

Aus der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie
der Universität München

vormals:

Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Physikalische Medizin und Rehabilitation

Vorstand/Direktor: Prof. Dr. med. Boris Holzapfel

Vitamin D und Calcium
in der Frakturprävention bei über 65-Jährigen

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Theresa Cosima Jensen

aus Soltau

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr. Wolfgang Plitz
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Carl Neuerburg PD Dr. Stefan Grote
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	31.05.2022

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Vitamin D.....	1
1.1.1 Synthese und Wirkung.....	1
1.1.2 Referenzwerte, Mangel und Überversorgung.....	4
1.2 Calcium	9
1.2.1 Calciumhaushalt.....	9
1.2.2 Calcium als Cofaktor von Vitamin D.....	10
1.3 Cofaktoren von Vitamin D und Calcium	10
1.4 Knochenstoffwechsel.....	13
1.4.1 Veränderungen im Alter.....	13
1.4.2 Vitamin D und Calcium als Regulatoren des Knochenstoffwechsel.....	14
1.5 Skelettmuskulatur – Bedeutung von Vitamin D und Calcium.....	15
1.6 Frakturen	16
1.6.1 Ätiologie und Prävalenz der Fragilitätsfrakturen.....	17
1.6.2 Morbidität, Mortalität und sozioökonomische Folgen.....	18
1.6.3 Prävention und Therapie	19
1.7 Zusammenhang: Vitamin D und Frakturrisiko	19
1.8 Fragestellung.....	21
2 Methodik.....	22
2.1 Suchstrategie.....	22
2.2 Flussdiagramm	24
2.3 Studienauswahl	25
3 Ergebnisse.....	26
3.1 Darstellung der eingeschlossenen Studien	26
3.1.1 Tabellarische Übersicht	26
3.1.2 Chapuy et al. 1992/1994.....	30
3.1.3 Chapuy et al. 2002	36
3.1.4 Flicker et al. 2005	41

3.1.5	Grant et al. 2005.....	44
3.1.6	Harwood et al. 2004.....	47
3.1.7	Pfeifer et al. 2008	51
3.1.8	Salovaara et al. 2010.....	54
3.2	Zusammenfassung der Ergebnisse des systematischen Literaturreviews.....	57
3.2.1	Frakturhäufigkeit.....	57
3.2.2	Knochendichte und Knochenstoffwechsel.....	59
3.2.3	Vitamin D und PTH.....	60
3.3	Kritische Bewertung der Studienqualität	62
3.3.1	Bewertungsschemata	62
3.3.2	Chapuy et al. 1992/94.....	63
3.3.3	Chapuy 2002	65
3.3.4	Flicker 2005.....	66
3.3.5	Grant 2005	68
3.3.6	Harwood 2004	69
3.3.7	Pfeifer 2008	70
3.3.8	Salovaara 2010	72
4	Diskussion	73
4.1	Diskussion der Methodik des Literaturreviews	73
4.2	Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse	77
4.3	Limitationen der Studien	84
4.4	Fazit und Ausblick.....	89
5	Literatur	VIII
6	Anhang	VIII
	Danksagung	IX
	Affidavit.....	X

Zusammenfassung

Thema

Vitamin D- und Calcium in der Frakturprävention bei über 65-Jährigen

Hintergrund

Das Frakturrisiko in der Altersklasse der über 65-Jährigen ist deutlich erhöht, zudem sind die Frakturfolgen mit steigendem Alter besonders schwerwiegend – diese reichen von Folgeinfektionen, über Immobilität und einer daraus resultierenden Pflegebedürftigkeit bis hin zur erhöhten Mortalität (1, 2). Die Hauptursache für das erhöhte Frakturrisiko ist die hohe Prävalenz der Osteoporose ab dem 65. Lebensjahr (3). Neben der Frakturhäufigkeit steigt im Alter auch die Prävalenz eines Vitamin D-Mangels (4). Bis zu 60 Prozent der Patient*innen mit Hüftfrakturen haben einen Vitamin D-Mangel (5). Die genauen Zusammenhänge zwischen niedrigen Vitamin D-Serumspiegeln und einer erhöhten Sturzneigung sowie Frakturhäufigkeit sind bisher noch nicht vollends geklärt (6). Die Ergebnisse der vorhandenen Reviews und Metaanalysen bezüglich der Frakturprävention mittels einer täglichen Vitamin D- und Calciumsubstitution sind inkonsistent.

Das Ziel dieses systematischen Reviews ist es, zu erarbeiten, ob die Einnahme von Vitamin D und Calcium sich positiv auf das Frakturrisiko bei über 65-Jährigen auswirkt.

Methoden

Von Januar bis Oktober 2019 wurde in den Datenbanken PubMed und Livivo nach geeigneten randomisierten kontrollierten Studien gesucht. Auswahlkriterien waren die tägliche Einnahme von Vitamin D (≥ 800 IU) und Calcium ($> 0,6$ g), das Alter (≥ 65 Jahre) der Proband*innen und die Interventionsdauer (≥ 12 Monate). Anschließend wurden sieben Studien mit ähnlichen Schwerpunkten näher ausgewertet und diskutiert.

Ergebnisse

Fünf der sieben Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die Einnahme von Vitamin D und Calcium die Anzahl der Frakturen reduziert. In diesen fünf Studien war die Frakturhäufigkeit in der Vitamin D-Calcium-Gruppe mindestens 20 Prozent geringer als in der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse waren jedoch nur in einer dieser Studien statistisch signifikant.

Bewertung/Konklusion

Die tägliche Substitution von mindestens 800 IU Vitamin D und Calcium stellt eine sinnvolle Therapiemöglichkeit dar, um das Frakturrisiko bei älteren Menschen zu reduzieren. Allerdings sollte die eventuell notwendige Einnahme von Cofaktoren Beachtung finden und die körperliche Aktivität gefördert werden, da ein multifaktorieller Ansatz zur Frakturprävention am effektivsten zu sein scheint (7).

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Magnesiumabhängige Verstoffwechselung von Vitamin D (93)	11
Abbildung 2: Flussdiagramm zur Darstellung des Studienprotokolls (eigene Darstellung).....	24
Abbildung 3: Diagramm Studie I (eigene Darstellung).....	34
Abbildung 4: Diagramm Studie II (eigene Darstellung).....	39
Abbildung 5: Diagramm Studie III (eigene Darstellung).....	43
Abbildung 6: Diagramm Studie IV (eigene Darstellung)	46
Abbildung 7: Diagramm Studie V (eigene Darstellung)	50
Abbildung 8: Diagramm Studie VI (eigene Darstellung)	53
Abbildung 9: Diagramm Studie VII (eigene Darstellung)	56
Abbildung 10: Veränderung der BMD im Studiengruppen-Vergleich (eigene Darstellung).....	59
Abbildung 11: PTH-Serumwerte vor/nach Intervention (eigene Darstellung).....	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Vitamin D-Gehalt von Lebensmitteln (10, 11)	1
Tabelle 2:	Dokumentation der Literaturrecherche	22
Tabelle 3:	Wichtigste Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	27
Tabelle 4:	Fortführung Tab. 3: Wichtigste Charakteristika der eingeschlossenen Studien	28
Tabelle 5:	Ergebnisse Studie I (205, 222)	31
Tabelle 6:	Ergebnisse Studie II (217)	37
Tabelle 7:	Ergebnisse Studie III (218)	42
Tabelle 8:	Ergebnisse Studie IV (219)	45
Tabelle 9:	Ergebnisse Studie V (206)	48
Tabelle 10:	Ergebnisse Studie VI (220)	52
Tabelle 11:	Ergebnisse Studie VII (221)	55
Tabelle 12:	Effektmaße & 95%-Konfidenzintervalle	57
Tabelle 13:	Ergebnisse - Frakturhäufigkeit.....	58
Tabelle 14:	AP-Werte vor/nach Intervention	60
Tabelle 15:	25-OH-D-Serumwerte vor/nach VitD+Ca-Intervention	60
Tabelle 16:	PTH-Serumwerte vor/nach Intervention	61
Tabelle 17:	Methodikbewertung nach CONSORT und Jadad	62
Tabelle 18:	25-OH-D-Serumwerte und Frakturreduktion nach VitD+Ca- Interventionen	80

Abkürzungsverzeichnis

25-OH-D	25-Hydroxyvitamin D
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
ADP	Adenosindiphosphat
AP	Alkalische Phosphatase
ATP	Adenosintriphosphat
BAP	bone alkaline phosphatase
BMD	Bone Mineral Density (Knochendichte)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
efsa	European Food Safety Authority, European Food Safety Authority (Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit)
HR	Hazard Ratio
IGF	Insulin-like growth factors
IOM	Institute of Medicine
ITT	Intention-to-treat
IU	International Unit
MD	Mean Deviation (mittlere absolute Abweichung)
NS	nicht signifikant
OR	Odds Ratio (Quotenverhältnis)
PTH	Parathormon
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Risk Ratio (Relatives Risiko)
TUG-Test	Timed "Up and Go"-Test
UV	Ultraviolett
VDR	Vitamin D-Rezeptor

1 Einleitung

1.1 Vitamin D

1.1.1 Synthese und Wirkung

Vitamin D (Calciferol, antirachitisches Vitamin) ist für den Körper essentiell, ist an biochemischen Reaktionen beteiligt und wird teilweise über die Nahrung aufgenommen, weshalb es ursprünglich als Vitamin klassifiziert wurde. (8) Heute ist nachgewiesen, dass der menschliche Organismus Cholecalciferol außerdem selbst synthetisieren kann, so dass es mittlerweile den Hormonen zugeordnet wird (9).

Über die Nahrung wird Vitamin D in Form von Ergocalciferol (Vitamin D2) aufgenommen, welches sich vom pflanzlichen Steroid Ergosterol ableitet und z. B. in Avocados, Champignons, Spinat, einigen Kohlrarten und Hefe enthalten ist. Cholecalciferol (Vitamin D3) kann ebenfalls über die Nahrung aufgenommen werden und kommt in tierischen Produkten wie Lebertran, Eigelb, Fettfisch und Milchprodukten vor. Es wird circa 10-20 Prozent des Vitamin D-Bedarfs über die Nahrungszufuhr abgedeckt. (6, 8) In nachfolgender Tabelle (vgl. Tabelle 1) ist der Vitamin D-Gehalt ausgewählter Lebensmittel aufgelistet.

Tabelle 1: Vitamin D-Gehalt von Lebensmitteln (10, 11)

Lebensmittel	Vitamin D-Gehalt in IU/100g
Lebertran (D3)	12.000
Aal, geräuchert (D3)	3.600
Hering Atlantik (D3)	1000
Lachs (D3)	640
Avocado (D2)	200
Steinpilze (D2)	120
Hühnerei (D3)	116
Champignons (D2)	80
Rinderleber (D3)	68
Butter (D3)	40

Schätzungsweise erfolgt 80-90 Prozent der Vitamin D-Versorgung des menschlichen Körpers über die endogene Synthese der Haut mittels ultravioletter (UV)-B-Strahlung der Sonne (mit einer Wellenlänge von 290-315 nm) (6): Das letzte Zwischenprodukt der Cholesterinbiosynthese - 7-Dehydrocholesterin - zirkuliert in den Gefäßen der Haut und wird durch die Einwirkung von UVB-Strahlung in Cholecalciferol umgewandelt (12, 13). Ab einer geographischen Lage von 42° N (entspricht z. B. der Lage von Barcelona) und nördlicher erreicht die Erdoberfläche von November bis Februar nur wenig bis keine

UVB-Strahlung. Laut einer Studie aus dem Jahr 1988 kann an Orten mit einer geographischen Lage von 42° N oder mehr in einem Zeitraum von vier bis sechs Monaten kein Vitamin D in der Haut gebildet werden. (14) In Deutschland beträgt die Zeitspanne, in der aufgrund der Lage zwischen dem 48. und 54. Breitengrad keine ausreichende Vitamin-D-Synthese über die Haut gewährleistet ist, fünf bis sechseinhalb Monate (15). Außerdem ist die Vitamin D-Umwandlung in der Haut von der Tageszeit, Witterung, Gesamtozonkonzentration in der Atmosphäre, Alter, Kleidung, Aufenthaltsdauer im Freien, dem Hauttyp sowie der Epidermis und 7-Dehydrocholesterol-Konzentration abhängig (16). In den Sommermonaten ist es in Deutschland möglich durch die Synthese über die Haut einen Vitamin D-Spiegel von mindestens 20 ng/ml im Serum zu gewährleisten (17).

Das in der Haut gebildete oder mit der Nahrung aufgenommene Vitamin D gelangt über das Blut zur Leber. Ab dort unterliegen Cholecalciferol und Ergocalciferol dem gleichen Aktivierungsprozess, der nachfolgend am Beispiel von Cholecalciferol beschrieben wird: In der Leber wird Cholecalciferol durch Hydroxylierung in 25-Hydroxycholecalciferol (= Calcidiol = 25-OH-Vitamin D) umgewandelt, welches anschließend gebunden an das Vitamin-D-Bindeprotein zur Niere transportiert wird. Erst dort entsteht durch eine weitere Hydroxylierung mittels 1-Alpha-Hydroxylase die eigentlich wirksame Substanz 1,25-Dihydroxycholecalciferol (= Calcitriol). (8, 12) Die 1-Alpha-Hydroxylase kommt neben der Niere auch in anderen Geweben und Zellen (Epithelien, Placenta, Knochen, Immunzellen, endokrine Drüsen, Gehirn, Leber, Endothel) vor, sodass Calcitriol in geringen Mengen auch dort entsteht. (18–20).

Die Synthese von Vitamin D und damit die Calcitriolplasmakonzentration werden über verschiedene Mechanismen reguliert.

Stimulierend auf die Bildung von Vitamin D wirken:

- Parathormon (PTH), das bei einer Hypokalzämie vermehrt sezerniert wird,
- ein Phosphatmangel,
- ein Calciummangel und
- Prolaktin.

Diese Stoffe steigern die Transkription der renalen 1-Alpha-Hydroxylase und hemmen das Enzym 24-Hydroxylase, welches Calcitriol inaktiviert.

Hemmend auf die Bildung von Vitamin D wirken:

- Calcitriol,
- Phosphat und
- Calcium. (8, 12)

Calcitriol selbst hemmt die Biosynthese von Vitamin D, indem es über eine negative Rückkopplung die Transkription der 1-Alpha-Hydroxylase unterdrückt und die Ausschüttung von PTH stoppt. Durch den Anstieg der Plasmakonzentration von Calcium und Phosphat infolge der vermehrten intestinalen Absorption, wird die 1-Alpha-Hydroxylase ebenfalls gehemmt und Phosphat aktiviert zusätzlich die 24-Hydroxylase (8, 12).

Calcitriol ist für die Regulation des Calcium- und Phosphathaushalts von entscheidender Bedeutung. Es bindet sich an Rezeptoren, bewirkt die Öffnung von Calciumkanälen und ermöglicht damit die Calciumaufnahme aus dem Darm - Calcitriol hat den stärksten Einfluss auf die Aktivierung der intestinalen Calciumabsorption (21). Die Biosynthese des calciumbindenden Proteins ist beispielsweise komplett Vitamin D-abhängig (22). Außerdem bindet es an spezifische Zellkernrezeptoren verschiedener Zielorgane und wirkt auf die Transkription vieler hormonsensitiver Gene (23). Über diesen Mechanismus, im Speziellen durch die Bindung an spezifische Rezeptoren, die das calciumbindende Protein regulieren, wird unter anderem die Calciumabsorption im Darm gesteigert (24). Zudem erhöht Calcitriol die Phosphatresorption im Darm, steigert in der Niere die Rückresorption von Calcium und bewirkt aufgrund der vermehrten Bereitstellung von Calcium und Phosphat die Mineralisation des Knochens (25). Damit Calcitriol optimal auf die Knochenmineralisation wirken kann, ist – wie oben bereits erwähnt - eine ausreichende Calciumzufuhr erforderlich (26).

Das PTH der Nebenschilddrüsen ist ebenfalls an der Regulation der Calciumhomöostase beteiligt. Es wird bei niedriger Plasmacalciumkonzentration freigesetzt, um den Calciumspiegel wieder anzuheben. Im Knochen bewirkt PTH die Aktivierung von Osteoklasten, das bedeutet es kommt zum Knochenabbau und folglich zur Calciumfreisetzung. In der Niere stimuliert PTH den letzten Syntheseschritt von Calcidiol zu Calcitriol, das im Darm die Calciumaufnahme fördert und bewirkt eine gesteigerte Reabsorption von Calcium. Außerdem steigert PTH die Phosphatausscheidung über die Niere, damit es nicht zur Ausfällung von Calciumphosphat kommt, da sowohl Calcium als auch Phosphat aus dem Skelett mobilisiert werden. (9) Die Synthese und Freisetzung von PTH wird durch Calcitriol gehemmt (8, 17). Calcitonin ist der Gegenspieler des PTH: es senkt den Calciumspiegel im Blut, indem die Osteoklastenaktivität gehemmt, die Calciumaus-

scheidung über die Nieren gesteigert und die enterale Rückresorption von Calcium ebenfalls gehemmt wird. Die Calcitoninbildung erfolgt hauptsächlich in den C-Zellen der Schilddrüse und zu geringen Anteilen auch im Thymus und der Nebenschilddrüse. (8)

Des Weiteren kommt Vitamin D eine wichtige Bedeutung bei der Modifizierung der Zellaktivität des Immunsystems, der Differenzierung von Epithelzellen der Haut und der Entwicklung der Muskulatur zu (27–29). Laut dem aktuellen wissenschaftlichen Stand begünstigt Calcitriol rezeptorunabhängig den Einstrom von Calcium in die Muskelfasern und fördert die Proteinbiosynthese, indem es an spezifische intramuskuläre Rezeptoren gebunden wird (30–32). Im höheren Alter verringert sich die Vitamin-D-Rezeptor-Expression, womit zumindest teilweise der altersabhängige Verlust von Muskelmasse erklärt werden kann (33). Demzufolge sind die Nieren, der Darm und die Knochen die wichtigsten Zielorgane des Calcitriols. Außerdem nimmt es Einfluss auf Plazenta, Milchdrüsen, Haarfollikel und weitere Organe (8, 12).

1.1.2 Referenzwerte, Mangel und Überversorgung

Über die **Referenzwerte** des Vitamin D-Spiegels im Blut herrscht nach wie vor Uneinigkeit. Gemessen wird der Vitamin D-Status anhand der 25-Hydroxyvitamin D-Werte (= 25-OH-D-Werte = Calcidiolwerte). Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), die Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (efsa) sowie das Institute of Medicine (IOM) sehen eine 25-Hydroxyvitamin D-Serumkonzentration von mindestens 20 ng/ml als suffizient an (34–36). Viele Wissenschaftler*innen konnten sich darauf einigen, einen Vitamin D-Spiegel als ausreichend einzustufen, wenn dieser die PTH-Sekretion maximal unterdrückt. Untersuchungen dazu ergaben eine Häufung von 25-Hydroxyvitamin D-Werten um ca. 30 ng/ml. (37) Dem entsprechen auch die von vielen Wissenschaftlern empfohlenen Referenzwerte: ein 25-OH-D-Serumspiegel von über 30 ng/ml gilt als suffizient, Werte unter 30 ng/ml als insuffizient, unter 20 ng/ml als Mangel und unter 7 ng/ml als schwerer Mangel (6, 38–43). Die amerikanische Geriatrie-Gesellschaft sieht ebenfalls erst 25-OH-D-Serumspiegel ab 30 ng/ml als suffizient an und stuft Werte bis zu 100 ng/ml als absolut sicher ein (44).

Hypovitaminose

Ein Vitamin D-Mangel kann folgende Ursachen haben:

- mangelnde Synthese in der Haut (z. B. durch mangelnde Syntheseleistung im Alter, UV-Licht-Mangel, Sonnenschutzmittel, geographische Lage, Jahreszeit),
- verringerte Aufnahme mit der Nahrung,
- reduzierte gastrointestinale Absorption (z. B. durch Störung der Fettverdauung, Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts),
- verminderte hepatische 25-Hydroxylierung (z. B. bei Leberschäden oder Frühgeborenen) oder renale 1-Alpha-Hydroxylierung (z. B. bei Niereninsuffizienz),
- Langzeiteinnahme von Medikamenten (z. B. Glukokortikoide, Antiepileptika),
- gesteigerte renale Ausscheidung des aktiven Vitamin D (z. B. bei nephrotischem Syndrom),
- Fettleibigkeit (weniger aktives Vitamin D verfügbar durch Speicherung im Körperfett),
- Mangel an Cofaktoren,
- sowie bei Endorganresistenz gegen Vitamin D. (8, 45)

Zu einer Endorganresistenz, das bedeutet einer Unempfindlichkeit des Endorgans (z. B. des Darms) gegenüber 1,25-(OH)₂-Vitamin D, kommt es bei der Vitamin D-abhängigen Rachitis Typ II. Hier besteht ein genetischer Defekt des intrazellulären 1,25-(OH)₂-Vitamin D-Rezeptors (VDR). (45)

Ein erhöhtes Risiko für einen Vitamin D-Mangel haben insbesondere ältere Menschen, weil die Syntheseleistung der Haut im Alter abnimmt und sie sich in der Regel weniger häufig im Freien, sprich an sonnenexponierten Orten aufhalten (11). Die Syntheseleistung der Haut korreliert mit der Hautdicke, d.h.: Mit zunehmendem Alter wird die Haut dünner und die verringerte Vitamin D-Synthese führt zu einem niedrigeren Vitamin D-Spiegel (46). Eine Studie aus dem Jahr 1989 von Holick und Kollegen ergab, dass junge Menschen vier Mal so viel Vitamin D über die Haut synthetisieren können wie alte Menschen (47). Aktuelle Reviews von Chan et al. und Meehan et al. verdeutlichen, dass Ältere im Vergleich zu Jüngeren weniger Vitamin D über die Nahrung zuführen und zusätzlich die intestinale Reabsorption reduziert ist (48, 49). Des Weiteren nimmt die renale Hydroxylierung von Vitamin D im Alter ab (50). Frauen in der Postmenopause gelten als Risikogruppe, weil der Östrogenspiegel stark absinkt und zu einer Demineralisation des Knochens führt (14). Außerdem leiden ältere Menschen häufiger an Erkrankungen (z. B. Funktionsstörungen der Leber oder der Nieren), die einen Vitamin D-Mangel begünstigen und der Anteil derjenigen, die über viele Jahre Medikamente einnahmen oder -nehmen, die zu einem Vitamin D-Mangel führen können, ist deutlich erhöht (51). Als weiterer

Risikofaktor ist Adipositas zu nennen, die unter älteren Erwachsenen weit verbreitet ist (48).

