettler G: Neuere Gesichtspunkte zur Rolle von Vitamin D: Gegenwärtiger Wissensstand und Perspektiven. *DMW* 1986;111:345-349
106. Meyer HE, Smedshaug GB, Kvaavik E, Falch JA, Tverdal A, Pedersen JI. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2002;17:709-715
107. Mocellin S, Nitti D: Vitamin D Receptor Polymorphisms and the Risk of Cutaneous Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CANCER*; Published Online: September 22, 2008 (DOI: 10.1002/cncr.23867)
108. Morri H, Lund J, Neville PF, DeLuca HF. Biological activity of a vitamin D metabolite. *Arch Biochem Biophys* 1967;120:508 –12.
109. Muller K, Bendtzen K. Inhibition of human T lymphocyte proliferation and cytokine production by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Different effects on CD45RA⁺ and CD45RO⁺ cells. *Autoimmunity* 1992;14:37-43

110. Muller K, Bendtzen K. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ as a natural regulator of human immune functions. *J Invest Dermatol. Symposium Proceedings* 1996;1:68-71
111. Nashold FE, Hoag KA, Goverman J, Hayes CE. Rag-1-dependent cells are necessary for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2001;119:16-29.
112. Nesby-O'Dell S, Scanlon K, Cogswell M, Gillespie C, Hollis B, Looker A. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: Third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2002;76:187-192
113. Norris JM. Can the sunshine vitamin shed light on type 1 diabetes? *Lancet* 2001;358(9292):1476-1478.
114. Palm, T.A. 1890. The geographical distribution and etiology of rickets. *Practitioner.* 45:270–342.
115. Pedersen CB, Mortensen PB. Evidence of a dose response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiat* 2001;58(11):1039-1046
116. Penna G, Adorini L. I[alpha], 25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000;164:2405-2411.
117. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term Vitamin D and calcium supplementation on a body

sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000;15:1113-1118

118. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Schlotthauer T, Pospeschill M, Scholz M, Lazarescu AD, Pollähne W: Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:87-92
119. Pilz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, Boehm BO, Dobnig H: Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3927-35
120. Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: Insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002;181-182:71-78
121. Rajakumar K: Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective. *Pediatrics* 2003, 112:e132-135
122. Reichrath J: Will Analogs of 1,25-Dihydroxyvitamin D (Calcitriol) Open a New Era in Cancer Therapy? *Onkologie* 2001(24):128-133
123. Ringe JD: Vitamin D Deficiency and Osteopathies *Osteoporos Int* 1998; 8(8):S035-S039
124. Ringe JD, Schacht E: Prevention and therapy of osteoporosis: the roles of plain vitamin D and alfacalcidol. *Rheumatology international* 2004; 24(4):189-97

125. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1979;30:150-156
126. Sahota O, Munday MK, San P, Godber IM, Hoskin DJ. Vitamin D insufficiency and the blunted PTH response in established osteoporosis: the role of magnesium deficiency. *Osteoporos Int* 2006;17:1013-1021
Erratum *Osteoporos Int* 2006;17:1825-1826
127. Scharla SH. und Ziegler R.: Bedeutung des Vitamin D und seiner Metaboliten in der Pathogenese und Therapie der Osteoporose. *Dtsch.med.Wschr.* 1994;119:847-851
128. Scharla S. Vitamin D: Häufigkeit, Ursachen und Folgen chronischer Unterversorgung. In: Ringe JD (Hrsg). *Calcium plus Vitamin D*. Stuttgart: Thieme, 2003:29-44
129. Schwartz GG, Whitlatch LW, Chen TC, Lokeshwar BL, Holick MF. Human prostate cells synthesize 1,25-dihydroxyvitamin D3 from 25-hydroxyvitamin D3. *Cancer Epidem Biomar* 1998;7:391-395
130. Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, Lim T, Beaglehole R. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: A community-based study. *Int J Epidemiol* 1990;19:559-563
131. Semmler EJ, Holick MF, Schnoes HK, DeLuca HF. The synthesis of 1,25-dihydroxycholecalciferol: a metabolically active form of vitamin D3. *Tetrahedron Lett* 1972;40:4147-50.
132. Smolders J, Menheere P, Kessels A, Damoiseaux J, Hupperts R: Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14(9):1220-1224