Die aktuelle Datenlage verdeutlicht die hohe Prävalenz eines Vitamin D-Mangels bei älteren Menschen: In Europa, Kanada und den USA reicht der Anteil von 20 bis 100 Prozent (6, 42, 43, 52–56). Die Wissenschaftlerin Greene-Finestone kam in einer Studie von 2011, die in Kanada durchgeführt wurde, zu dem Ergebnis, dass 65,5 Prozent der 51 bis 70 Jährigen Vitamin D-Spiegel unter 30 ng/ml aufwiesen und somit nicht ausreichend versorgt sind. Bei den 35- bis 50-Jährigen lag der Anteil mit 50 Prozent deutlich darunter (54). In einer französischen Studie von Chapuy und Kollegen aus dem Jahr 1996 wiesen Frauen über 75 Jahre ebenfalls deutlich niedrigere Vitamin D-Spiegel auf als junge Frauen zwischen 30 und 40 Jahren (52).

Es konnte nachgewiesen werden, dass mit steigendem Alter die Vitamin D-Serumspiegel sinken: Die kanadische Studie aus dem Jahr 2011 kam zu dem Ergebnis, dass der durchschnittliche Vitamin D-Serumspiegel bei über 50-Jährigen bei circa 26 ng/ml liegt und damit fast 5 ng/ml niedriger ist als bei Erwachsenen zwischen 35 und 50 Jahren (54).

Alte Menschen, die nicht selbstständig leben können und auf Unterstützung angewiesen sind, insbesondere geriatrische Patient*innen, weisen besonders häufig insuffiziente Vitamin D-Serumspiegel auf – zu der Erkenntnis kommt der Wissenschaftler P. Lips in einer Studie aus dem Jahr 2001 (57).

Folge eines Vitamin D-Mangels ist die Demineralisation der Knochen, welche durch die kompensatorische PTH-Erhöhung zusätzlich verstärkt wird. Bei Erwachsenen führt der Vitamin D-Mangel zur Osteomalazie, die durch eine defekte Mineralisierung der Knochenmatrix gekennzeichnet ist. Symptome sind Knochenerweichungen, Pseudofrakturen, diffuse Knochenschmerzen, und Muskelschwäche mit Gangstörungen. (9, 45) Eine unzureichende Versorgung mit Vitamin D trägt im Alter zur Osteoporose bei, welche durch eine verminderte Knochendichte (BMD) und gesteigertes Frakturrisiko charakterisiert ist (17).

Die Auswirkungen eines Vitamin D-Mangels sind nach heutiger Erkenntnis weitreichend: Laut aktuellen Studien ist ein ausgeglichener Vitamin D-Spiegel für die Funktionsfähigkeit der neuromuskulären Kopplung erforderlich (31, 58–61). Anfang der 2000er Jahre wurde in Studien von Bischoff et al., Trivedi et al., Pfeifer et al. und Meyer et al. belegt, dass die Sturzneigung mit einem steigenden Vitamin D-Spiegel, aufgrund des Einflusses von Vitamin D auf die Muskulatur und die neuromuskuläre Kopplung, abnimmt und somit auch die Häufigkeit von Frakturen sinkt (62–65). Zudem deuten Forschungsergebnisse

darauf hin, dass eine Therapie mit Vitamin D und Calcium zur Erhöhung der BMD führen kann (66).

Neben den Einflüssen auf den Bewegungsapparat bestehen Zusammenhänge zwischen niedrigem Vitamin D-Spiegeln und anderen Erkrankungen: Depressionen und kognitiver Verfall im Alter (67), Herz-Kreislauferkrankungen (68–71), Autoimmunerkrankungen (Multiple Sklerose) (72).

Die US-amerikanische Studie von Giovannucci belegt, dass Vitamin D-Spiegel unter 30 ng/ml das Risiko für Herzinfarkte erhöhen (73). Laut Dobnig et al. und Melamed et al. sind niedrige Vitamin D-Werte (<18 ng/ml) mit einer erhöhten Gesamtsterblichkeit verbunden (74, 75).

Ein Großteil dieser Erkenntnisse betrifft Erkrankungen an denen hauptsächlich ältere Menschen leiden, sodass diese in besonderem Maße von einer Therapie bei Vitamin D-Mangel profitieren könnten.

Die Therapie des Vitamin D-Mangels ist von der Ursache der Störung abhängig: Bei Aufnahmestörungen bzw. Malabsorption wird Cholecalciferol oder Ergocalciferol substituiert, bei Störungen des Stoffwechsels wird die zugrunde liegende Erkrankung behandelt (z. B. Leber- und Nierenerkrankungen) und Calcitriol verabreicht. Eine ausreichende Zufuhr von Calcium ist in beiden Fällen ebenfalls zu beachten. (9, 45)

Einem Vitamin D-Mangel allein mittels Ernährung und Sonnenlicht entgegenzuwirken erweist sich als schwierig: Über die Nahrung werden, im Vergleich zur Bildung durch UVB-Strahlung, nur geringe Mengen an Vitamin D zugeführt (6). Laut der DGE werden täglich 80 – 160 IU über die Nahrung aufgenommen. Mit der UVB-Strahlung können täglich bis zu 10.000 IU Vitamin D gebildet werden, was jedoch in Deutschland nur im Sommer bei 30-minütiger Ganzkörperexposition der Haut mit UVB-Strahlen möglich ist. (16) Grundsätzlich kann das im Sommer gebildete Vitamin D in den Fettzellen und der Muskulatur gespeichert und im Winter mobilisiert werden, sodass ein Mangel vermieden wird (25). Jedoch führen die bereits genannten Risikofaktoren (z. B. hohes Alter, wenig Aufenthalt im Freien, Verwendung von Sonnenschutzmittel, dunkler Hauttyp in nördlichen Breitengraden) dazu, dass die Vitamin D-Synthese im Sommer häufig nicht ausreicht, um das Defizit im Winter zu decken (15).

Deshalb empfiehlt die DGE bei fehlender endogener Synthese die Differenz zwischen der nahrungsbedingten Zufuhr und dem Referenzwert durch die Einnahme eines Vitamin D-Präparats zu decken, um das entstehende Defizit auszugleichen. Bei fehlender körpereigener Vitamin D-Bildung sind laut DGE 800 IU pro Tag erforderlich. (17) Laut den

Leitlinien der amerikanischen Fachgesellschaft für Endokrinologie ist hingegen die Aufnahme von 1.500 bis 2.000 IU pro Tag nötig, um konstante Vitamin D-Serumspiegel von mindestens 30 ng/ml zu gewährleisten. Bei einem Vitamin D-Mangel empfiehlt sie eine achtwöchige Einnahme von 6.000 IU pro Tag und anschließend zur Aufrechterhaltung des Vitamin D-Spiegels 1.500 bis 2.000 IU pro Tag. (11) Bei Menschen ab 65 Jahren ist eine tägliche Zufuhr von circa 1.700 IU Vitamin D notwendig um eine ausreichende Versorgung zu gewährleisten, so die Erkenntnisse einer Studie aus dem Jahr 2009 (76). Eine Einnahme von bis zu 10.000 IU täglich gilt als unbedenklich; sogar bei einer täglichen Zufuhr bis zu 40.000 IU konnten keine Intoxikationen festgestellt werden (11, 77).

Hypervitaminose

Zu einer Hypervitaminose, also einer Überversorgung mit Vitamin D kommt es nur selten. Hiervon spricht man ab Vitamin D-Serumkonzentrationen von 160 ng/ml und höher. (6, 78)

Eine ernährungsbedingte Vitamin D-Überversorgung ist nicht bekannt, ebenso keine Überversorgung durch exzessive UVB-Lichtexposition der Haut (17). Zu einer Vitamin D-Intoxikation kann es bei Stoffwechselgesunden daher nur durch eine orale Einnahme von zu hoch dosierten Vitamin D-Präparaten kommen. Bei einer täglichen Zufuhr von bis zu 40.000 IU (das entspricht der 50-fachen Dosierungsempfehlung der DGE) konnten keine Intoxikationen festgestellt werden. Diese Erkenntnisse treffen auch auf Menschen hohen Alters zu. (77)

Aufgrund der Eigenschaft von Calciferolen, die Osteoklastendifferenzierung zu fördern, kommt es bei Vitamin D-Intoxikationen zu Entkalkungen der Knochen. Die Folge ist eine Hyperkalzämie, die durch Calciumablagerungen in der Intima von Gefäßen, einer erhöhten Calciumkonzentration im Plasma und von Hyperkalzurie, die langfristig zu Verkalkungen der Niere und folglich zu einem Nierenversagen führen kann, gekennzeichnet ist. (12, 79, 80) Bei einer Hypercalcämie kann es auch zu Verkalkungen anderer Organe kommen, beispielsweise der Plazenta, der Milchdrüsen, des Herzmuskels, der Lunge oder der Gelenke. Außerdem können teils lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen auftreten (8).

1.2 Calcium

1.2.1 Calciumhaushalt

Calcium ist ein lebenswichtiger Mineralstoff, der zu ca. 99 Prozent im Knochen als Hydroxylapatit gespeichert und zu einem Prozent im Extrazellulärraum gelöst ist. Ein Erwachsener Körper enthält ca. ein Kilogramm an Calciumsalzen. Es sorgt für die Härte des Knochens und ist an verschiedenen Stoffwechselvorgängen beteiligt. Calcium spielt eine wichtige Rolle bei der Blutgerinnung, stabilisiert die Zellwände, ist an der Weiterleitung von Reizen im Nervensystem und der Muskulatur beteiligt und verbessert die Signalübermittlung in der Zelle. (8, 25)

Der Calciumhaushalt wird im Wesentlichen über die Calciumaufnahme im Darm, die Rückresorption in der Niere und die Ausscheidung im Stuhl und Urin reguliert. Neben Vitamin D sind PTH und Calcitonin für die Regulation der Calciumhomöostase zuständig. (8) Die genaue Wirkung dieser Stoffe wurde im Abschnitt 1.2.1. *Synthese und Wirkung* bereits erklärt.

Die tägliche Calciumzufuhr bei Erwachsenen sollte laut der DGE 1.000 mg betragen. Für Jugendliche, Schwangerschaft, Stillzeit, postmenopausal und Erwachsene über 65 Jahre beträgt der Tagesbedarf 1.500 mg. Dieser Bedarf an Calcium kann über eine calciumreiche Ernährung gedeckt werden. Besonders calciumreich sind Milch und Milchprodukte, sowie einige grüne Gemüsearten, beispielsweise Brokkoli, Grünkohl oder Rucola und spezielle Nüsse, wie Paranüsse und Haselnüsse. (81) In Deutschland wird laut der Nationalen Verzehrsstudie die täglich empfohlene Calciumzufuhr bei 55 Prozent der Frauen und 46 Prozent der Männer nicht erreicht. Bei den über 65-Jährigen liegt der Anteil sogar noch höher: 65 Prozent der Frauen und 61 Prozent der Männer nehmen nicht ausreichend Calcium über die Nahrung auf. (82) Ein chronischer Calciummangel führt zur Demineralisation der Knochen und damit zum Krankheitsbild der Osteoporose (9). Bei einer akuten Hypocalcämie kommt es zur übersteigerten muskulären Erregbarkeit, die sich als Tetanie äußert. Es treten Symptome wie Parästhesien, Hyperreflexie, Krampfanfälle und Bradykardie auf. Ursächlich für einen Calciummangel können eine verringerte Aufnahme und erhöhte Ausscheidung und somit eine gestörte Calciumbilanz sein (z. B. Malassimilationssyndrom). Des Weiteren gibt es endokrine Ursachen (z. B. Vitamin D-Mangel, Hypoparathyreoidismus, Hypomagnesiämie, Niereninsuffizienz) und Verteilungsstörungen (z. B. Hyperphosphatämie, Hypoalbuminämie, Pankreatitis) die eine Hypocalcämie auslösen können. (25)

Zu einer Hypercalcämie (Polyurie, Polydipsie, Übelkeit, Erbrechen, Herzrhythmusstörungen, Nephrolithiasis, Muskelschwäche, Somnolenz bis Koma) führen größtenteils Tumoren und Hyperparathyreoidismus (25).

1.2.2 Calcium als Cofaktor von Vitamin D

Der Calciumhaushalt ist besonders eng an den des Vitamin D gekoppelt. Bereits bei der Vitamin D-Synthese spielt Calcium eine entscheidende Rolle: abhängig von der Versorgungslage wirkt es stimulierend oder es hemmt die Synthese (8, 12). Vitamin D reguliert die Calciumhomöostase über die intestinale Calciumresorption, indem es die Synthese des Calciumbindungsproteins fördert. Bei einem Vitamin D-Mangel wird die Calciumabsorption herabgesetzt - mit der Folge eines Calciummangels. (41) Zusätzlich regelt Vitamin D den Calciumhaushalt über die renale Calciumreabsorption und bewirkt die Knochenmineralisation (21, 26). Dementsprechend muss auf der einen Seite ausreichend viel Vitamin D zur Verfügung stehen, damit das Calcium aus der Nahrung im Darm aufgenommen und zu den Wirkorten transportiert werden kann. Auf der anderen Seite ist jedoch eine ausreichende Calciumzufuhr nötig, denn nur so kann Vitamin D optimal auf die Knochenmineralisation wirken. (25) Wichtig ist deshalb, dass ausreichend Calcium über die Nahrung aufgenommen bzw. bei nicht ausreichender Zufuhr über die Nahrung in Form von Nahrungsergänzungsmitteln substituiert wird (26).

1.3 Cofaktoren von Vitamin D und Calcium

Weitere Cofaktoren, die Vitamin D und/oder Calcium benötigen um vollständig synthetisiert zu werden und ihre Wirkungen vollends entfalten zu können, sind Magnesium, Vitamin K2, Vitamin A und Zink. (26, 83–86)

Magnesium ist unverzichtbar für die Umwandlung des über die Nahrung aufgenommenen oder über die Haut synthetisierten Vitamin D in seine aktive und wirksame Form - das Calcitriol (84, 87), weil die an der Reaktion beteiligten Enzyme Magnesium-abhängig sind (88). Vitamin D-Transportproteine sind ebenfalls Magnesium-abhängig, was bedeutet, dass Vitamin D ohne Magnesium seine Wirkung nicht entfalten kann (87, 89). Demnach steht ein niedriger Magnesiumspiegel in direktem Zusammenhang mit einem Vitamin D-Mangel (89). Ein klinisches Beispiel ist die Vitamin D-resistente Rachitis, welche sich durch eine Vitamin D-Substitution nicht behandeln lässt, sondern allein mit der Gabe von Magnesium (90). Mithilfe des Magnesiums kann Vitamin D wieder in seine aktive Form umgewandelt werden und wirken, sodass sich infolge dessen die Calcitriol-, PTH- und Calciumspiegel wieder normalisieren (91). Zudem wirken Magnesium und Vitamin D in Bezug auf die kardiovaskuläre Gesundheit synergetisch: Patient*innen mit Hypertonie, Herzinsuffizienz, metabolischem Syndrom oder Diabetes weisen gehäuft sowohl einen Magnesium- als auch einen Vitamin D-Mangel auf (92). Die folgende Abbildung (siehe Abbildung 1) verdeutlicht den regulatorischen Einfluss von Magnesium auf den Vitamin D-Stoffwechsel:

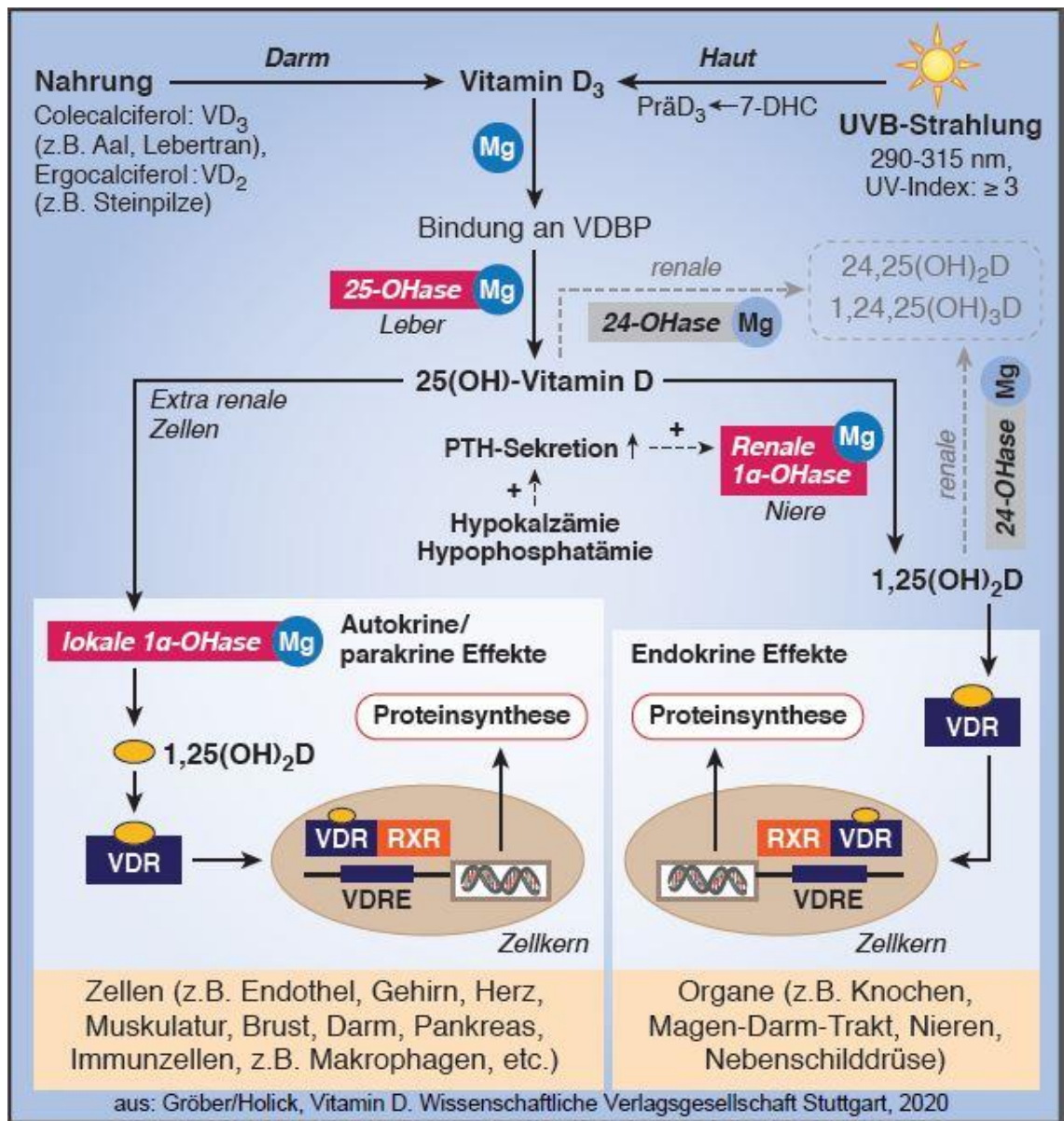


Abbildung 1: Magnesiumabhängige Verstoffwechselung von Vitamin D (93)

Quelle: Abb. 6.2 „Magnesium reguliert den Vitamin-D-Stoffwechsel“

In: Uwe Gröber/Michael F. Holick, Vitamin D. Die Heilkraft des Sonnenvitamins (4. Auflage)

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2020

Seite 196

Magnesium ist ebenfalls ein wichtiger Cofaktor für Calcium. Es reguliert den Calciumtransport in und aus den Zellen. Durch die Kontrolle des Calciumeinstroms in die Muskelzellen fördert Magnesium die Relaxation der glatten und quergestreiften Muskulatur und nimmt somit u. a. Einfluss auf den Blutdruck und die Herzfrequenz (94, 95). Des Weiteren besteht ein umgekehrter Zusammenhang zwischen der Magnesiumzufuhr und der Verkalkung von Arterien. Ist ausreichend Magnesium vorhanden, sorgt es dafür, dass Calcium im Blut gelöst bleibt und keine Plaques an den Gefäßwänden bildet. (96, 97)

Die Erkenntnis, dass eine inadäquate Magnesiumzufuhr häufig mit niedrigen Calciumserumspiegeln einhergeht, verdeutlicht die wichtige Bedeutung von Magnesium für einen ausgeglichenen Calciumstoffwechsel (98–100). In Bezug auf die Knochengesundheit sind Calcium und Magnesium ebenfalls aufeinander angewiesen: Lediglich wenn beide Mineralstoffe in adäquaten Mengen oral aufgenommen werden, ist ein ausgeglichener Knochenstoffwechsel gewährleistet und eine Erhöhung der BMD möglich (101).

Ein weiterer essentieller Cofaktor ist **Vitamin K2**. Vitamin D und Vitamin K2 regulieren gemeinsam den Calciumstoffwechsel und die Proteinbildung und -aktivierung. Vitamin D steuert die Calciumaufnahme und die Synthese von Proteinen und anschließend ist Vitamin K2 erforderlich um diese Stoffwechselprozesse fortzuführen. Vitamin K2 ist essentiell für den Transport und die Verwertung des Calciums und aktiviert Hormone, die Calcium dorthin transportieren, wo es benötigt wird (102). Zum einen aktiviert es das Matrix GLA-Protein, das Calcium bindet und so die Gefäße und Organe vor Verkalkungen schützt und des Weiteren regt es das Peptidhormon Osteocalcin an, das Calcium in die Knochenmatrix einbaut (103–105).

An der Basis des VDR befinden sich zwei **Zink**moleküle. Bei einem Zinkmangel können die Rezeptoren vom Körper nicht gebildet werden und somit das Vitamin D nicht wirken, weil die Wirkung im Gewebe Rezeptor-abhängig ist. Wenngleich nach aktueller Erkenntnis der Zinkmangel sehr stark ausgeprägt sein muss, um die VDR-Bildung einzuschränken, so ist Zink ein unverzichtbarer Cofaktor des Vitamin D. (85, 106)

Weiterhin ist Vitamin D bei Funktionen, die nicht den Calciumhaushalt betreffen, auf **Vitamin A** angewiesen. Vitamin D und Vitamin A können sowohl Agonisten als auch Antagonisten sein. Das bedeutet sie können sich gegenseitig unterstützen aber auch hemmen. (86, 107) Bei zu niedriger und zu hoher Vitamin A-Zufuhr wird die Wirkung von Vitamin D eingeschränkt, so kann dann zum Beispiel nicht ausreichend Calcium über den Darm aufgenommen werden (108).

Vitamin A wird benötigt, damit Vitamin D sich an den VDR binden und seine antiinflammatorische Wirkung entfalten kann (109). Die beiden Vitamine müssen in einer ausgewogenen Konzentration vorhanden sein, damit Gene aktiviert und Proteine synthetisiert werden können (108, 110). Calcitriol bindet sich an den VDR und aktiviert diesen, sodass sich der VDR als Heterodimer an den Retinoid-X-Rezeptor-alpha bindet (86), dabei wird z. B. die Synthese folgender Proteine induziert: TRPV6 (transient receptor potential V6) ist für die Calciumaufnahme aus dem Darmlumen zuständig, Calbindin-D9K bindet Calcium und ist für dessen Transport von der luminalen zur basolateralen Seite der Enterozyten verantwortlich, PMCA1b (plasma membrane Ca²⁺-ATPase) ermöglicht den Transport von Calcium aus den Zellen (111).

Die Vitamin A-Versorgung ist im Allgemeinen sehr gut und kann leicht über die Nahrung gedeckt werden, sodass in der Regel keine Zufuhr über Nahrungsergänzungsmittel erforderlich ist (112).

1.4 Knochenstoffwechsel

Knochen dienen als Hauptcalciumspeicher des Körpers und haben günstige mechanische Eigenschaften in Bezug auf die Druck-, Zug-, Biege- und Verdrehungsfestigkeit. Die verschiedenen Knochenzellen sorgen für den ständigen Umbau des Knochengewebes, welcher lebenslang stattfindet und der Knochenreparatur dient. Jährlich werden ca. 10 Prozent der Knochenmatrix umgebaut. Mechanische Belastung aktiviert Osteoblasten, welche Knochensubstanz aufbauen und Rezeptoren für verschiedene Hormone - wie z. B. Vitamin D, PTH, Östrogen, Testosteron, Glukokortikoide, Wachstumshormone, Schilddrüsenhormone und Insulin-like Growth Factor besitzen. Osteoblasten, die Osteoid bilden und sich so vollständig in die Knochenmatrix einbauen, werden als Osteozyten bezeichnet. Die Osteozyten stehen über Knochenkanälchen untereinander in Verbindung und sind außerdem mit dem Gefäßsystem (Havers-Gefäß) des Knochens verbunden, sie dienen dem Erhalt der Knochengrundsubstanz. (8, 45, 113)

Osteoklasten sind mehrkernige Riesenzellen und für den Abbau der Knochenmatrix verantwortlich. Sie haben eine zehnmal höhere Knochenumbauleistung als die Osteoblasten, weshalb die Anzahl der Osteoblasten für einen ausgeglichenen Auf- und Umbauprozess überwiegen muss. (45, 113)

1.4.1 Veränderungen im Alter

Im Alter kommt es zu einer Dysregulation des Knochenauf- und -abbaus (114). Es gibt sogenannte zellintrinsische Faktoren, die das Knochen-Remodeling beeinflussen. Dazu zählen die Abnahme der Anzahl der mesenchymalen Stammzellen und der Knochenmarkstammzellen, was beides auch die Reduktion der Osteoblastenanzahl bewirkt, sowie eine Abnahme der Osteozytenanzahl. (115) Oxidativer Stress führt laut aktuellen Studien ebenfalls zum Knochenabbau (116, 117), ebenso wie eine im Alter verminderte Autophagozytose in den Osteozyten (118). Extrinsische Mechanismen, die zu einer niedrigeren BMD im Alter beitragen, sind der Östrogen- und Testosteronmangel, das Überangebot endogener Glukokortikoide und der Mangel an Wachstumsfaktoren (7). Weitere Ursachen, die zum Verlust der Knochenmineraldichte und folglich zu Osteoporose führen, sind eine chronische Calciummangelernährung und ein Vitamin D-Mangel (119). Erwachsene über 65 Jahren weisen besonders häufig einen Calcium- und/oder

Vitamin D-Mangel auf. Daher empfiehlt das IOM zur Prävention eines übermäßigen Knochenschwundes im Alter die Substitution beider Stoffe (120).

Aufgrund der genannten intrinsischen und extrinsischen Faktoren verändert sich die BMD im Laufe des Lebens. Mit ca. 30 Jahren ist die maximale BMD (die sogenannte Peak Bone Mass) erreicht und anschließend sinkt die Knochenmasse jährlich um durchschnittlich ein Prozent (121). Körperliche Aktivität sorgt für Knochenaufbau, insbesondere die Belastung der Längsachse der Knochen sowie gezieltes Krafttraining (122). Besonders effektiv wirkt sich Sport im Kindes- und Jugendalter auf die Knochenmineralisation aus, sodass eine möglichst hohe BMD erreicht werden kann (123). Mehrere Studien beweisen, dass auch im Erwachsenenalter Sport eine positive Auswirkung auf die BMD hat (124–126). Eine Studie von griechischen Wissenschaftlern aus dem Jahr 2003 ergab, dass männliche Tennisspieler zwischen 41 und 60 Jahren eine signifikant höhere BMD aufwiesen als die inaktive Vergleichsgruppe (127).

1.4.2 Vitamin D und Calcium als Regulatoren des Knochenstoffwechsel

Die Rolle von Vitamin D im Knochenstoffwechsel ist vielseitig, da es sowohl beim Aufbau auch beim Abbau des Knochens beteiligt ist. Calcitriol fördert im Dünndarm die Aufnahme von Calcium und Phosphat und erhöht in der Niere die Calcium- und Phosphatreabsorption. Durch die Wirkung von Calcitriol wird das Löslichkeitsprodukt von Calcium und Phosphat überschritten, sodass diese im Osteoid ausfallen. (45) Calcitriol steigert - neben PTH - die Produktion von RANK-Ligand, der die Osteoklastenproduktion aktiviert und somit die Knochenresorption anregt (128). Zudem bewirkt eine ausreichende Vitamin D-Versorgung, dass reife Osteoblasten die Osteoklastogenese hemmen und somit die Knochenresorption verhindern (129). Des Weiteren fördert Calcitriol indirekt die Bruchfestigkeit, indem es die Bildung von Osteocalcin in den Osteoblasten anregt und es reguliert die Synthese von Matrix-GLA (130). Beide Hormone werden mittels Vitamin K aktiviert (131). Aufgrund dessen sollten Vitamin D-Präparate zusammen mit Vitamin K substituiert werden (132).

Matrix-GLA bindet Calcium, damit es sich nicht in Organen und Gefäßen anlagert. Osteocalcin ist ein Marker der Knochenbildung und baut das aufgenommene Calcium in den Knochen ein. (83, 133) Zusätzlich scheint Osteocalcin eine blutzuckersenkende und fettabbaufördernde Wirkung zu haben (134, 135).

Der Knochen ist der Hauptcalciumspeicher: 99 Prozent des Calciums sind im Knochengewebe gebunden. Einerseits ist Calcium Bestandteil des kristallinen Hydroxylapatits und andererseits kommt Calcium als Ion in der Extrazellulärflüssigkeit vor – so nimmt es auf zweierlei Weise Einfluss auf den Knochenstoffwechsel. (113) Sowohl Osteoklasten

als auch Osteoblasten exprimieren einen „Calcium-sensing“-Rezeptor (136–138). Dieser Rezeptor wird durch den Anstieg des extrazellulären Calciums aktiviert und beeinflusst so die Proliferation, Differenzierung und Funktion der Knochenzellen. So wird mittels Calcium die Osteoklastenaktivität gehemmt, damit die Osteoblasten wieder neuer Knochen bilden können. Des Weiteren fungiert das in der Extrazellulärflüssigkeit gelöste Calcium als primärer Messenger in verschiedenen Phasen des Knochenaufbaus, von der Differenzierung der mesenchymalen Stammzellen bis hin zur Mineralisierung der Knochenmatrix. (139)

Vitamin D und extrazelluläres Calcium sind demnach wichtige Regulatoren des Knochenstoffwechsels und insbesondere Stimulatoren der Knochenneubildung.

1.5 Skelettmuskulatur – Bedeutung von Vitamin D und Calcium

Die Skelettmuskulatur stützt und bewegt den Körper, wodurch sie wesentlich zur Stabilität des Bewegungsapparats beiträgt. Durch muskuläre Aktivität wirken Druck- und Zugkräfte auf den Knochen, sodass der Knochenumbau angeregt und die BMD erhöht wird. (122)

Die kleinste funktionelle Einheit des Muskels bilden die Aktin- und Myosinfilamente, welche unter der Wirkung von Adenosintriphosphat (ATP) ineinandergleiten und so eine Muskelkontraktion bewirken. ATP ist der Hauptenergiespeicher jeder Zelle, durch die enzymatische Spaltung entsteht aus ATP Adenosindiphosphat (ADP) und es wird Energie frei. (8) Diese freigesetzte Energie wird für die Muskelkontraktion verwendet. Neben ATP sind an der Kontraktion der quergestreiften Muskulatur der Neurotransmitter Acetylcholin, Calcium, Phosphat und spezielle Rezeptoren beteiligt. Die Freisetzung von Acetylcholin an der motorischen Endplatte führt zur Auslösung des Aktionspotenzials, das sich entlang des Sarkolemm über die ganze Muskelfaser ausbreitet. Das Aktionspotenzial bewirkt eine Öffnung der Calciumkanäle, dadurch strömt Calcium ein, bindet sich an Troponin C und bewirkt die Freisetzung der Bindungsstellen zwischen Aktin und Myosin, damit sich die beiden Filamente miteinander verbinden können und eine Kontraktion ablaufen kann. Der Calciumeinstrom bewirkt zudem, dass Aktin die ATPase des Myosins aktiviert und sich anschließend ATP in ADP und Phosphat spaltet, sodass die Myosinköpfe kippen und die Aktin- und Myosinfilamente aneinander vorbeigleiten. (8, 113)

Auch Vitamin D spielt beim Muskelapparat des Menschen eine entscheidende Rolle, da es einen vielfältigen Einfluss auf die Muskulatur hat. Muskelzellen besitzen nukleäre VDR, die von den Myoblasten exprimiert werden (140, 141). Die VDR-Anzahl im Muskel nimmt im Alter ab, jedoch kann durch eine Calcitrioleinnahme deren Anzahl gesteigert

werden (33, 142, 143). Durch die Bindung von Calcitriol an den VDR wird die Gentranskription von Kalmodulin und Insulinähnlichen Wachstumsfaktoren (IGF – Insulin-like growth factors) gesteigert. Kalmodulin sorgt für eine Verbesserung der Muskelkontraktion und IGF fördert die Zelldifferenzierung und Proliferation von den schnellen Typ-2-Muskelfasern. (144) Zudem hat die Einnahme von Vitamin D eine Änderung der Zusammensetzung der Muskelfasern zur Folge – es kommt zur Zunahme der Muskelfasern vom Typ 2 (145, 146). Des Weiteren steigert Calcitriol die myogene Differenzierung über die Regulation verschiedener Gene, wie z. B. Myostatin und Follistatin. Myostatin hemmt das Muskelwachstum und der Myostatinspiegel wird durch Calcitriol herabgesetzt. Follistatin ist der Antagonist von Myostatin und führt zu gesteigertem Muskelwachstum. (145)

Vitamin D verbessert indirekt die Muskelkontraktionsfähigkeit, indem Calciumkanäle mittels Calcitriol geöffnet werden und somit die Calciumaufnahme in die Muskulatur ansteigt (147–149). Es wird sogar ein direkter Einfluss auf die Kontraktionsfähigkeit vermutet, da Studien gezeigt haben, dass der 25-OH-D-Spiegel in direktem Zusammenhang mit der Anzahl der Proteine Aktin und Myosin steht (150–152). Darüber hinaus steigert Calcitriol die Phosphataufnahme und folglich die ATP-Produktion, welches für den Kontraktionszyklus essentiell ist (153). Außerdem beeinflusst Calcitriol die Muskelkraft, indem es die Sauerstoffaufnahme der Mitochondrien in Muskelzellen erhöht (154).

Im Alter sinkt die Muskelkraft und die Muskelmasse nimmt ab. Laut aktuellen Studien wirken gute 25-OH-D-Spiegel dem Muskelschwund im Alter entgegen (155, 156). Ein Vitamin D-Mangel im Alter korreliert mit einer verminderten VDR-Aktivierung und daraus folgt eine reduzierte Muskelzellfunktion (33).

Demzufolge beeinflusst Vitamin D die Stabilität des Skeletts indirekt über die Einflussnahme auf die Muskulatur.

1.6 Frakturen

Als Fraktur ist eine komplette oder inkomplette Kontinuitätsunterbrechung des Knochens definiert. Die Ursache einer Fraktur kann ein Trauma, eine dauerhafte Überlastung oder eine pathologische Knochenstruktur sein. (79, 157)

Das Frakturrisiko bei über 65-Jährigen ist deutlich erhöht – ursächlich dafür ist das vermehrte Auftreten von Risikofaktoren. Zu den Risiken zählen die erhöhte Inzidenz der Osteoporose-Erkrankten, eine steigende Sturzrate und die zunehmende Gebrechlichkeit (158). Studien verdeutlichen, dass es mit zunehmendem Lebensalter zu einem Anstieg der Sturzereignisse kommt und demgemäß vermehrt Frakturen auftreten (159–161). Nahezu 75 Prozent der Hüft-, Wirbel- und distalen Radiusfrakturen treten in der Altersklasse

der über 65-Jährigen auf (162). Besonders häufig kommt es im Alter zu Fragilitätsfrakturen (Insuffizienzfrakturen), so werden Frakturen bezeichnet, die durch ein inadäquates Trauma, meistens aus Standhöhe entstehen und auf eine vorgeschädigte Knochenstruktur (z. B. Osteoporose) schließen lassen (79).

1.6.1 Ätiologie und Prävalenz der Fragilitätsfrakturen

Mit zunehmendem Alter verringert sich die BMD und es kommt zu einer Veränderung der inneren Knochenarchitektur. In der dritten Lebensdekade wird normalerweise die maximale BMD erreicht und anschließend sinkt die Knochenmasse jährlich um durchschnittlich ein Prozent (121). Daran sind verschiedene Faktoren beteiligt: Zum einen ist der veränderte Vitamin D-Stoffwechsel ursächlich, des Weiteren spielen Ernährungsdefizite, Bewegungsmangel, der Mangel an Geschlechtshormonen und Wachstumsfaktoren sowie ein endogener Glukokortikoidüberschuss eine Rolle (7, 40, 64). Insbesondere mit dem Eintritt in die Menopause sinkt die BMD zusätzlich deutlich ab (163). Frauen verlieren im Laufe des Lebens an den Lendenwirbeln 40 Prozent und am proximalen Femur 60 Prozent der Knochenmasse, bei Männern sind es 35 und 55 Prozent (164). Der gesteigerte Knochenabbau im Alter führt zu einem erhöhten Frakturrisiko, insbesondere im Bereich des Oberschenkels. Männer und Frauen sind davon gleichermaßen betroffen, wobei Frauen nach der Menopause eine höhere Knochenverlustrate aufweisen. (7) Ab einem Alter von 65 Jahren leidet jede dritte Frau und jeder fünfte Mann an Osteoporose (165). Es konnte nachgewiesen werden, dass das Frakturrisiko mit abnehmender BMD ansteigt und insbesondere bei alten Menschen diese Korrelation besonders deutlich wird (166, 167). Verringert sich die Knochenmasse der Wirbelkörper um zehn Prozent, führt dies zu einer Verdopplung des Frakturrisikos. In Bezug auf die Hüfte ist das Frakturrisiko bei zehn-prozentiger Reduktion der Knochenmasse sogar 2,5-fach erhöht (168).

Weltweit erleidet eine von drei Frauen über 50 Jahren im Laufe des Leben eine osteoporoseassoziierte Fragilitätsfraktur, bei den Männern ist es einer von fünf (169). Im Jahr 2000 lag die weltweite Anzahl osteoporosebedingter Frakturen bei neun Millionen, das bedeutet, dass es alle drei Sekunden zu einer solchen Fraktur kam (170).

Neben der abnehmenden BMD im Alter trägt die erhöhte Sturzneigung ebenfalls zum hohen Frakturrisiko der über 65-Jährigen bei (171, 172). Laut der „Richtlinie für die Sturzprävention bei alten Menschen“ von der amerikanischen und britischen Geriatriegesellschaft sind die Hauptrisikofaktoren für Stürze Muskelschwäche, vorherige Stürze, ein gestörtes Gangbild und Gleichgewichtsprobleme (158). Circa ein Drittel der über 65-Jährigen stürzt mindestens einmal pro Jahr (173, 174). Von diesen Stürzen führen zehn bis zwanzig Prozent zu ernsthaften Verletzungen, davon sind ein Drittel Frakturen (175).

Prädilektionsstellen für osteoporotische Frakturen sind das coxale Femurende, der proximale Humerus, der distale Radius und die Wirbelsäule (176). Hüftfrakturen sind sogar in neunzig Prozent der Fälle auf einen Sturz zurückzuführen (172, 177).

Frauen sind besonders gefährdet osteoporoseassoziierte Frakturen zu erleiden. Nahezu 75 Prozent der Hüftfrakturen erleiden Frauen. Ursächlich ist der höhere Verlust an Knochenmasse, zudem haben Frauen eine stärkere Tendenz zu stürzen und sie leben durchschnittlich länger. (178) Die Hauptursache für Osteoporose bei Frauen ist der Östrogenmangel nach der Menopause, dieser führt dazu, dass mehr Knochen resorbiert als aufgebaut wird (179). Zum erhöhten Sturzrisiko von Frauen tragen folgende Risikofaktoren bei: altersabhängige Gebrechlichkeit, eingeschränkte Mobilität, häufiger Gebrauch von mehreren Medikamenten und verwitwet zu sein (180).

1.6.2 Morbidität, Mortalität und sozioökonomische Folgen

Die Folgen einer Fraktur im hohen Alter können schwerwiegend sein - sie reichen von massiven Beeinträchtigungen der funktionellen Gesundheit und Folgeinfektionen über psychosoziale Folgen bis hin zum Tod (2, 181, 182). Dazu zählen eine eingeschränkte Mobilität, die verstärkte Abhängigkeit und Hilfebedürftigkeit und die soziale Isolation (183). Bei Hüftfrakturen ist die Morbidität besonders hoch. Ein Viertel der Patient*innen mit Hüftfrakturen ist dauerhaft auf pflegerische Unterstützung angewiesen. Viele Patient*innen leiden in Folge unter chronischen Schmerzen, eingeschränkter Mobilität und dauerhafter Behinderung. (184) Komplikationen wie Pneumonien, Harnwegsinfekte und Wundheilungsstörungen behindern die verlangsamte Regeneration im Alter zusätzlich (185). Des Weiteren ist eine vorausgegangene Fraktur mit einem 86-prozentig erhöhten Risiko verbunden eine weitere osteoporotische Fraktur zu erleiden (186).

Neben der Morbidität ist die Mortalität nach Fragilitätsfrakturen ebenfalls erhöht (187). Nach einer Hüftfraktur beträgt die Ein-Jahres-Mortalitätsrate ca. 25 Prozent, sie bedingt folglich eine Übersterblichkeit (188, 189). Interessanterweise haben Männer über 60 Jahren zwar ein geringeres Frakturrisiko als Frauen, jedoch ist das Mortalitätsrisiko in Folge von osteoporoseassoziierten Frakturen im Vergleich zu Frauen erhöht (190–192). Neben den persönlichen Folgen jedes Einzelnen sind auch die volkswirtschaftlichen Auswirkungen nicht zu vernachlässigen. Eine Hochrechnung der osteoporosebedingten Kosten aus Daten der Techniker Krankenkasse ergab im Jahr 2009 Gesamtkosten von 4,5 Milliarden Euro für die spezifische Versorgung aller Osteoporose erkrankter Patient*innen über 50 Jahre in Deutschland. Die Behandlung von Femurfrakturen war mit 4.432 Euro pro Patient besonders kostenintensiv. (193) Die jährlichen direkten Kosten für die Versorgung von Hüftfrakturen in Deutschland betrugen 2004 ca. 2,5 Milliarden

Euro (194). Eine Studie aus dem Jahr 2007 kam zu dem Ergebnis, dass sich die jährlichen Gesamtkosten für hüftgelenksnahe Oberschenkelfrakturen zum damaligen Zeitpunkt auf 2,77 Milliarden Euro beliefen und damit 1,2 Prozent der Gesundheitsausgaben in Deutschland ausmachten. Für das Jahr 2030 sind Ausgaben von 3,9 Milliarden Euro prognostiziert worden. (195) Hinzu kommen noch die indirekten Kosten, die z. B. die Nachversorgung und Betreuung bei anhaltender Immobilität beinhalten. Die steigende finanzielle Belastung der Sozialversicherung ist mit der Zunahme des Anteils der älteren Menschen in der Bevölkerung zu erklären (196). Aufgrund des demografischen Wandels wird sich die Anzahl der über 65-Jährigen in Deutschland deutlich erhöhen. Laut Daten des Statistischen Bundesamtes machte diese Altersklasse im Jahr 2018 19,2 Prozent der Gesamtbevölkerung aus und im Jahr 2060 wird der Anteil voraussichtlich auf 27,4 Prozent ansteigen, das entspricht fast einem Drittel der Gesamtbevölkerung (197). Demzufolge ist es für den Fortbestand des sozialen Sicherungssystems besonders wichtig effektive und möglichst kostengünstige Therapien zu entwickeln.