133. Sniadecki J. On the cure of rickets (1840). Cited by W. Mozolowski in *Nature* 1939;143:121-124
134. Staples JA, Ponsonby AL, Lim LI, McMichael AJ. Ecologic analysis of some immune related disorders, including type 1 diabetes, in Australia: latitude, regional ultraviolet radiation, and disease prevalence. *Environ Health Persp* 2003;111(4):518-523
135. Steenbock H. The induction of growth promoting and calcifying properties in a ration by exposure to light. *Science* 1924;60:224 –5.
136. Tangpricha V, Flanagan JN, Whitlatch LW, Tseng CC, Chen TC, Holt PR, Lipkin MS, Holick MF. 25-hydroxy-vitamin-D-1(alpha)-hydroxylase in normal and malignant colon tissue. *Lancet* 2001;357:1673-1674
137. Thomas KK, Lloyd-Jones DM, Thadani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777-783
138. Thomasset M. Vitamin D and the Immune System. *Pathol Biol (Paris)* 1994;42:163-172
139. Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res* 1997;28(1):1-38
140. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ*. 2003;1;326(7387):469
141. Veierod MB, Weiderpass E, Thorn M, Hansson J, Lund E, Armstrong B, Adami H. A prospective study of pigmentation, sun exposure, and risk of

- cutaneous malignant melanoma in women. *J Natl Cancer I* 2003;95:1530-1538
142. Verhaar HJ, Samson MM, Jansen PA, de Vreede PL, Manten JW, Duursma SA. Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women. *Aging* 2000;12:455-460
143. Visser M, Dorly J, Deeg H, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass. (Sarcopenia): the longitudinal aging study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5766-5772
144. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:373-378
145. Whistler D. *Disputatio medica inauguralis de morbo puerili Anglorum quem patrio idiomate indigenae vocant the rickets*. London: Wilhelmi Christiani Boxii, 1645
146. Windaus A, Schenck F, von Werder F. Über das antirachitisch wirksame Bestrahlungsprodukt aus 7-Dehydrocholesterin. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem* 1936;241:100-3
147. Yang S, Smith C, DeLuca H. I[α], 25-dihydroxyvitamin D3 and 19-nor-1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 suppress immunoglobulin production and thymic lymphocyte proliferation in vivo. *Biochim Biophys Acta* 1993;1158:279-286.

148. Ziegler A, Jonason AS, Leffel DJ, Simon JA, Shanna HW, Kimmelman J, Remington L, Jacks T, Brash DE. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer . *Nature* 1994;372:773-776
149. Zittermann A, Schulze-Schleithoff S, Tenderich C, Berthold H, Koefer R, Stehle P. Low vitamin D status: A contribution factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;41(1):105-112

9 Vorabveröffentlichung der Ergebnisse

1. Kipshoven C, Farahmand P, Ringe JD. Zur Epidemiologie der Vitamin-D-Versorgung in Deutschland: Querschnittsuntersuchung an 1343 nicht selektierten Probanden (DeViD-Studie). *Osteologie* 2008, 17:1-34:A 55; P48
2. Ringe JD, Farahmand P, Kipshoven C, Rovati LC. The DeViD-Trial Epidemiology of vitamin D supply in Germany: Assessment on 1343 unselected patients seen by general practitioners. *Osteoporos Int* 2008;19(Suppl 1):S46; P135

10 Lebenslauf

CHRISTOPH HERMANN WENDELIN KIPSHOVEN,

geboren am 17. August 1954 in Köln

Ausbildung

- | | |
|-------------|--|
| 1974 | Abitur am Städtisches Apostelgymnasium in Köln |
| 1975 | Praktika in Mechanik und Elektrotechnik bei Rheinische Braunkohlewerke AG und bei Siemens AG |
| 1976 – 1980 | Studienaufenthalt in Bordeaux, Frankreich (Medizin und Biologie) |
| 1980 – 1985 | Medizinstudium an der Universität Köln (3. Staatsexamen im März 1985) |

Beruflicher

Werdegang

- | | |
|--------------|---|
| 1982 – 1985 | Lehrtätigkeit im Fach Dermatologie an der Berufsfachschule für Kosmetologie Köln-Lindenthal |
| 4/84 – 3/85 | “Praktisches Jahr” (Wahlfach Kinderheilkunde) |
| 1985 – 1986 | Wehrdienst als Stabsarzt |
| 12/86 – 9/87 | Assistent in verschiedenen Arztpraxen |
| 10/87 – 3/88 | Assistenzarzt im St. Katharinen Hospital in Frechen bei Köln |
| 4/88 – 10/88 | Praxisvertretung in der väterlichen Praxis |
| 11/88 | Übernahme der Praxis |
| 10/93 -08/08 | Medizinischer Fachreferent in der Med.-Wiss.-Abteilung der Opfermann Arzneimittel GmbH, D-51674 Wiehl |
| 08/08 | Im Rahmen eines Teilbetriebsüberganges Wechsel zur Madaus GmbH in derselben Funktion |