1.6.3 Prävention und Therapie

Der Dachverband der deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. empfiehlt für alle Risikogruppen in der Leitlinie generelle Maßnahmen zur Frakturprophylaxe und eine Minimierung der Risikofaktoren. Zu den Risikofaktoren zählen Rauchen, Alkoholkonsum und Untergewicht. Die Maßnahmen zur Frakturprophylaxe bestehen aus gezieltem körperlichen Training zur Verbesserung von Muskelkraft, Gleichgewicht und Koordination, sodass Stürzen vorgebeugt und daher auch Frakturen entgegengewirkt wird. Zudem sollen Sturz- bzw. osteoporosefördernde Medikamente bezüglich des Verhältnisses ihres Nutzens und Risikos regelmäßig überprüft werden. Für Menschen in institutioneller Pflege werden Hüftprotektoren empfohlen, um hüftnahe Frakturen zu reduzieren. (121)

Zur Basistherapie für Patient*innen mit Fragilitätsfrakturen oder mit einem hohen Risikoprofil zählen eine ausreichende Vitamin D- und Calciumversorgung, die häufig nur mittels Supplementen gewährleistet werden kann. In den Leitlinien wird eine Zufuhr von 800 IU Vitamin D und 1 g Calcium über die Nahrung empfohlen. Bei Bedarf muss die erforderliche Zufuhr über Supplemente gedeckt werden. (121)

1.7 Zusammenhang: Vitamin D und Frakturrisiko

In Deutschland weist über fünfzig Prozent der Bevölkerung einen Vitamin D-Mangel auf, unter den Menschen über 65 Jahren sind sogar 65,5 Prozent nicht ausreichend mit Vitamin D versorgt (198) und leiden besonders häufig unter den Folgen (4, 199). Bis zu 60

Prozent der Patient*innen mit Hüftfrakturen weisen einen Vitamin D-Mangel auf (5). Niedrige 25-OH-D-Spiegel bei Älteren, das bedeutet Serumwerte unter 20 ng/ml, werden mit einer verringerten BMD, einer schlechteren Muskelfunktion sowie einer erhöhten Sturzneigung und Frakturhäufigkeit assoziiert (6, 64, 200, 201). Eine niederländische Kohortenstudie ergab, dass die Proband*innen zwischen 65 und 75 Jahren ab einem 25-OH-D-Serumspiegel von 12 ng/ml und niedriger ein erhöhtes Frakturrisiko aufwiesen (202). Führende Vitamin D-Forscher*innen gehen davon aus, dass ab 25-OH-D-Serumwerten von 30 ng/ml ein geringeres Frakturrisiko für Männer und Frauen besteht (37). Ob Vitamin D eine präventive Wirkung bezüglich des Auftretens von Frakturen hat, wurde in vielen Studien untersucht. Ergebnisse von Metaanalysen verdeutlichen, dass eine Reduktion des Frakturrisikos nur bei kombinierter Supplementation von Vitamin D und Calcium auftritt (203, 204). Es gibt zwei physiologische Erklärungen für den positive Einfluss von Vitamin D und Calcium auf das Frakturrisiko: Erstens wirkt sich die Einnahme positiv auf die BMD, insbesondere die des proximalen Femurs und der Hüfte, aus (66, 205–207). Diese Regionen sind im Alter besonders häufig von Frakturen betroffen (208). Zweitens verbessert eine Vitamin D-Calciumeinnahme die Muskelfunktion, die neuromuskuläre Koordination und die Balance, sodass weniger Stürze auftreten und infolgedessen die Frakturnrate sinkt (59, 62, 209–211).

Es wurden mehrere systematische Reviews und Metaanalysen zum Thema Vitamin D- und Calciumsupplementation und deren Einfluss auf die Frakturhäufigkeit veröffentlicht, jedoch sind die Ergebnisse widersprüchlich (203, 204, 212–214). Mögliche Erklärungen für die gegensätzlichen Ergebnisse können in der jeweiligen Methodik, z. B. unterschiedliche Einschlusskriterien bei der Studienauswahl, eine Heterogenität der Studienqualitäten oder in der Intervention, z. B. Variationen der Dosis oder Therapiedauer liegen. Bisher wurden in keinem Review und keiner Metaanalyse ausschließlich Studien verglichen, in denen die verabreichte Vitamin D-Dosis mindestens 800 IU pro Tag, d.h. den aktuellen Empfehlungen der WHO, des IOM oder der DGE zur Deckung des Vitamin D-Bedarfs, entsprach.

1.8 Fragestellung

Das Risiko Frakturen zu erleiden steigt mit dem Alter stetig an. Aufgrund des demographischen Wandels werden Alterserkrankungen wie Osteoporose und folglich die Fragilitätsfrakturen deutlich zunehmen. Die Therapie und Nachversorgung sind sehr kostenintensiv und häufig kommt es zu anhaltenden Frakturfolgen. Demnach würden von einer effektiven und kostengünstigen Prävention sowohl die einzelnen Patient*innen als auch das Gesundheitssystem profitieren. Die Korrelation von Frakturhäufigkeit und Vitamin D- und Calciummangel wurde in vielen Studien nachgewiesen, allerdings ist die Datenlage zur Frakturprävention mittels einer Vitamin D- und Calciumsubstitution widersprüchlich. Die heterogene Studienlage legt nahe, den Einfluss einer täglichen Vitamin D- und Calciumsubstitution auf das Frakturrisiko bei Erwachsenen ab 65 Jahren, mittels eines systematischen Reviews, erneut zu untersuchen.

Folgende Hypothese soll geprüft werden: Die tägliche Einnahme von Vitamin D und Calcium senkt das Frakturrisiko bei über 65-Jährigen.

2 Methodik

2.1 Suchstrategie

In dieser systematischen Übersichtsarbeit wurde sich an dem PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) –Statement orientiert, einer Checkliste bzw. Richtlinien zum Bericht eines systematischen Reviews und einer Metaanalyse (215, 216). Mittels einer detaillierten Literaturrecherche auf Englisch wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCT), die den Effekt einer Vitamin D- und Calciumsubstitution auf das Frakturrisiko bei Älteren untersuchen, herausgefiltert. Auf folgenden elektronischen Datenbanken wurde von Januar bis Oktober 2019 recherchiert: MEDLINE (PubMed, Livivo). Mit folgenden Schlagworten (MeSH-Terms) wurde nach Studien gesucht: Vitamin D (Calciferol, Cholecalciferol, Hydroxycholecalciferol, 25-hydroxyvitamin D, 25-OH-D, Calcitriol, Ergocalciferol), Calcium, Fracture, Bone density. Die Literaturrecherche mit den dazugehörigen Trefferzahlen ist in Tabelle 2 dargestellt. Zusätzliche Studien wurden über eine manuelle Suche via Sichtung von Literaturverzeichnissen bestehender Reviews zum Thema und gefilterten Artikeln aufgefunden.

Tabelle 2: Dokumentation der Literaturrecherche

Suchbegriffe		Trefferanzahl PubMed	Trefferanzahl Livivo
Vitamin D AND Calcium AND Fracture		4.735	5.465
+	Free access	1.242	1.930
+	Randomized controlled Trial	155	161
+	English	154	159

Die Suchergebnisse wurden gefiltert, indem die Titel und Abstracts gesichtet und anschließend die als relevant eingestuften Studien hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien geprüft wurden. Eingeschlossen wurden ausschließlich RCTs auf Englisch mit einer oralen Vitamin D-Einnahme von mindestens 800 IU pro Tag. Laut der DGE ist dies bei fehlender endogener Synthese das Substitutionsminimum, um den Tagesbedarf an Vitamin D zu decken (34). Ein weiteres Einschlusskriterium war die tägliche Calciumeinnahme, da für die Vitamin D-Wirkung eine ausreichende Calciumversorgung essentiell ist (26). Die Proband*innen der Studien mussten 65 Jahre oder älter sein, weil diese Altersklasse besonders häufig von Frakturen, deren Folgen und einem Vitamin D-Mangel betroffen ist (2, 5). Des Weiteren wurden nur Studien mit einer Interventionsdauer von 12 Monaten und mehr einbezogen, da aufgrund der Schwankungen des Vitamin D-

Spiegels im Jahresverlauf nur so langfristige Auswirkungen auf das Frakturrisiko der Proband*innen eingeschätzt werden können (15, 16).

Im folgenden Flussdiagramm (siehe Abbildung 2) ist der Prozess der Studiensauswahl dargestellt:

2.2 Flussdiagramm

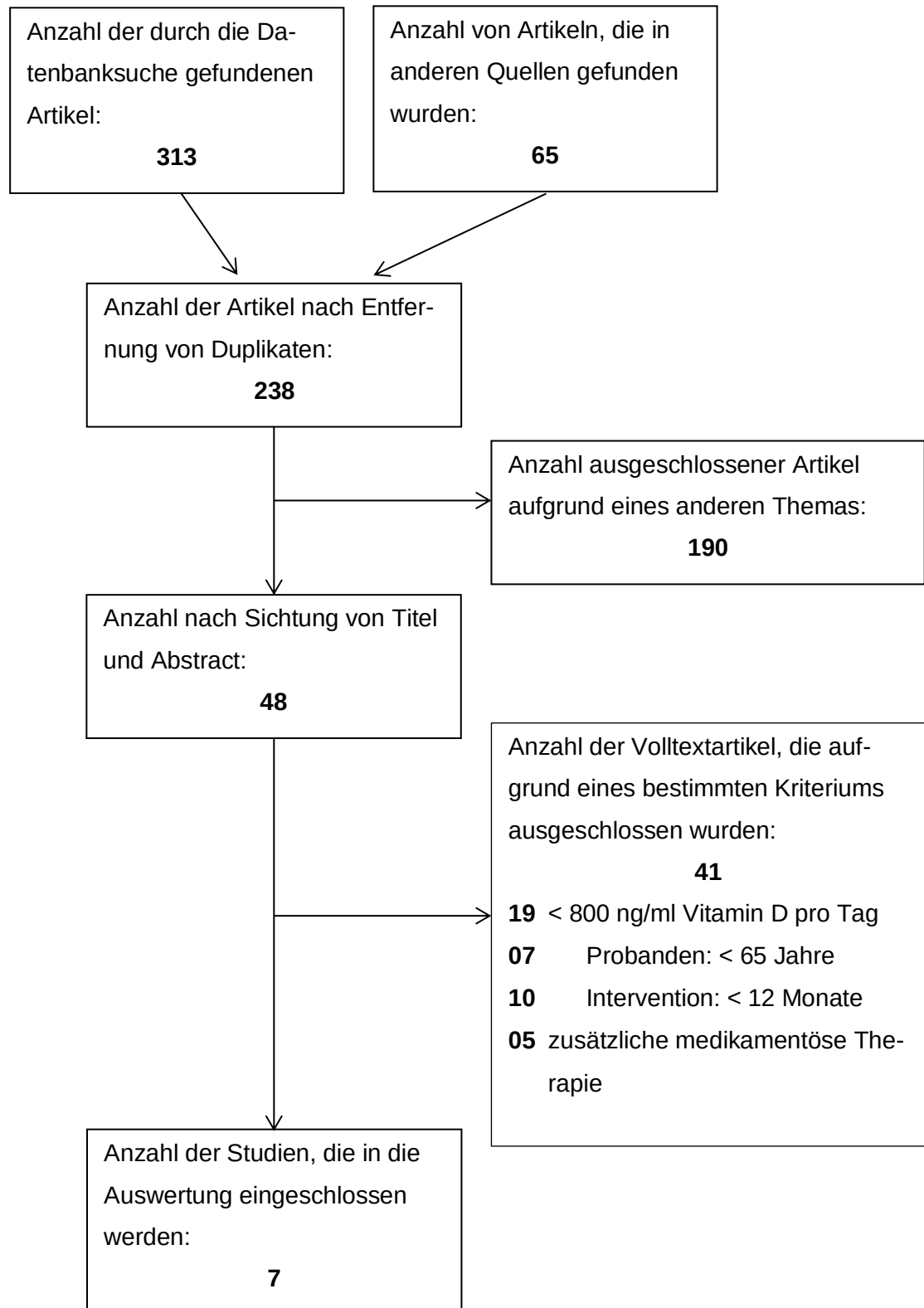


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Darstellung des Studienprotokolls (eigene Darstellung)

2.3 Studienauswahl

Folgende Studien wurden zur Datenanalyse herangezogen:

1. Chapuy et al. (1992/1994): Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women – Decalys I (205)
2. Chapuy et al. (2002): Combined Calcium and Vitamin D3 Supplementation in Elderly Women: Confirmation of Reversal of Secondary Hyperparathyroidism and Hip Fracture Risk: The Decalys II Study (217)
3. Flicker et al. (2005): Should Older People in Residential Care Receive Vitamin D to Prevent Falls? Results of a Randomized Trial (218)
4. Grant et al.(2005): Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial (219)
5. Harwood et al. (2004): A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: The Nottingham Neck of Femur (NONOF) Study (206)
6. Pfeifer et al. (2008): Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals (220)
7. Salovaara et al. (2010): Effect of Vitamin D3 and Calcium on Fracture Risk in 65- to 71-Year-Old Women: A Population-Based 3-Year Randomized, Controlled Trial—The OSTPRE-FPS (221)

3 Ergebnisse

3.1 Darstellung der eingeschlossenen Studien

3.1.1 Tabellarische Übersicht

In der nachfolgenden Tabelle (vgl. Tabelle 3) werden die sieben RCTs, die in diese systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen wurden, zusammenfassend dargestellt. Es handelt sich um Studien, die zwischen 1992 und 2010 veröffentlicht und in Europa und Australien durchgeführt wurden. Die Studiendauer betrug zwölf bis sechzig Monate und es nahmen zwischen 150 und 5.292 Proband*innen mit einem Durchschnittsalter von 67 bis 85,2 Jahren an den jeweiligen Studien teil.

Tabelle 3: Wichtigste Charakteristika der eingeschlossenen Studien

	Autor	Studienort & -jahr	Journal	Studiendauer	Studienteilnehmer*innen
I	Chapuy et al.	Frankreich 1992/1994	The New England Journal of Medicine / British Medical Journal	18/36 Monate	3.270 Frauen
II	Chapuy et al.	Frankreich 2002	Osteoporosis International	24 Monate	610 Frauen
III	Flicker et al.	Australien 2005	Journal of the American Geriatrics Society	24 Monate	625 davon 593 Frauen, 32 Männer
IV	Grant et al.	Großbritannien 2005	The Lancet	24/48/60 Monate	5.292 davon 4.481 Frauen, 811 Männer
V	Harwood et al.	Großbritannien 2004	Age and Ageing	12 Monate	150 Frauen
VI	Pfeifer et al.	Deutschland & Österreich 2008	Osteoporosis International	12 Monate	242 davon 181 Frauen, 61 Männer
VII	Salovaara et al.	Finnland 2010	Journal of Bone and Mineral Research	36 Monate	3.432 Frauen

Tabelle 4: Fortführung Tab. 3: Wichtigste Charakteristika der eingeschlossenen Studien

	Studie	Durchschnitts- alter	Intervention	Dosierung	Gemessene Parameter	Frakturhäufigkeit	
						Effektmaß	95%-KI
I	Chapuy 1992/94	84 Jahre	VitD3 + Ca vs. Placebo	800 IU/d 1,2 g Ca/d	Frakturen BMD 25-OH-D Ca ²⁺ PTH AP	OR=1,4 (1992)	1,4 – 2,1 (1992)
II	Chapuy 2002	85,2 Jahre	VitD3 + Ca vs. Placebo	800 IU/d 1,2 g Ca/d	Frakturen Stürze BMD 25-OH-D Ca ²⁺ PTH AP	RR=1,69	0,96 – 3
III	Flicker 2005	83,4 Jahre	VitD2 + Ca vs. Placebo + Ca	10.000 IU/7d 1.000 IU/d 0,6 g Ca/d	Frakturen Stürze	OR=0,69	0,40 – 1,18

IV	Grant 2005	77 Jahre	VitD3 + Ca vs. VitD3 vs. Ca vs. Placebo	800 IU/d 1g Ca/d	Frakturen Stürze 25-OH-D PTH	HR=1,01	0,75 – 1,36
V	Harwood 2004	81,2 Jahre	VitD2-Injektion vs. VitD2-Injektion + Ca vs. VitD3-Tablette + Ca vs. Keine Behandlung	300.000 IU 1x 800 IU/d 1 g Ca/d	Frakturen BMD 25-OH-D PTH	RR=0,5	0,2 – 1,5
VI	Pfeifer 2008	77 Jahre	VitD3 + Ca vs. Ca	800 IU/d 1 g Ca/d	Frakturen Stürze 25-OH-D PTH Quadrizepsstärke Body Sway Test TUG-Test	--	--
VII	Salovaara 2010	67 Jahre	VitD3 + Ca vs. keine Behandlung	800 IU/d 1 g Ca/d	Frakturen BMD 25-OH-D	HR=0,85	0,63 – 1,15

3.1.2 Chapuy et al. 1992/1994

Die randomisierte kontrollierte Studie wurde von der Französin Maire Claire Chapuy und Kolleg*innen veröffentlicht und hatte zum Ziel, herauszufinden, ob die Einnahme von Vitamin D3 und Calcium das Frakturrisiko im Alter reduziert. 3.270 Frauen zwischen 69 und 106 Jahren, die in Pflegeheimen lebten oder betreut wohnten und eine Lebenserwartung von mindestens 18 Monaten hatten, nahmen an der Studie teil.

Ein Ausschlusskriterium war die Einnahme von Medikamenten im letzten Jahr, welche den Knochenstoffwechsel beeinflussen, beispielsweise Kortikosteroide oder Thyroxin. Außerdem waren Probandinnen, die mit Flouridsalzen oder Vitamin D3 und Calcium therapiert wurden, nicht teilnahmeberechtigt. Es gab zwei Studiengruppen: Die Interventionsgruppe erhielt über einen Zeitraum von 18 Monaten täglich zwei Tabletten mit insgesamt 800 IU Vitamin D3 und 1,2 g Calciumpulver in wässriger Lösung, die Placebogruppe erhielt zwei Lactosetabletten und eine wässrige Lösung aus Lactose, Kaolin¹ und Stärke. Die Tabletteneinnahme wurde vom Pflegepersonal beaufsichtigt. Zu Beginn der Studie wurde der medizinische Status der Patientinnen aufgenommen und die Sturzhäufigkeit aus dem Bett sowie aus sitzender und stehender Position heraus durch das Pflegepersonal erfragt. Frauen, die in den letzten drei Monaten gestürzt waren, werden in dieser Studie als „fallers“ bezeichnet. Nach 6, 12 und 18 Monaten wurde der medizinische Status erneut geprüft, die Probandinnen wurden nach Nebenwirkungen der Substitution gefragt und mögliche Frakturen mittels Röntgenaufnahmen erfasst.

Die Ergebnisse dieses ersten Studienteils wurden 1992 im „The New England Journal of Medicine“ veröffentlicht. Der zweite Teil der Studie erschien zwei Jahre später im „British Medical Journal“, in dem die Ergebnisse 18 weiterer Interventionsmonate dargelegt wurden.

In der nachfolgenden Tabelle (vgl. Tabelle 5) werden die Studienergebnisse übersichtlich dargestellt.

¹ feines, eisenfreies , weißes Gestein, auch weiße Tonerde genannt, wird vom menschlichen Darm nicht aufgenommen, sondern unverändert wieder ausgeschieden

Für die Einordnung der Parameter befindet sich eine Tabelle mit Referenzwerten im Anhang. (siehe Anhang 1)

Tabelle 5: Ergebnisse Studie I (205, 222)

Studie I		Chapuy 1992					Chapuy 1994			
Zeitpunkt		Base-line	18 Monate				36 Monate			
Teilnehmer*innen		142	142							
25-OH-D (ng/ml)	VitD+Ca	16+/-11	42+/-9	p<0,001						
	Placebo	13+/-9	11+/-7							
Calcium (mg/dl)	VitD+Ca	9,17+/-0,36	9,21+/-0,39		p=0,005					
	Placebo	9,15+/-0,40	9,00+/-0,35	p<0,01						
PTH (pg/ml)	VitD+Ca	54+/-37	30+/-14	p<0,001						
	Placebo	50+/-24	56+/-29	p<0,01						
Alkalische Phosphatase U/l	VitD+Ca	69+/-25	67+/-22		p=0,025					
	Placebo	72+/-22	89+/-27	p<0,01						
Teilnehmer*innen		3.270	1.765				1.765			
Nicht-vertebrale-Frakturen	VitD+Ca		66	p=0,015	OR=1,4	95%-KI: 1,4 – 2,1	218	p<0,01	OR=0,7	95%-KI: –
	Placebo		97				284			0,51 – 0,91

Hüft-Frakturen	VitD+Ca			21	p=0,043	OR=1,7	95%-KI: 1,0 – 2,8	109	p<0,01	OR=0,7	95%-KI: 0,62 – 0,78
	Placebo			37				155			
BMD (Abweichung in % von der Baseline)	Schenkelhals	VitD+Ca	n=27	+2,9+/- 6,4	p=0,0036						
		Placebo	n=29	+1,8+/- 9,4							
	Proximaler Femur	VitD+Ca	n=27	+2,7+/- 5,5	p<0,001						
		Placebo	n=29	-4,6+/- 9,2							
	Trochanter	VitD+Ca	n=27	-1,0+/- 6,9	p=0,044						
		Placebo	n=29	-6,4+/- 12,3							

3.270 Probandinnen nahmen an der Studie (Teil 1 – 1992) teil und von 1.765 konnten die Ergebnisse nach drei Jahren (Teil 2 - 1994) ausgewertet werden.

Teil 1: Die Anzahl nicht-vertebraler Frakturen war bei den Frauen, die Vitamin D und Calcium über einen Zeitraum von 18 Monaten einnahmen, um 32 Prozent geringer als in der Vergleichsgruppe, die ein Placebo erhielt. Der Unterschied zwischen der Interventions- und Placebogruppe war statistisch signifikant. Die Anzahl der Hüftfrakturen war in der Vitamin D-Calcium-Gruppe 43 Prozent niedriger, im Vergleich zur Placebogruppe war die Frakturdektion jedoch nicht statistisch signifikant. Die nachfolgende Grafik (siehe Abbildung 3) zeigt die Anzahl der Frakturen der jeweiligen Studiengruppen im zeitlichen Verlauf:

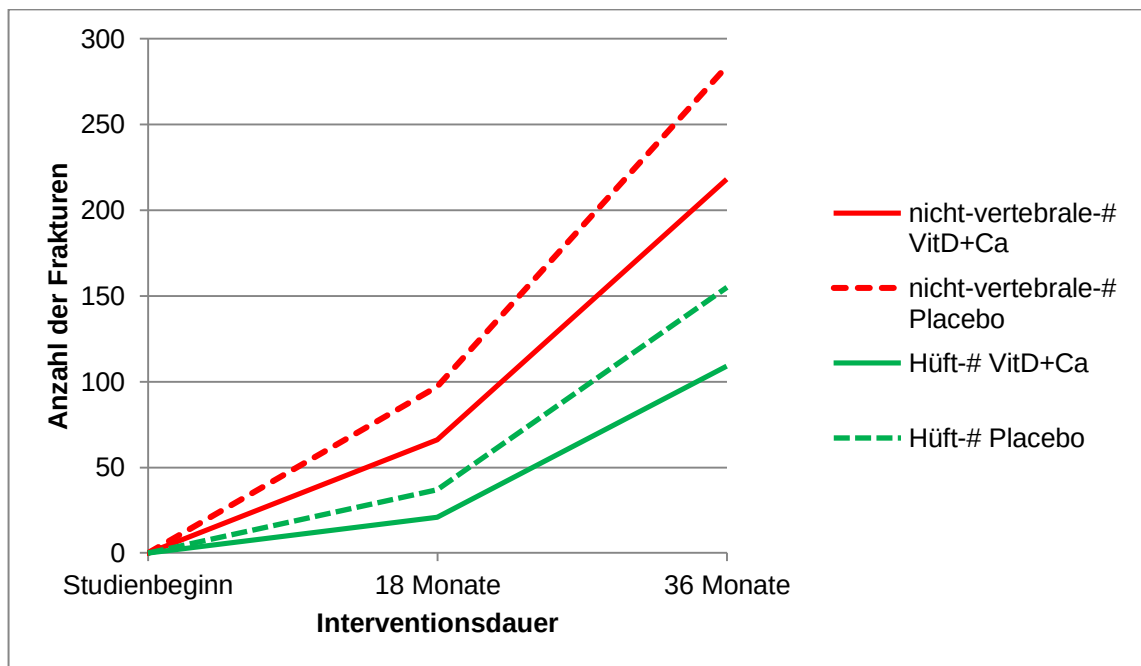


Abbildung 3: Diagramm Studie I (eigene Darstellung)

Blutbilder wurden bei einer Untergruppe von 142 Frauen, die nahe des Studien-Centers lebten, alle sechs Monate gemacht. Im Serum wurden die Vitamin D-, PTH-, Calcium- und Alkalische Phosphatase (AP)-Konzentrationen bestimmt. Die Vitamin D-Serumkonzentrationen stiegen bei den Probandinnen, die Vitamin D einnahmen, bereits nach zwölf Monaten um 162 Prozent an. In der Placebogruppe blieben die durchschnittlichen Vitamin D-Serumkonzentrationen niedrig. Die PTH-Serumkonzentrationen waren nach 18 Monaten in der Interventionsgruppe um 44 Prozent niedriger als die Ausgangswerte.² In der Placebogruppe sind die PTH-Werte signifikant im Vergleich zu den Ausgangswerten

² Ein Absinken der PTH-Werte spricht für einen ausreichenden Calciumspiegel im Blut, sodass die Osteoklasten nicht zum Knochenabbau aktiviert werden (8).

angestiegen: nach zwölf Monaten um zwanzig Prozent und nach 18 Monaten um zwölf Prozent.

Die Werte der AP waren in der Interventionsgruppe nach sechs, zwölf und 18 Monaten signifikant niedriger als in der Placebogruppe³.

Die BMD wurde bei einer Untergruppe von 56 Probandinnen vor Interventionsbeginn und nach 18 Monaten gemessen. Die Messungen der BMD des proximalen Femurs, des Schenkelhalses und des Trochanter⁴ ergaben, dass die BMD in der Vitamin D-Calcium-Gruppe nach 18 Monaten signifikant höher war als in der Placebogruppe.

Einige Probandinnen hatten während der 18-monatigen Intervention Nebenwirkungen, die sich auf den Gastrointestinaltrakt beschränkten. So litten 68 der 1.765 Studienteilnehmerinnen teilweise unter Übelkeit, Diarrhö oder epigastrischen Schmerzen. Betroffen waren vierzig Frauen aus der Vitamin D-Calcium-Gruppe und 28 aus der Placebogruppe. Außerdem wurde bei einer Probandin der Vitamin D-Calcium-Gruppe eine schwache Hyperkalzämie festgestellt, die auf einen primären Hyperparathyreoidismus zurückgeführt werden konnte.

In dem zweiten Teil der Studie, veröffentlicht im Jahr 1994, wurde die jeweilige Intervention bei 1.765 Probandinnen für weitere 18 Monate fortgeführt, sodass die Auswirkungen von Vitamin D und Calcium auf das Frakturrisiko über einen Zeitraum von insgesamt 36 Monaten beobachtet werden konnten.

Die Anzahl der Hüftfrakturen war in der Vitamin D-Calcium-Gruppe um 29 Prozent und die der nicht-vertebralen Frakturen um 24 Prozent niedriger als in der Placebogruppe. Die Frakturreduktion war für beide Frakturarten statistisch signifikant. Studienteilnehmerinnen, die zu Beginn der Studie erhöhte PTH-Serumkonzentrationen und niedrige Vitamin D-Werte hatten, wiesen nach der dreijährigen Einnahme von Vitamin D und Calcium normale Werte auf. Im Gegensatz dazu stiegen in der Placebogruppe die PTH-Werte im Laufe der drei Jahre an und die Vitamin D-Spiegel blieben auf dem gleichen niedrigen Niveau.

Mit den Ergebnissen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die tägliche Einnahme von Vitamin D und Calcium das Frakturrisiko bei Frauen über 68 Jahren verringert.

³ Anhand der AP kann die Aktivität des Knochenstoffwechsels gemessen werden, erhöhte Werte deuten auf einen hohen Knochenumsatz hin, wie z. B. bei Osteoporose (79).

⁴ Der Trochanter major ist ein Knochenvorsprung am proximalen Ende des Oberschenkelknochens, der als Muskelansatz dient (113). Frakturen im Bereich des Trochanter und Schenkelhalses kommen im Alter besonders häufig vor und zählen zu den Hüftfrakturen (223).

3.1.3 Chapuy et al. 2002

Zehn Jahre später wurden die Ergebnisse einer weiteren wissenschaftlichen Arbeit von Chapuy et al. in der Fachzeitschrift „Osteoporosis International“ veröffentlicht. In der Studie wurde der Einfluss von einer Vitamin D- und Calciumsubstitution auf a) die BMD des Schenkelhalses, b) das Hüftfrakturrisiko und c) den sekundären Hyperparathyreoidismus untersucht. Die 610 Studienteilnehmer*innen waren Frauen zwischen 64 und 99 Jahren, welche betreut in Apartmenthäusern für Senioren lebten und eine Lebenserwartung von mindestens 24 Monaten hatten. Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Frauen mit intestinaler Malabsorption, Hyperkalzämie oder chronischer Niereninsuffizienz, sowie Frauen, die den Knochenstoffwechsel beeinflussende Medikamente einnahmen oder im letzten Jahr eingenommen hatten. Die Probandinnen wurden zufällig in drei Gruppen eingeteilt: Gruppe I erhielt ein Kombinationspräparat aus Vitamin D3 und Calcium in Pulverform, das in Wasser gelöst wurde, Gruppe II bekam Vitamin D3 in Form zweier Tabletten und das Calcium als wasserlösliches Pulver und Gruppe III erhielt ein Placebo in Form zweier Tabletten und eines Beutels mit Lactosepulver, das ebenfalls in Wasser gelöst werden sollte. Dadurch erhielten die beiden Interventionsgruppen über 24 Monate täglich 800 IU Vitamin D3 und 1,2 g Calcium.

Die Studienteilnehmerinnen wurden zu Beginn der Studie und darauffolgend alle drei Monate körperlich untersucht und zu eventuellen Frakturen, Stürzen und Nebenwirkungen befragt.

Die Studienergebnisse sind nachfolgend tabellarisch dargestellt (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6: Ergebnisse Studie II (217)

Studie II		Chapuy 2002		
Zeitpunkt		Baseline	24 Monate	
Teilnehmer*innen		583	422	
25-OH-D (ng/ml)	VitD+Ca fixed	8,5+/-5,3		p=0,0001
	VitD-Ca separate	9,0+/-6,6		p=0,0001
	Placebo	9,1+/-6,9		
Calcium (mg/dl)	VitD+Ca	9,24+/-0,44	9,24+/-0,48	p<0,05
	VitD-Ca	9,16+/-0,48	9,28+/-0,52	p<0,05
	Placebo	9,20+/-0,44	9,08+/-0,52	
PTH (pg/ml)	VitD+Ca	71,2+/-76,2		p=0,0001
	VitD-Ca	70,8+/-51,3		p=0,0001
	Placebo	71,7+/-48,5		
BAP (ng/ml)	VitD+Ca	14,71+/-7,71	13,53+/-7,14	p<0,03
	VitD-Ca	15,26+/- 11,22	13,59+/-8,92	p<0,03
	Placebo	17,14+/- 20,44	19,84+/-22,62	

Nicht-vertebrale-Frakturen (ohne Hüftfrakturen)	VitD+Ca			17,8%	NS		
	VitD-Ca						
	Placebo						
Hüft-Frakturen	VitD+Ca			27 von 393 $\triangleq$ 6,9%	p=0,07	RR=1,69	95%- KI: 0,95 – 3
	VitD-Ca						
	Placebo			21 von 190 $\triangleq$ 11,1%			
Fallers	VitD+Ca			250 von 393 $\triangleq$ 63,9%	NS		
	VitD-Ca						
	Placebo			117 von 190 $\triangleq$ 62,1%			
BMD (Abweichung in % von der Baseline)	Schenkel- hals	VitD+/- Ca		-1,2+/-7,4	p=0,09		
		Pla- cebo		-4,5+/-7,1			

Von den 610 Studienteilnehmerinnen wurden 583 in die Intention-to-treat-Analyse eingeschlossen, Voraussetzung dafür war die Einnahme mindestens einer Dosis der jeweiligen Therapie und mindestens ein wahrgenommener Nachsorgetermin. Die Verteilung der 583 Frauen auf die drei Studiengruppen war wie folgt: 199 bekamen Vitamin D und Calcium in Kombination, 190 erhielten Vitamin D und Calcium separat und 194 Studienteilnehmerinnen waren in der Placebogruppe, sprich sie nahmen keinerlei Medikation ein.

Zwischen der kombinierten und separaten Vitamin D- und Calciumgabe gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der gemessenen Parameter, deshalb werden die beiden Gruppen nachfolgend als „Vitamin D-Calcium-Gruppe“ zusammengefasst.

In dieser Studie von Chapuy aus dem Jahr 2002 erlitten die Probandinnen, die Vitamin D und Calcium über einen Zeitraum von 24 Monaten einnahmen, 4,2 Prozent weniger Hüftfrakturen als diejenigen, die ein Placebo erhielten (siehe Abbildung 4). Die Fraktur-reduktion war im Vergleich zur Placebogruppe statistisch nicht signifikant.

Bei der Häufigkeit anderer nicht-vertebraler Frakturen und der Anzahl der Stürzenden gab es zwischen den Studiengruppen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

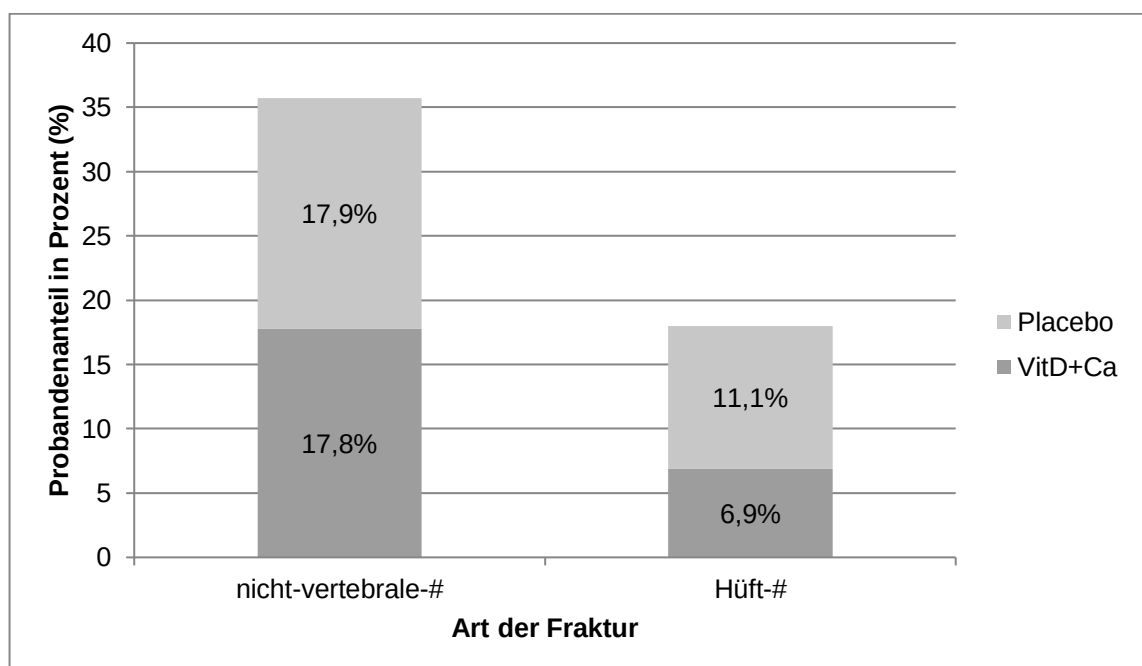


Abbildung 4: Diagramm Studie II (eigene Darstellung)

Die BMD konnte mittels der Vitamin D- und Calciumeinnahme länger aufrechterhalten werden und verringerte sich weniger als in der Placebogruppe. Die Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen waren statistisch nicht signifikant. Auf die BMD des distalen Radius hatte die Therapie keinen nennenswerten Einfluss.

Die Vitamin D-Serumkonzentrationen sind in der Vitamin D-Calcium-Gruppe während der 24 Monate im Vergleich zur Placebogruppe signifikant angestiegen. Die Werte der Probandinnen der aktiven Behandlungsgruppe haben sich durchschnittlich verdreifacht und die derjenigen, die das Placebo erhielten, sind leicht gesunken.

Zu Beginn der Studie waren die PTH-Konzentrationen der Studienteilnehmerinnen 30 Prozent über den Normwerten. Bei den Probandinnen, die das Placebo erhielten, stiegen die PTH-Werte im Laufe der 24 Monate weiter an. In der Vitamin D-Calcium-Gruppe allerdings sind die Serumkonzentrationen des PTH im Vergleich zur Placebogruppe bereits nach 6 Monaten signifikant gesunken ($p=0,0001$) und befanden sich bis zum Studienende im Referenzbereich.

Die knochenspezifische alkalische Phosphatase⁵ (BAP)sank in der Vitamin D-Calcium-Gruppe signifikant im Vergleich zur Placebogruppe. Die Calcium- und Phosphatwerte im Serum sind in den aktiven Behandlungsgruppen leicht angestiegen und blieben im jeweiligen Referenzbereich.

Auch während dieser Studie traten bei einigen Probandinnen gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Diarrhoe oder epigastrischen Schmerzen auf. Es waren 24 Teilnehmerinnen der aktiven Behandlungsgruppe und 16 der Placebogruppe betroffen. In drei Fällen führten diese Nebenwirkungen zum Abbruch der Studienteilnahme. Drei Probandinnen der Vitamin D-Calcium-Gruppe entwickelten eine Hyperkalzämie, welche in einem Fall auf ein neues Myelom und in den beiden anderen Fällen auf einen Hyperparathyreoidismus zurückzuführen war. Der Hyperparathyreoidismus war zu Studienbeginn aufgrund der sehr niedrigen Vitamin D-Serumwerte verdeckt.

Die Abbruchraten der Studienteilnehmerinnen waren in den drei Behandlungsgruppen ähnlich (27,2% VitD-Ca, 29,1% VitD+Ca, 36,1% Placebo), Hauptgrund war der Tod von Probandinnen (15% VitD-Ca, 19,1% VitD+Ca, 22,4% Placebo). Prozentual gesehen beendeten in der Placebogruppe deutlich mehr Probandinnen die Studie vorzeitig.

Die durchschnittliche Compliance der Probandinnen lag bei über 95% in allen drei Studiengruppen.

Laut dieser Studie wirkt die tägliche Einnahme von Vitamin D und Calcium hüftfrakturpräventiv.

⁵ Bei Patient*innen mit Nierenfunktionsstörungen ist die BAP eine diagnostische Alternative zur AP, sie wird von den Osteoblasten während der Knochenformation gebildet. (224).

3.1.4 Flicker et al. 2005

Das Ziel des Australiers Leon Flicker et al. war es, mittels einer randomisierten kontrollierten Studie zu untersuchen, ob bei Männern und Frauen mit einem Durchschnittsalter von 83 Jahren ohne Vitamin D-Mangel durch die Gabe von Vitamin D2 die Sturz- und Frakturhäufigkeit gesenkt wird. Die Studienteilnehmer*innen mussten in einem Pflegeheim oder betreut wohnend in Australien leben, damit eine korrekte Studiendurchführung mithilfe des Pflegepersonals gewährleistet werden konnte. Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme waren Vitamin D-Serumwerte unter 10 ng/ml und über 36 ng/ml sowie die Einnahme von Medikamenten oder Erkrankungen, die sich auf den Knochenstoffwechsel auswirken.

625 Proband*innen wurden in die Studie eingeschlossen und sollten täglich jeweils 0,6 g Calcium in Form von Calciumcarbonat zu sich nehmen. Die Studienteilnehmer*innen wurden zufällig in zwei Gruppen eingeteilt: die Interventionsgruppe erhielt im Zeitraum von 1996 bis 1998 einmal wöchentlich 10.000 IU Vitamin D2 in Form einer Tablette und im Jahr 1999 täglich eine Vitamin D2-Kapsel mit 1.000 IU; die andere Studiengruppe erhielt die Tabletten bzw. Kapseln jeweils als nicht erkennbares Placebo. Die jeweilige Intervention wurde über zwei Jahre durchgeführt. Der Wechsel der Vitamin D-Präparate von einer wöchentlichen zur täglichen Einnahme wurde durchgeführt, weil die 10.000 IU-Kapseln nicht mehr erhältlich waren. Als Folge der Umstellung nahmen die Proband*innen 3.000 IU Vitamin D weniger pro Woche zu sich.

Veröffentlicht wurde die Studie im Jahr 2005 im „Journal of the American Geriatrics Society“.

In der nachstehenden Tabelle (vgl. Tabelle 7) sind die Studienergebnisse übersichtlich dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse Studie III (218)

Studie III	Flicker 2005			
Intervention	VitD+Ca	Ca+Placebo		
Teilnehmer*innen	313	312		
Stürze insgesamt	665	890	IRR=0,73	95%-KI: 0,57 – 0,95
Stürze – Person-Years	570 – 451	862 – 453	IRR=0,63	95%-KI: 0,48 – 0,82
Fallers	170 $\triangleq$ 54%	185 $\triangleq$ 59%	OR=0,82	95%-KI: 0,59 – 1,12
Frakturen	25 $\triangleq$ 8%	35 $\triangleq$ 11%	OR=0,69	95%-KI: 0,40 – 1,18

Die Ergebnisse der Studie von Flicker aus dem Jahr 2005 zeigen, dass es in der Placebogruppe signifikant mehr Stürze gab als in der Vitamin D-Calcium-Gruppe. Der Unterschied der Frakturhäufigkeiten zwischen den beiden Studiengruppen war statistisch nicht signifikant (siehe Abbildung 5).

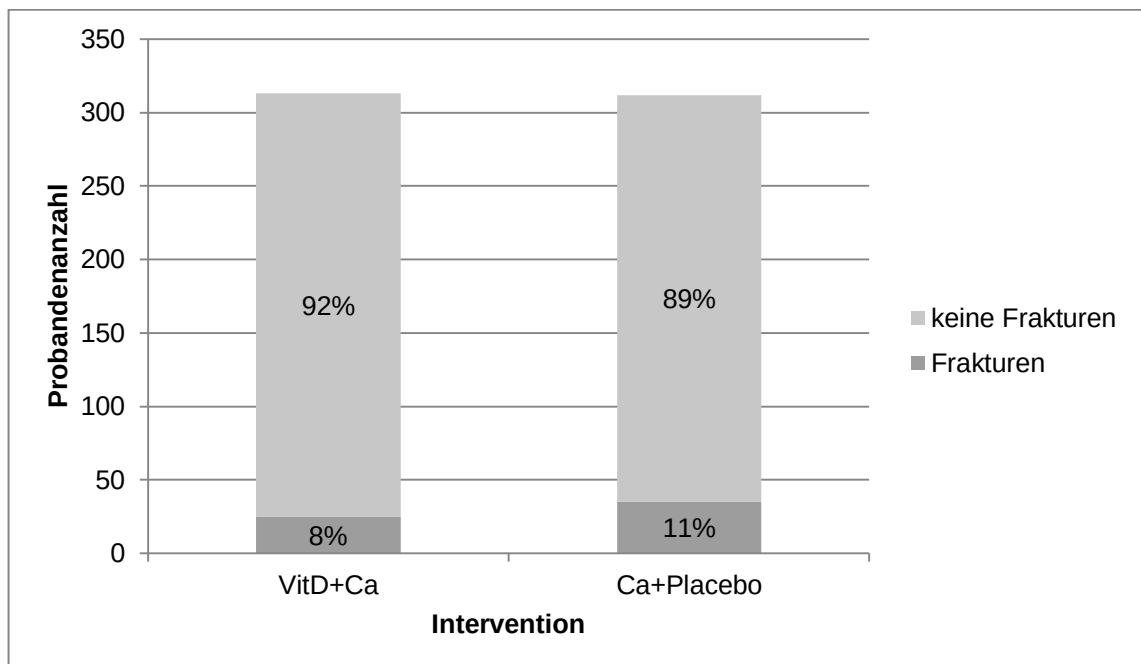


Abbildung 5: Diagramm Studie III (eigene Darstellung)

In einer weiteren Analyse wurden die Daten von Proband*innen, die mindestens 50% der Vitamin D-Dosen eingenommen haben, ausgewertet. Die Ergebnisse der 540 verbleibenden Studienteilnehmer*innen ergaben, dass sich die Inzidenzrate für Stürze bei Vitamin D-Einnahme verringerte ($IRR=0,63$) sowie die Wahrscheinlichkeit niedriger war zu stürzen ($OR=0,70$) und eine Fraktur zu erleiden ($OR=0,80$).

In dieser Studie wurde von keinen Nebenwirkungen berichtet. Außerdem unterschied sich die Mortalitätsrate in den verschiedenen Studiengruppen nicht wesentlich und es konnte keine Auswirkung der Vitamin D-Präparate auf die Gesamtmortalität festgestellt werden.

Laut dieser Studie konnte das Frakturrisiko auch bei einer bereits ausreichenden Vitamin D-Versorgung durch eine tägliche Vitamin D- und Calciumeinnahme leicht reduziert werden.

3.1.5 Grant et al. 2005

Im Jahr 2005 erschien die britische Studie von William Burgess Grant und Kolleg*innen im Journal „The Lancet“. Das Ziel der Wissenschaftler*innen war zu erforschen, ob Vitamin D und/oder Calcium das Risiko verringern, eine Sekundärfraktur zu erleiden. Die Wahrscheinlichkeit von Folgefrakturen ist bei alten Menschen, die bereits eine Fraktur in den letzten zehn Jahren hatten, deutlich erhöht (225). An der Studie nahmen 5.292 Männer und Frauen mit einem Durchschnittsalter von 77 Jahren teil, die selbstständig zu Hause lebten. Die Kriterien für eine Teilnahme waren eine durch Osteoporose bedingte Fraktur oder eine Fraktur durch ein inadäquates Trauma in den vergangenen zehn Jahren.

Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme waren Bettlägerigkeit, eine Störung des Calciumhaushalts, eine Krebserkrankung mit potentieller Knochenmetastasierung im letzten Jahrzehnt oder die Einnahme von Medikamenten, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen. Die Proband*innen wurden in vier Studiengruppen eingeteilt: Gruppe I erhielt nur Vitamin D3, Gruppe II nur Calcium, Gruppe III sowohl Vitamin D3 also auch Calcium und Gruppe IV bekam ein Placebo. Die verabreichten Tabletten waren nicht voneinander zu unterscheiden. Die täglich eingenommene Vitamin D-Menge betrug 800 IU und die Einnahmemenge des Calciums lag bei 1g pro Tag. Die Interventionsdauer variierte zwischen 24 und 62 Monaten.

Die Studienteilnehmer*innen wurden alle vier Monate mittels eines per Post zugesandten Fragebogens zu ihrem Befinden, möglichen Komplikationen und Frakturen befragt. In folgender Tabelle (vgl. Tabelle 8) sind die Ergebnisse der Studie zusammengefasst.

Tabelle 8: Ergebnisse Studie IV (219)

Studie IV	Grant 2005					
Zeitpunkt	12 Monate					
Intervention	VitD+Ca	VitD	Ca	Placebo		
Teilnehmer*innen	1.306	1.343	1.311	1.332		
Neue Frakturen	184 (14,1%)	212 (15,8%)	189 (14,4%)	196 (14,7%)	HR=0,99	95%-KI: 0,8 – 1,15
Low-Trauma Frakturen	165 (12,6%)	188 (14,0%)	166 (12,7%)	179 (13,4%)	HR=0,94	95%-KI: 0,75 – 1,36
Stürze	161	219	185	196	HR=0,89	95%-KI: 0,77 – 1,02
25-OH-D (ng/ml) gemessen bei 60 Proband*innen (Mean Baseline 15,2 ng/ml)	24,8	24,9	16,6	18,3		
PTH (pg/ml) gemessen bei 60 Proband*innen (Mean Baseline 51,86 pg/ml)	33,69	45,26	36,86	45,26		

Die Studienergebnisse von Grant zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede der Studiengruppen in Bezug auf die Frakturhäufigkeit bei der Einnahme von Vitamin D, Calcium oder einem Placebo (siehe Abbildung 6). Die Sturzhäufigkeit unterschied sich in den vier Studiengruppen ebenfalls nicht signifikant.

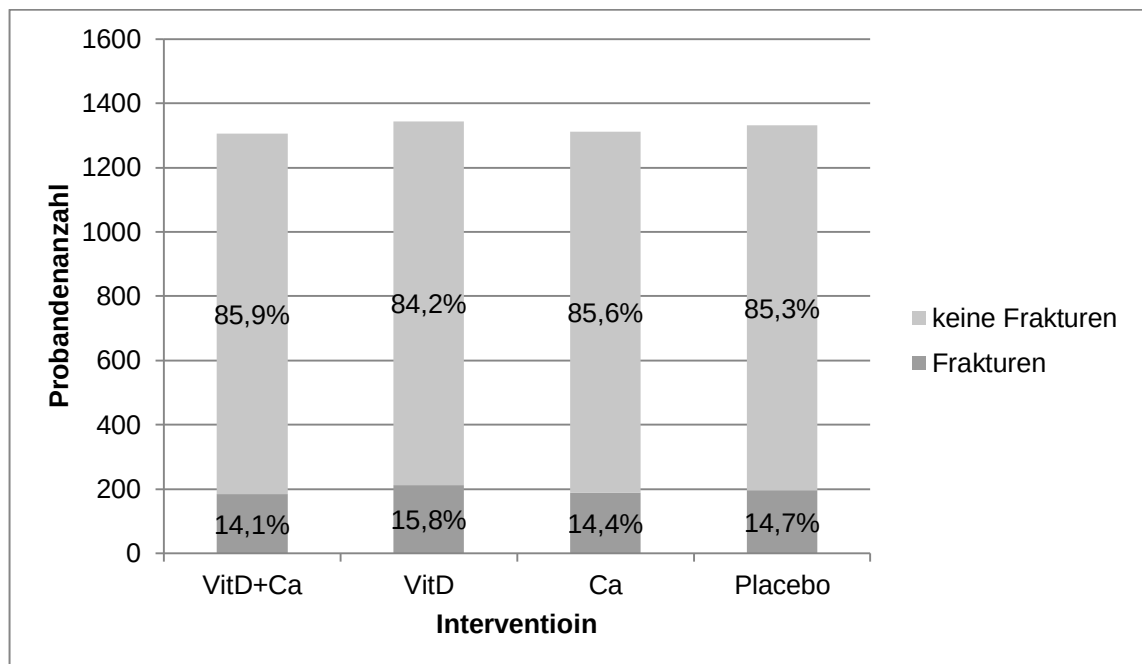


Abbildung 6: Diagramm Studie IV (eigene Darstellung)

Bei 60 der insgesamt 5.292 Proband*innen wurden vor Studienbeginn und nach 12-monatiger Therapie die Vitamin D- und PTH-Serumspiegel bestimmt. In den Vitamin D-Gruppen sind die Vitamin D-Serumspiegel im Vergleich zu den Ausgangswerten und zur Calcium- und Placebogruppe signifikant angestiegen. Die PTH-Konzentrationen im Serum sind in der Vitamin D-Calcium- und Calcium-Gruppe am stärksten und signifikant gesunken.

Die Compliance-Auswertung ergab, dass 60 Prozent der Proband*innen 80 Prozent der Tabletten einnahmen. Eine separate Auswertung der Ergebnisse dieser Untergruppe mit guter Compliance ist in der Studie nicht enthalten.

Schwerwiegende Erkrankungen, die während der Studienlaufzeit auftraten, waren selten: sieben der 5.292 Proband*innen erlitten eine Niereninsuffizienz, vier Proband*innen hatten Nierensteine und 21 Studienteilnehmer*innen bekamen eine Hyperkalzämie. Zwischen den Studiengruppen gab es bezüglich der Häufigkeit an potentiellen Nebenwirkungen keine Unterschiede. Eine separate Auflistung über die Gruppenzugehörigkeit der Proband*innen mit Nebenwirkungen ist in der Studie nicht enthalten.

3.1.6 Harwood et al. 2004

Rowan Harwood und Kolleg*innen haben ebenfalls den Einfluss von Vitamin D und Calcium zur Prävention von Sekundärfrakturen untersucht. In diese Studie wurden ausschließlich Frauen zwischen 67 und 92 Jahren mit vorangegangenen Hüftfrakturen eingeschlossen. Die 150 Probandinnen wurden in vier Gruppen unterteilt. Folglich waren in den einzelnen Studiengruppen lediglich 25 bis 30 Probandinnen. Eine Gruppe bekam einmalig eine Vitamin D₂-Injektion mit 300.000 IU, eine andere die einmalige Injektion zusammen mit täglich 1g Calcium zur oralen Einnahme und Gruppe drei erhielt täglich eine Vitamin D₃-Tablette mit 800 IU und 1g Calcium. Die vierte Studiengruppe erhielt keine Therapie, sprich auch kein Placebo. Die Interventionsdauer betrug zwölf Monate. Vor Therapiebeginn und zwölf Monaten nach der erlittenen Hüftfraktur wurden biochemische Messwerte (Vitamin D, PTH, Calcium) und die BMD bestimmt.

Voraussetzungen für die Teilnahme an der britischen Studie waren die Selbstständigkeit im täglichen Leben und das Leben in Gemeinschaftseinrichtungen. Probandinnen, die Medikamente einnahmen bzw. Erkrankungen hatten, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen, wurden ausgeschlossen.

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign, weil sowohl die Wissenschaftler*innen als auch die Studienteilnehmerinnen gegenüber der Intervention nicht verblindet waren. Veröffentlicht wurde diese Arbeit im Jahr 2004 in der Fachzeitschrift „Age and Ageing“. Die nachfolgende Tabelle (vgl. Tabelle 9) beinhaltet die Ergebnisse dieser Studie.

Tabelle 9: Ergebnisse Studie V (206)

Studie V		Harwood 2004							
Intervention		Injektion VitD		Injektion VitD+Ca		Oral VitD+Ca		Control	
Zeitpunkt		Base-line	12 M	Base-line	12 M	Base-line	12 M	Base-line	12 M
Teilnehmer*innen		38	25	36	20	39	26	37	32
25-OH-D (ng/ml)		11,2	16	12	17,6	11,6	20	12	10,8
	MD	13		18		23			
	95%-KI	7 – 20		11 – 25		17 – 30			
PTH (pg/ml)		47	45	48	41	48	40	49	56
	MD	-11		-15		-16			
	95%-KI	(-1) – (-20)		(-5) – (-24)		(-7) – (-25)			
Teilnehmer			30		25		29		35
Frakturen			0		3 (8%)		3 (8%)		5 (14%)
Stürze			2 (7%)		6 (16%)		7 (16%)		13 (36%)

Teilnehmer			28		21		26		22
BMD Schenkelhals	g/cm ²	0,568	0,556	0,570	0,560	0,574	0,568	0,555	0,550
	MD	0,006		0,010		0,019			
	95%-KI	-0,006 – 0,018		0,003 – 0,023		0,007 – 0,031			
BMD Trochanter	g/cm ²	0,514	0,495	0,492	0,505	0,486	0,495	0,496	0,483
	MD	0,012		0,022		0,012			
	95%-KI	-0,015 – 0,025		0,007 – 0,036		-0,013 – 0,026			
BMD Hüfte gesamt	g/cm ²	0,654	0,640	0,658	0,647	0,621	0,656	0,643	0,627
	MD	0,013		0,020		0,029			
	95%-KI	0,003 – 0,023		0,010 – 0,031		0,019 – 0,039			

*alle Angaben von MD und 95%-KI beziehen sich auf den Vergleich mit der Kontrollgruppe

Von den Studienteilnehmerinnen, die Vitamin D erhielten, erlitten insgesamt sieben Prozent eine Fraktur, in der Kontrollgruppe hingegen waren es 14 Prozent. Der Unterschied zwischen den Vitamin D-Gruppen und der Kontrollgruppe war statistisch nicht signifikant (RR=0,5; 95%-KI: 0,2 – 1,5; p=0,3). Im folgenden Diagramm (siehe Abbildung 7) wird der Frakturanteil in den jeweiligen Studiengruppen dargestellt:

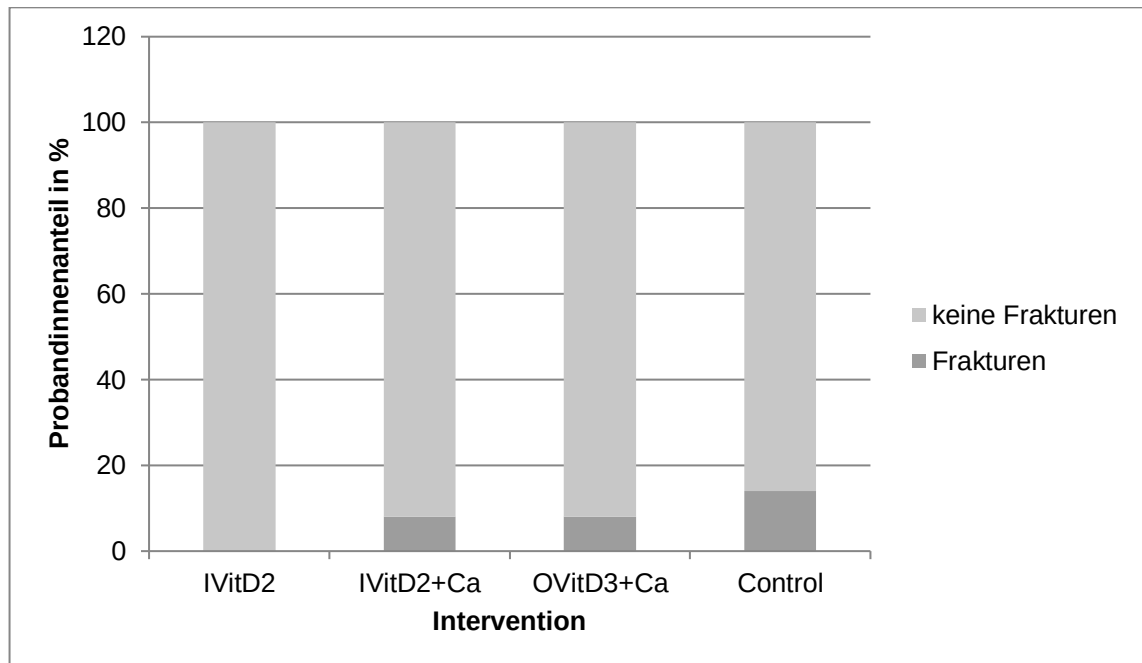


Abbildung 7: Diagramm Studie V (eigene Darstellung)

Bei den Probandinnen der Vitamin D-Gruppen kam es zu signifikant weniger Stürzen als bei denen, die keine Intervention erhielten (RR=0,48; 95%-KI: 0,3 – 0,9; p=0,02).

Die Messung der BMD ergab statistisch signifikante Unterschiede der Ergebnisse an der Hüfte, insbesondere am Schenkelhals: Nach einem Jahr war die BMD in den Vitamin D-Gruppen am Schenkelhals um 1,1 – 3,3 Prozent, am Trochanter um 2,5 – 4,6 Prozent und in der gesamten Hüfte um 2,1 – 4,6 Prozent höher als in der Kontrollgruppe.

Nach der einjährigen Studienlaufzeit waren in den Vitamin D-Gruppen die Vitamin D-Serumwerte signifikant höher und die PTH-Konzentrationen signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Zudem war der Unterschied bezüglich der Vitamin D- und PTH-Serumwerte zwischen der Vitamin D3-Calcium-Gruppe, die ihre Medikation täglich oral einnahm und der Vitamin D2-Injektionsgruppe statistisch signifikant.

Unter den Probandinnen, die Vitamin D als Injektion erhielten, hatten nach einem Jahr nur noch 20 Prozent einen Vitamin D-Mangel. In der Gruppe, die Vitamin D täglich oral einnahm lag der Anteil bei acht Prozent und bei der Kontrollgruppe waren es unverändert, wie zu Beginn der Studie, 63 Prozent.

3.1.7 Pfeifer et al. 2008

Im Jahr 2008 erschien die deutsch-österreichische Studie von Michael Pfeifer et al. in dem Journal „Osteoporosis International“. Untersucht wurden der Einfluss von Vitamin D und Calcium auf die Sturzneigung und bestimmte Parameter der Muskelfunktion bei in Betreuung lebenden Männern und Frauen mit einem Durchschnittsalter von 77 Jahren. Die 242 Studienteilnehmer*innen erhielten über einen Zeitraum von 12 Monaten täglich 1g Calcium oder 1g Calcium und 800 IU Vitamin D3. Es gab keine Placebogruppe.

Für die Studienteilnahme war ein Vitamin D-Serumspiegel von 31,2 ng/ml und weniger erforderlich, Ausschlusskriterien waren die Einnahme von Medikamenten oder Erkrankungen, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen sowie Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen, Drogen-, Alkohol- oder Nikotinabusus und das Trinken von mehr als sieben Tassen Kaffee täglich.

Vor Studienbeginn wurden die Probanden*innen körperlich untersucht und ihre Krankengeschichte, Ernährung sowie ihre körperliche Aktivität erfasst. Während der Studie führten die Teilnehmer*innen täglich ein Sturztagebuch. Nach der zwölfmonatigen Intervention sowie acht Monate nach Interventionsende erfolgte jeweils ein ärztlicher Kontrolltermin, bei dem erneut der Vitamin D-Serumspiegel, der PTH-Wert und die Muskelstärke des Quadrizeps gemessen wurde.

Die nachstehende Tabelle (vgl. Tabelle 10) stellt die Ergebnisse übersichtlich dar.

Tabelle 10: Ergebnisse Studie VI (220)

Studie VI		Pfeifer 2008						
Teilnehmer*innen		242						
Zeitpunkt		Baseline	12 Monate			8 interventionsfreie Monate (20 Monate)		
25-OH-D (ng/ml)	Ca	21,6+/-7,1	22,8+/-8		p<0,001	15,2+/-5,2	p<0,001	p<0,001
	VitD+Ca	22+/-7,2	33,6+/-7,2	p<0,001		19,2+/-6,4	p<0,001	
PTH (pg/ml)	Ca	53+/-33	39+/-21		p<0,01	53+/-33		
	VitD+Ca	48+/-17	35+/-19	p<0,001		50+/-21		
Quadrizepsstärke linkes Bein (Newton)	Ca	217+/-90	224+/-83		p<0,05	213+/-92		p<0,001
	VitD+Ca	211+/-83	236+/-75	p<0,001		229+/-83	p<0,001	
Body Sway Test Schwankung (mm)	Ca	90+/-42	86+/-30			109+/-52	p<0,001	p<0,001
	VitD+Ca	86+/-32	81+/-32			78+/-44	p<0,001	
TUG-Test (s)	Ca	8,5+/-3,9	8,3+/-5,1		p<0,001	8,2+/-4,8		p<0,001
	VitD+Ca	9,0+/-5,9	7,5+/-3,4	p<0,001		7,3+/-3,4	p<0,001	
Fallers	Ca					75 von 120		p<0,001
	VitD+Ca					49 von 122		
Frakturen	Ca					12 von 120		p=0,08
	VitD+Ca					7 von 122		

Es ist zu beachten, dass die erforderliche Proband*innenanzahl am primären Endpunkt – der Sturzhäufigkeit – berechnet wurde.

In der Calcium-Gruppe stürzten signifikant mehr Proband*innen als in der Vitamin D-Calcium-Gruppe (63% vs. 40%). Die durchschnittliche Sturzanzahl betrug in der Calcium-Gruppe 1,41 und in der Vitamin D-Calcium-Gruppe 0,63 ($p < 0,001$). Der Zeitpunkt des ersten Sturzes wurde ebenfalls gemessen. In der Vitamin D-Calcium-Gruppe traten die ersten Stürze deutlich später auf: Nach zwölf Monaten lag der Sturzzeitpunkt 27 Prozent über der Zeit der Vergleichsgruppe ($RR=0,73$) und nach zwanzig Monaten sogar 39 Prozent darüber ($RR=0,61$). Die reduzierte Sturzhäufigkeit in der Vitamin D-Calcium-Gruppe ging mit einer geringeren Anzahl an Frakturen einher, die Reduktion der Frakturhäufigkeit war jedoch statistisch nicht signifikant (siehe Abbildung 8).

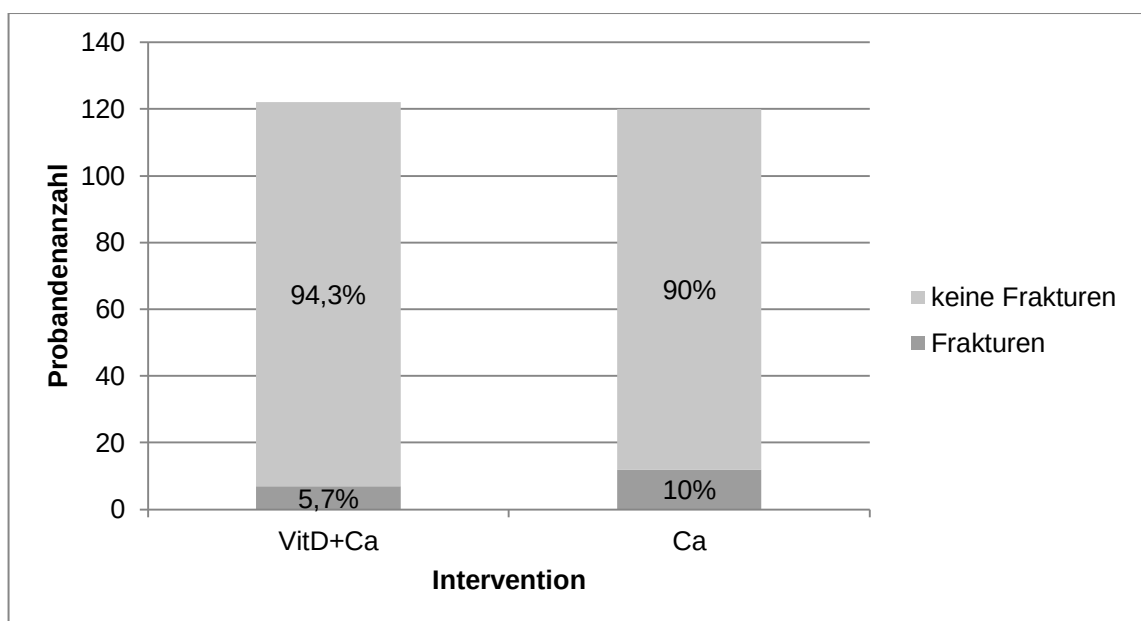


Abbildung 8: Diagramm Studie VI (eigene Darstellung)

Es wurden drei verschiedene Parameter bezüglich des Sturzrisikos gemessen, um den Einfluss darauf von Vitamin D zu untersuchen. Die Quadrizepsstärke war nach der zwölfmonatigen Intervention in der Vitamin D-Calcium-Gruppe signifikant höher als zu Studienbeginn und als in der Calcium-Gruppe. Auch der Timed „Up and Go“-Test (TUG-Test) ergab eine signifikante Zeitersparnis bei der Durchführung der Übung in der Vitamin D-Calcium-Gruppe im Vergleich zum Beginn der Studie und zu der Calcium-Gruppe. Sowohl die Ergebnisse der Messung der Quadrizepsstärke als auch die des TUG-Tests blieben nach der anschließenden achtmonatigen interventionsfreien Untersuchungsphase in der Vitamin D-Calcium-Gruppe statistisch signifikant.

Bei dem Body-Sway-Test konnten nach zwölf Monaten keine Unterschiede zwischen den Gruppen und den Ausgangswerten festgestellt werden. Erst nach zwanzig Monaten

und somit acht Monaten nachdem die jeweilige Intervention ausgesetzt wurde, konnten signifikante Unterschiede gemessen werden: Die Studienteilnehmer*innen der Vitamin D-Calcium-Gruppe konnten ihre Leistung im Vergleich zum Studienbeginn und zur Calcium-Gruppe signifikant verbessern.

In der Vitamin D-Calcium-Gruppe waren die 25-OH-D-Serumwerte nach zwölf Monaten signifikant höher als die Ausgangswerte (+11,6 ng/ml). In der Calcium-Gruppe gab es hinsichtlich der 25-OH-D-Spiegel keine signifikanten Veränderungen. Nach den acht interventionsfreien Monaten sind die 25-OH-D-Werte der Proband*innen, die ausschließlich Calcium erhielten, signifikant unter die Ausgangswerte zu Beginn der Studie gefallen. 25 Prozent der Studienteilnehmer*innen waren Männer, die etwas höhere 25-OH-D-Ausgangswerte bei Beginn der Studie hatten.

Die PTH-Konzentrationen sind bei beiden Gruppen nach der zwölfmonatigen Interventionsphase gesunken und waren nach zwanzig Monaten wieder auf Höhe der Ausgangswerte.

3.1.8 Salovaara et al. 2010

Im „Journal of Bone and Mineral Research“ ist im Jahr 2010 die norwegische Studie von Kari Salovaara et al. erschienen, in der untersucht wurde, ob die Supplementation von Vitamin D und Calcium das Frakturrisiko beeinflusst. Das Ziel war eine mögliche Fraktur-Präventionsstrategie für die Bevölkerungsgruppe der über 65-jährigen Frauen zu evaluieren. An der Studie nahmen Frauen zwischen 65 und 71 Jahren teil. Die Frauen waren Probandinnen einer finnischen bevölkerungsbasierten Kohortenstudie, die von 1989 bis 2004 durchgeführt wurde. Es gab keine Ausschlusskriterien. Die 3.432 Studienteilnehmerinnen wurden in zwei Gruppen geteilt: die Interventionsgruppe erhielt täglich 800 IU Vitamin D und 1 g Calcium, die Vergleichsgruppe erhielt keine Therapie. Die Interventionsdauer betrug 36 Monate. Einmal im Jahr wurden die Probandinnen telefonisch befragt, ob sie Frakturen erlitten haben. Eine Untergruppe von 750 Frauen wurde alle vier Monate nach potenziellen Frakturen befragt und zusätzlich wurden vor Beginn und nach Ende der Intervention die Vitamin D-Serumspiegel bestimmt und die BMD der Lendenwirbel (L2 – L4) und des linken proximalen Femur gemessen.

Es handelt sich um eine offene Studie, was bedeutet, dass die Probandinnen und das Studienpersonal über die jeweilige Therapie informiert waren. Die Ergebnisse dieser Studie werden in der folgenden Tabelle (vgl. Tabelle 11) dargestellt.

Tabelle 11: Ergebnisse Studie VII (221)

Studie VII	Salovaara 2010					
Intervention	VitD+Ca			Control		
Teilnehmer	1.586			1.609		
Frakturen	86			103	HR=0,85	95%-KI: 0,63 – 1,15
Nicht-vertebrale Frakturen	77			89	HR=0,89	95%-KI: 0,65 – 1,22
25-OH-D (ng/ml)	Baseline	36 Monate		Baseline	36 Monate	
	20	30 (+49%)	p<0,001	19,6	22,4 (+14%)	p<0,01

Von den 3.432 randomisierten Probandinnen brachen vor Interventionsbeginn bereits 237 Frauen ab, sodass ein leichtes Ungleichgewicht bezüglich der Gruppengröße entstand. 1.586 Teilnehmerinnen nahmen täglich Vitamin D und Calcium ein, die 1.609 Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe erhielten keine Intervention.

In der Vitamin D-Calcium-Gruppe war die Frakturrate im Vergleich zur Kontrollgruppe um 10,6 Prozent niedriger (siehe Abbildung 9). Jedoch zeigte die Vitamin D- und Calciumtherapie im Vergleich zu keiner Therapie keinen statistisch signifikanten Effekt bezüglich der Reduktion des Frakturrisikos.

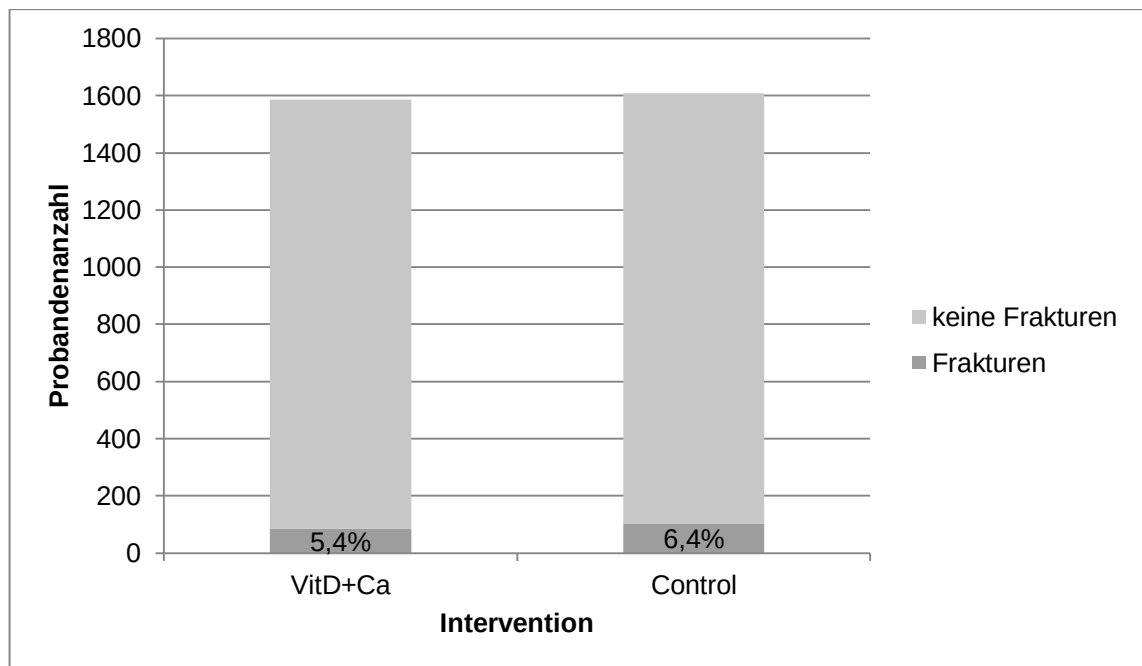


Abbildung 9: Diagramm Studie VII (eigene Darstellung)

Bei einer Untergruppe von 750 Probandinnen, die ebenfalls zufällig den beiden Studiengruppen zugeteilt wurden, erfolgte eine Messung der 25-OH-D-Spiegel vor Interventionsbeginn und nach 36 Monaten. Die Vitamin D-Serumkonzentrationen sind in der Gruppe, die Vitamin D und Calcium einnahm, im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant angestiegen.

In der Behandlungsgruppe brachen 220 Frauen die Intervention ab. Die Gründe dafür waren bei 113 Probandinnen unerwünschte Nebenwirkungen, dazu zählten gastrointestinale Symptome, Übelkeit und Hautreaktionen.

Die durchschnittliche Compliance der Interventionsgruppe lag bei 78 Prozent.

3.2 Zusammenfassung der Ergebnisse des systematischen Literaturreviews

3.2.1 Frakturhäufigkeit

Tabelle 12: Effektmaße & 95%-Konfidenzintervalle

Studien			Effektmaß	95%-KI
Chapuy	1992	Nicht-vertebrale Frakturen	OR=1,4	1,4 – 2,1
		Hüftfrakturen	OR=1,7	1,0 – 2,8
	1994	Nicht-vertebrale Frakturen	OR=0,72	0,60 – 0,84
		Hüftfrakturen	OR=0,73	0,62 – 0,84
Chapuy 2002		Hüftfrakturen	RR=1,69	0,96 – 3
Flicker 2005		Frakturen	OR=0,69	0,40 – 1,18
Grant 2005		Sekundärfrakturen	HR=1,01	0,75 – 1,36
Harwood 2004		Sekundärfrakturen	RR=0,5 („)	0,2 – 1,5
Pfeifer 2008		Frakturen	--	--
Salovaara 2010		Frakturen	HR=0,85	0,63 – 1,15
		Nicht-vertebrale Frakturen	HR=0,89	0,65 – 1,22

(„) – Für die Berechnung wurden zwei unterschiedliche Interventionsgruppen (1. einmalige Injektion, 2. tägliche orale Einnahme) zu einer Gruppe zusammengefasst und mit der Placebogruppe verglichen.

Die Effektmaße (HR, OR, RR) zeigen, dass die Vitamin D-Calciumtherapie in fünf der sieben Studien besser abschneidet als die jeweiligen Interventionen in den Kontrollgruppen (vgl. Tabelle 12). Allerdings waren nur die Ergebnisse der Studie von Chapuy, welche aus zwei Veröffentlichungen (1992 & 1994) besteht, signifikant. Die Vergleichbarkeit der Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Effektmaße erschwert, deshalb wurden für diese Arbeit das Relative Risiko, die Risikoreduktion und die Differenz der Frakturhäufigkeiten zwischen der Kontrollgruppe und der Vitamin D-Calcium-Gruppe für jede einzelne Studie berechnet. Die Werte der Intention-To-Treat-Analyse wurden für diese Berechnungen verwendet (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13: Ergebnisse - Frakturhäufigkeit

Studien		Art der Fraktur	VitD+Ca-Gruppe	Kontrollgruppe	*Differenz	*RR	*Risiko-reduktion
Chapuy	1992	Nicht-vertebrale Frakturen	*11,5%	*15,3%	24,7%	0,75	3,8%-Punkte
		Hüftfrakturen	*5,8%	*7,8%	26,4%	0,74	2%-Punkte
	1994	Nicht-vertebrale Frakturen	*21,7%	*27,4%	20,2%	0,79	5,7%-Punkte
		Hüftfrakturen	*11,7%	*15,8%	26,2%	0,73	4,1%-Punkte
Chapuy 2002		Hüftfrakturen	6,9%	11,1%	37,8%	0,62	4,2%-Punkte
		andere nicht-vertebrale Frakturen	17,8%	17,9%	0,46%	0,99	0,1%-Punkte
Flicker 2005		Frakturen	8%	11%	28,8%	0,71	3%-Punkte
Grant 2005		Sekundärfrakturen	14,1%	14,7%	4,3%	0,96	0,6%-Punkte
Harwood 2004		Sekundärfrakturen	*10,3%	*14,3%	27,6%	0,72	4%-Punkte
Pfeifer 2008		Frakturen	*5,7%	*10%	42,6%	0,57	4,3%-Punkte
Salovaara 2010		Frakturen	*4,9%	*5,8%	15,8%	0,84	0,9%-Punkte
		Nicht-vertebrale Frakturen	*4,5%	*5,1%	12,2%	0,88	0,6%-Punkte

*aus den Originaldaten errechnete Werte zur besseren Vergleichbarkeit der Studien

Es zeigen sich zwischen den Studienergebnissen starke Unterschiede in der Höhe der Frakturreduktion. Ein besonders großer Effekt der Therapie konnte in drei Studien (Chapuy 1992/94, Chapuy 2002, Pfeifer 2008) festgestellt werden, dort war die Frakturhäufigkeit in der Vitamin D-Calcium-Gruppe über dreißig Prozent niedriger als in der Kontrollgruppe.

Die Studienergebnisse bezüglich des Frakturrisikos bei einer Vitamin D-Calciumtherapie variieren stark. Die Einnahme von Vitamin D und Calcium war in den sieben verglichenen Studien mit einer geringeren Frakturhäufigkeit verbunden als in den Vergleichsgruppen, welche die Supplemente nicht einnahmen. Die Differenz der Frakturhäufigkeiten lag zwischen der Kontroll- und Vitamin D-Calcium-Gruppen bei fünf der sieben Studien über 25 Prozent. Das bedeutet, dass in diesen Studien die Proband*innen, die Vitamin D und

Calcium einnahmen ein Viertel weniger Frakturen erlitten als die Proband*innen der Kontrollgruppe. Betrachtet man die Risikoreduktion, lag diese bei den fünf Studien lediglich zwischen 3 und 5,7 Prozentpunkten. Statistisch signifikant war der Unterschied der Frakturhäufigkeit zwischen den Studiengruppen nur in einer Studie (Chapuy 1992/94), so dass sich aus den Ergebnissen lediglich eine Tendenz erkennen lässt, eine eindeutige Aussage bezüglich der Wirkung einer Vitamin D- und Calciumtherapie auf die Frakturhäufigkeit aber nicht möglich ist.

3.2.2 Knochendichte und Knochenstoffwechsel

In drei der sieben Studien (Chapuy 1992/94, Chapuy 2002, Harwood 2004) wurde im Laufe der Vitamin D- und Calciumtherapie die Veränderung der BMD gemessen. In zwei davon konnte ein signifikanter Anstieg der BMD in der Vitamin D-Calcium-Gruppe beobachtet werden, der in der Placebogruppe ausblieb. In der Studie von Harwood et al. ist die BMD der Interventionsgruppe angestiegen und in der Placebogruppe signifikant gesunken und in den anderen beiden Studien ist sie in den Vitamin D-Calcium-Gruppen weniger stark gesunken als in den jeweiligen Kontrollgruppen. In allen drei Studien haben die Studienteilnehmer*innen, die Vitamin D und Calcium einnahmen, bezüglich der BMD besser abgeschnitten als die, die ein Placebo oder keine Therapie erhielten (siehe Abbildung 10).

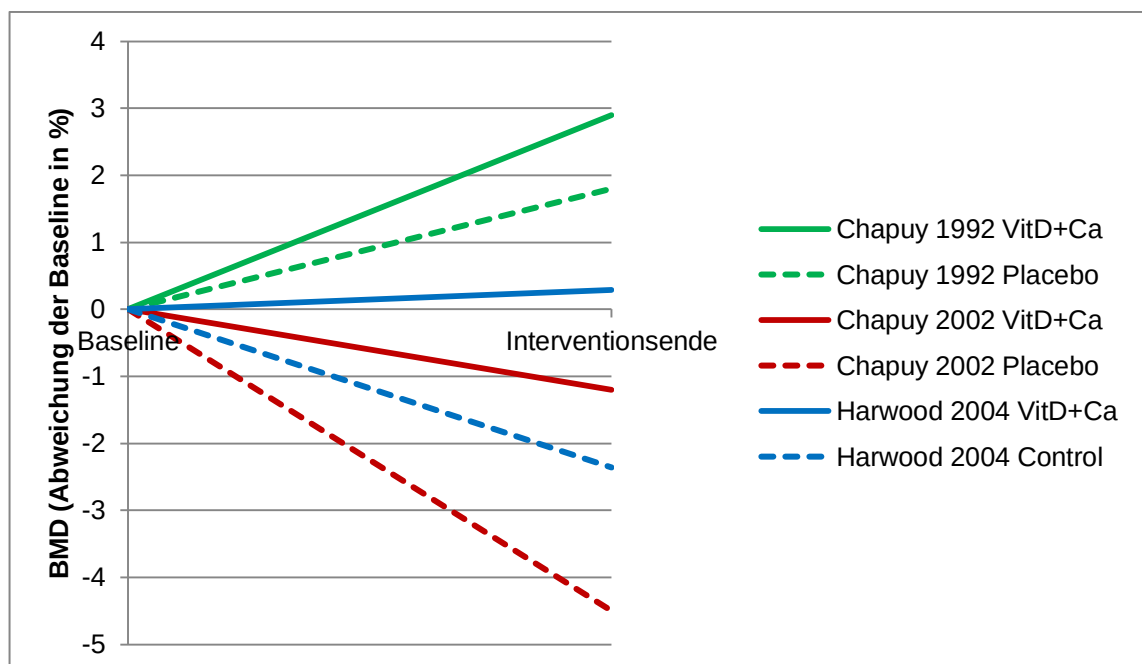


Abbildung 10: Veränderung der BMD im Studiengruppen-Vergleich (eigene Darstellung)

In zwei der drei Studien (Chapuy 1992/94, Chapuy 2002), in denen die BMD gemessen wurde, wurde zusätzlich die AP bestimmt. In beiden Studien ist die AP in der Vitamin D-Calcium-Gruppe gesunken und in der Placebogruppe angestiegen. (vgl. Tabelle 14)

Tabelle 14: AP-Werte vor/nach Intervention

Studie	Parameter	Gruppe	Serumwerte		
			Baseline	Interventionsende	
Chapuy 1992/94	AP	VitD+Ca	69 U/l	67 U/l	p=0,025
		Placebo	72 U/l	89 U/l	
Chapuy 2002	BAP	VitD+Ca	14,71 ng/ml	13,53 ng/ml	p<0,03
		Placebo	17,14 ng/ml	19,84 ng/ml	

3.2.3 Vitamin D und PTH

Die Vitamin D-Serumspiegel wurden in sechs der sieben Studien sowohl zu Beginn als auch im Verlauf der Interventionsdauer gemessen, sodass die Therapieauswirkungen in den verschiedenen Studiengruppen verglichen werden können. (vgl. Tabelle 15)

Tabelle 15: 25-OH-D-Serumwerte vor/nach VitD+Ca-Intervention

Studie	25-OH-D in ng/ml (Mittelwert) der VitD-Ca-Gruppen	
	Baseline	Interventionsende
Chapuy 1992/94	16+/-11	42+/-9
Chapuy 2002	9+/-6,6	~30 – 35
Flicker 2005	keine Angaben	
Grant 2005	15,2	24,8
Harwood 2004	11,6	20
Pfeifer 2008	22+/-7,2	33,6+/-7,2
Salovaara 2010	20	30

In allen sechs Studien sind die Vitamin D-Spiegel in der Vitamin D-Calcium-Gruppe signifikant im Vergleich zu den Ausgangswerten und den Werten der Kontrollgruppe angestiegen. Die Ausgangswerte in den Studien unterscheiden sich stark in ihrer Höhe voneinander, ebenso die Vitamin D-Serumkonzentrationen am Ende der Vitamin D-Calciumtherapie. In der Diskussion wird die Relevanz dieser unterschiedlichen Ergebnisse in Bezug auf die Ergebnisse der Frakturhäufigkeit ausführlich erörtert.

Die PTH-Werte wurden in fünf der sieben Studien bestimmt (vgl. Tabelle 16, siehe Abbildung 11). In fünf von fünf sind sie in den Vitamin D-Calcium-Gruppen gesunken, in vier Studien war der Unterschied zur Kontrollgruppe signifikant. In der Studie mit nicht-signifikantem Unterschied zwischen den Studiengruppen erhielt die Kontrollgruppe kein Placebo sondern ebenfalls Calcium.

Tabelle 16: PTH-Serumwerte vor/nach Intervention

Studie		PTH in pg/ml (Mittelwert)	
		Baseline	Interventionsende
Chapuy 1992/94	VitD+Ca	54	30 ↓
	Placebo	50	56 ↑
Chapuy 2002	VitD+Ca	70,8	Ca. 50 ↓
	Placebo	71,7	Ca. 100 ↑
Grant 2005	VitD+Ca	51,86	33,69 ↓
	Placebo	51,86	45,26 ↓
Harwood 2004	VitD+Ca	48	40 ↓
	Control	49	56 ↑
Pfeifer 2008	VitD+Ca	48	35 ↓
	Ca	53	39 ↓

↓ - im Vergleich zum Ausgangswert gesunken

↑ - im Vergleich zum Ausgangswert angestiegen

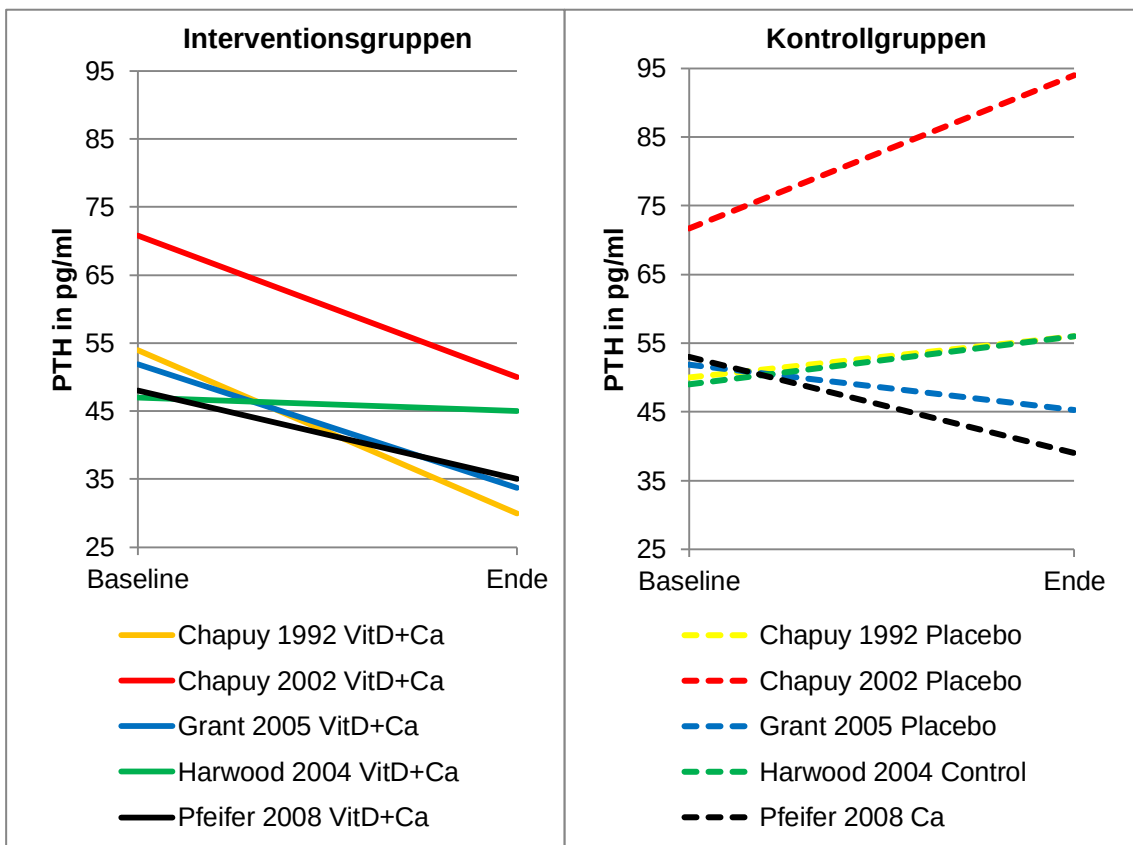


Abbildung 11: PTH-Serumwerte vor/nach Intervention (eigene Darstellung)

3.3 Kritische Bewertung der Studienqualität

3.3.1 Bewertungsschemata

Als Bewertungsschemata zur Beurteilung der Qualität der Methodik von RCTs werden in dieser Arbeit die CONSORT-Checkliste und die Jadad-Skala herangezogen (226, 227). Die CONSORT-Checkliste beinhaltet 25 Abschnitte, die mit dem Wert „1“ bewertet werden, wenn sie bei der jeweiligen Studie zutreffend sind. Wenn die Studien in bestimmten Abschnitten Mängel aufweisen, wird der Wert herabgestuft (228). Die Jadad-Skala besteht aus fünf Fragen, die mit jeweils einem Punkt bewertet werden können. Erreicht eine Studie die vollen fünf Punkte wird sie mit exzellent bewertet, drei oder vier Punkte stehen für eine gute Qualität und weniger als drei Punkte für eine schlechte Qualität (227).

Die Verwendung dieser Prüflisten dient einer objektiveren Beurteilung der ausgewählten Studien. Die Bewertungen der Studien nach bestimmten Kriterien, aus denen sich die Gesamtpunktzahl des jeweiligen Schemas ergibt, befinden sich in Tabellenform im Anhang dieser Arbeit. (CONSORT-Checkliste siehe Anhang 2, Jadad-Skala siehe Anhang 3)

Tabelle 17: Methodikbewertung nach CONSORT und Jadad

Studie	Gesamtpunktzahl CONSORT-Checkliste		Gesamtpunktzahl Jadad-Skala	
I Chapuy 1992/94	18,75	von 25	4	von 5
II Chapuy 2002	19,75		5	
III Flicker 2005	22,75		5	
IV Grant 2005	22,75		5	
V Harwood 2004	19		2	
VI Pfeifer 2008	18,75		3	
VII Salovaara 2010	22		2	

Die Gesamtergebnisse der Methodikbewertung nach CONSORT und Jadad sind in Tabelle 17 dargestellt. Die Methoden, mit denen die Studien erstellt wurden, sind nach der Beurteilung mit der Jadad-Skala als „schlecht“ bis „exzellent“ einzustufen. Für eine exzellente Bewertung einer Studie müssen die Randomisation und Verblindung sachgerecht, die Studie als doppelblind beschrieben und die Ausfälle (Drop-outs) begründet sein. Die Studien von Harwood und Salovaara wurden mit „schlecht“ bewertet, weil es keine Verblindung gab.

Nach der Bewertung mittels der CONSORT-Checkliste erfüllen alle ausgewählten RCTs hohe Standards. Die Prüfliste besteht aus 25 Abschnitten und hinterfragt die Methoden deshalb spezifischer als der Jadad-Score.

Die Qualität einer Studie setzt sich zusammen aus dem Evidenzgrad, der internen Validität und der externen Generalisierbarkeit. Bei den ausgewählten sieben Studien handelt es sich ausschließlich RCTs, welche neben Metaanalysen den höchsten Evidenzgrad aufweisen. (229) RCTs sind der Goldstandard in der klinischen Forschung zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit neuer Therapien. Eine Randomisierung, das bedeutet eine zufällige Zuteilung zu den jeweiligen Behandlungsgruppen, hat eine identische Verteilung potenzieller Störgrößen zum Ziel. Mit Störgrößen sind Eigenschaften der Patient*innen gemeint, die das Ansprechen auf die Therapie beeinflussen können, wie z. B. Alter, Gewicht oder Erkrankungen. Nur wenn die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen gewährleistet ist, kann ein beobachteter Unterschied zwischen verschiedenen Therapien auf den Einfluss der Behandlung zurückgeführt werden. (230) Für die Beurteilung der internen Validität sowie der externen Generalisierbarkeit muss die Methodik jeder einzelnen Studie analysiert werden.

3.3.2 Chapuy et al. 1992/94

Die Hauptfragestellung dieser Studie lautet: Reduziert die Einnahme von Vitamin D und Calcium die Häufigkeit von nicht-vertebralen Frakturen und Frakturen des Schenkelhalses bei älteren Frauen? An dem primären Zielkriterium – der Frakturhäufigkeit – orientiert sich die Fallzahlplanung und wurde schließlich berechnet. Es wurden präzise Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt, um eine klar definierte Studienpopulation zu erhalten. Ausschlusskriterium war die Einnahme von Medikamenten, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen. Aufgrund der Minimierung externer Einflüsse auf den Stoffwechsel des Knochens wurde die Vergleichbarkeit der Probandinnen erhöht. Außerdem waren die Studienteilnehmerinnen homogen bezüglich demografischer Merkmale, wie Geschlecht, Alter und Wohnort.

Die Vergleichbarkeit der beiden Behandlungsgruppen wurde durch eine Vereinheitlichung der Studiendurchführung gewährleistet, indem die Probandinnen in den Pflegeheimen jeden Mittag, unter Aufsicht des medizinischen Personals, die Supplemente einnahmen. Die Kontrolle durch das Pflegepersonal diente der Compliance der Probandinnen. Zur Vergleichbarkeit der Studiengruppen trug ebenfalls die Randomisierung der Studienteilnehmerinnen bei. Die Probandinnen jedes Pflegeheims wurden in Vierergruppen den beiden Studiengruppen zugeteilt. Durch diese gleichmäßige Zuordnung innerhalb jedes Pflegeheims zur Interventions- bzw. Placebogruppe wurde eine bessere

Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen gewährleistet, weil die Lebensumstände und die Betreuungssituation ähnlich waren. Wie die Geheimhaltung der jeweiligen Zuteilungssequenz bis zur Interventionszuordnung gesichert wurde, ist in der Studie nicht angegeben. Informationen darüber wären jedoch sehr wichtig, da die Qualität eines RCTs stark von der Unkenntnis der jeweiligen Zuteilungssequenz abhängt (226). Eine Geheimhaltung dieser bedeutet, dass das Studienpersonal und die Studienteilnehmer*innen bis zum Therapiebeginn kein Vorwissen über die Mechanismen der Geheimhaltung haben dürfen (226). Weiterhin gibt es keine Angaben dazu, wer die Teilnehmerinnen in die Studie aufnahm, wer die Zufallszuteilung durchführte und wer die Teilnehmerinnen den Interventionen zuordnete. Die Dokumentation dieser Schritte wäre allerdings wichtig, damit nachvollzogen werden kann, ob an der Studie beteiligte Personen die Geheimhaltung und zufällige Zuteilung hätten manipulieren können.

Bezüglich der Verblindung fehlen in dieser Studie Informationen darüber, wer über die jeweils zugeordnete Therapie Bescheid wusste und wer nicht. Da es sich um eine placebokontrollierte Studie handelt, waren die Proband*innen verblindet. Allerdings sollte die Verblindung aller Beteiligten, sowohl der Proband*innen als auch des Studienpersonals, bis hin zu den Personen, die die statistische Analyse planen und umsetzen, das Ziel jeder klinischen Studie sein. Durch eine unzureichende Verblindung können die Studienergebnisse aufgrund subjektiver Einflüsse verfälscht werden. (226)

Die statistische Auswertung erfolgte mittels einer modifizierten Intention-to-treat (ITT)-Analyse. Das bedeutet, dass in dieser Studie die Ergebnisse von den Frauen, die während der Studienlaufzeit starben oder nicht zu den Untersuchungen nach sechs, zwölf und achtzehn Monaten erschienen, in der Analyse nicht berücksichtigt wurden. Durch eine solche Modifizierung wird eine Verzerrung der Ergebnisse möglichst klein gehalten (230).

Im Fließtext der Studie werden die Anzahl der randomisierten Probandinnen und die Anzahl derjenigen, die die 18-monatige Therapie beendeten, erwähnt. Allerdings werden die Studienabbrüche und -ausschlüsse nicht genauer in einem Flussdiagramm beschrieben, wie die CONSORT-Gruppe es empfiehlt (231). Ein Flussdiagramm dient der übersichtlichen Darstellung der Studienteilnehmer*innen und –abbrecher*innen sowie der Beschreibung von Gründen eines Ausschlusses oder Abbruchs (226).

3.3.3 Chapuy 2002

Diese Studie hatte zum Ziel, den Einfluss einer kombinierten Vitamin D- und Calciumtherapie auf das Hüftfrakturrisiko, die BMD des Schenkelhalses und die biochemischen Variablen der Calciumhomöostase zu untersuchen.

Die Methoden, dazu zählen das Studiendesign, die geeigneten Proband*innen, die durchgeführten Interventionen und die definierten Endpunkte, werden ausführlich beschrieben, allerdings fehlen die Fallzahlberechnung und die zu erwartende Drop-out-Rate. Die Berechnung dieser Werte wäre entscheidend, um das zu erwartende Ergebnis statistisch gesichert aufdecken zu können und nicht unnötig viele oder zu wenige Proband*innen in die Studie einzuschließen (226).

Ein Flussdiagramm, wie es vom CONSORT Statement empfohlen wird, fehlt in der Publikation (231). Die Anzahl der gesichteten und schlussendlich eingeschlossenen Studienteilnehmer*innen sowie die Abbrüche seitens der Proband*innen und die Ausschlüsse seitens der Versuchsleiter*innen wurden nicht in einem solchen Diagramm dargestellt, allerdings im Fließtext beschrieben.

Die Tabletteneinnahme erfolgte mittags und wurde, um die Compliance sicherzustellen, wie in Studie I, von dem medizinischen Personal kontrolliert. Durch diese Vereinheitlichung der Therapiedurchführung wird die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen neben der Randomisierung gewährleistet. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden klar definiert, sodass neben der Vitamin D- und Calciumtherapie möglichst wenige Faktoren den Knochenstoffwechsel beeinflussten und folglich bessere Rückschlüsse auf die Therapie möglich sind. Die Zuteilung in die Behandlungsgruppen erfolgte nach dem Zufallsprinzip, sodass eine identische Verteilung potenzieller Störgrößen erfolgte.

Bei dieser Studie handelt es sich um eine Doppelblind-Studie. Für die Geheimhaltung der jeweiligen Intervention wurde das Double-Dummy-Verfahren verwendet, um die Verblindung der Studienteilnehmer*innen sowie der Ärzt*innen zu gewährleisten. Bei dem Double-Dummy-Verfahren werden den Proband*innen der unterschiedlichen Studiengruppen immer beide Darreichungsformen verabreicht, wovon eine ein Placebo ist (79). Durch die sachgerechte Verblindung können systematische Fehler verhindert werden und sie trägt zu einer höheren Aussagekraft der Studie bei (230).

Die modifizierte ITT-Analyse beinhaltet die Ergebnisse der Probandinnen, die mindestens eine Behandlungsdosis einnahmen und an mindestens einer Folgeuntersuchung der BMD und Blutwerte teilnahmen. Bei einer ITT-Analyse, die alle Patient*innen umfasst, dass bedeutet auch Studienabbrecher*innen, die keine Behandlung erhielten, wird der Therapieeffekt tendenziell unterschätzt (230).

Finanziert wurde die Studie von der Firma Merck KGaA, einem deutschen Chemie- und Pharmaunternehmen. Das Vitamin D-Calcium-Kombipräparat und das Calcium in Form von Tricalciumphosphat wurden von Merck KGaA bereitgestellt. Die Vitamin D3-Tabletten stammten von einem niederländischen Pharmakonzern namens Duphar Solvay. Um Interessenskonflikte auszuschließen, sollten die finanziellen Träger der Studie nicht am Studiendesign, der Durchführung oder der Auswertung beteiligt sein (226). Ob dies geschehen ist oder anderweitig Einfluss genommen wurde, wird jedoch nicht erläutert.

3.3.4 Flicker 2005

Die Hauptfragestellung der Studie war, ob die Vitamin D2-Einnahme bei älteren Menschen ohne einen Vitamin D-Mangel, das Fraktur- und Sturzrisiko reduziert.

In dieser Studie werden das Studiendesign, die Fallzahlberechnung, die Ein- und Ausschlusskriterien, die Intervention und die definierten Endpunkte genau beschrieben. Die Studienpopulation war bezüglich der demografischen Merkmale homogen und mittels Randomisierung fand eine Zuteilung zu den zwei Behandlungsgruppen statt. Die Randomisierung wird ebenfalls ausführlich beschrieben, sodass die Studie in der CONSORT-Checkliste die volle Punktzahl erhält (siehe Anhang 2). Verblindet waren sowohl die Studienteilnehmer*innen als auch das Studien- und Pflegepersonal, dadurch wurde einer Verfälschung der Ergebnisse dieser Doppelblindstudie durch subjektive Einflüsse entgegengewirkt.

Auch in dieser Studie wurde die Tabletteneinnahme durch das medizinische Personal kontrolliert, wodurch wahrscheinlich eine höhere Compliance gewährleistet werden konnte als ohne eine solche Kontrolle.

In dieser Studie wurden Menschen mit einem Vitamin D-Mangel (<10 ng/ml) ausgeschlossen und von ihren Ärzt*innen dahingehend im Weiteren therapiert. Aus ethischer Sicht ist dieses Vorgehen nachvollziehbar, auch wenn es wissenschaftlich sicherlich interessant gewesen wäre, wenn auch diejenigen mit einem Vitamin D-Mangel in dieser Studie berücksichtigt worden wären. Schließlich sind niedrige Vitamin D-Werte (<18 ng/ml) mit einer erhöhten Gesamtsterblichkeit verbunden (74, 75) und das Fraktur- und Sturzrisiko ist bei Vitamin D-defizitären Patient*innen höher (5, 64), sodass die Vitamin D-Therapie vermutlich deutlichere Effekte zeigen könnte als bei Proband*innen, deren Vitamin D-Spiegel im Normbereich sind. Deshalb wäre – zumindest theoretisch - eine Studie in dieser Subgruppe besonders wichtig, um die optimale Dosis für die bestmöglichen Therapieeffekte zu ermitteln.

Proband*innen mit hohen Vitamin D-Werten ($25\text{-OH-D} > 36$ ng/ml) wurden ebenfalls ausgeschlossen. Vitamin D-Serumspiegel bis 100 ng/ml gelten als absolut sicher (44)

und von einer Vitamin D-Übersorgung wird erst ab 160 ng/ml gesprochen (232), demnach besteht bei dem Ausschluss ab Werten über 36 ng/ml ein großer Puffer bis zu tatsächlich kritisch hohen Werten. Auch in dieser Subgruppe wäre es interessant, die möglichen Auswirkungen einer Vitamin D-Therapie zu untersuchen, insbesondere ob ab einem gewissen Vitamin D-Spiegel ggf. negative Folgen – im Sinne einer Überdosierung – auftreten.

Während der Studienlaufzeit erfolgte ein Präparatwechsel, sodass die Studienteilnehmer*innen anstatt einmal wöchentlich täglich Vitamin D einnahmen. Als Folge der Umstellung nahmen die Proband*innen 3.000 IU Vitamin D weniger pro Woche zu sich, was möglicherweise zu einer verringerten Wirkung geführt haben kann. Leider lässt sich die Dosis-Wirkungs-Beziehung aufgrund des Präparat-Wechsels nicht eindeutig beantworten.

Weshalb in dieser Studie Vitamin D₂ anstatt D₃ verabreicht wurde, wird nicht erläutert. Vitamin D₂ (Ergocalciferol) gilt im Vergleich zu Vitamin D₃ (Cholecalciferol) als weniger wirksam (233, 234).

Der Vitamin D-Status der Proband*innen wurde nur zu Beginn der Studie erhoben, während und nach Ende der jeweiligen Intervention wurden jedoch keine weiteren Kontrollen der Vitamin D-Serumwerte durchgeführt. Dabei hätte eine erneute Blutentnahme am Ende der Studie – mit relativ geringem Aufwand – die Studienergebnisse zusätzlich untermauern müssen.

An der Intervention ist zu kritisieren, dass alle Proband*innen täglich Calcium einnahmen und es lediglich eine Placebogruppe für Vitamin D gab. Dementsprechend ist an den Ergebnissen nicht erkennbar, welche Wirkungen genau auf die Calciumeinnahme zurückzuführen sind. Ideal hierfür wäre es gewesen, eine Vitamin D-Calcium-Gruppe, eine Vitamin D-Placebo-Gruppe, eine Calcium-Placebo-Gruppe und eine Placebogruppe zu untersuchen, um anschließend differenzierte Aussagen über die Wirkung von Calcium auf das Fraktur- und Sturzrisiko treffen zu können. Für eine derartige Studie wären allerdings mehr Proband*innen benötigt worden und auch die Durchführung wäre aufwendiger.

Für die statistische Auswertung wurde eine ITT-Analyse durchgeführt, die alle Proband*innen umfasste und eine modifizierte ITT-Analyse von Studienteilnehmer*innen mit einer Compliance von mindestens fünfzig Prozent. Mittels unterschiedlicher Auswertungen können eventuelle Verzerrungen der Ergebnisse aufgezeigt oder ausgeschlossen werden (230).

3.3.5 Grant 2005

Die Forschungsfrage der Studie lautete: Verringert die Einnahme von Vitamin D und/oder Calcium das Risiko einer sekundären Fraktur?

Die Methodik und Randomisierung werden in dieser Studie ausführlich beschrieben und sachgerecht durchgeführt. Für die Fallzahlbestimmung werden die Abbruchkriterien aufgeführt und eine Fallzahl berechnet. Gegenüber der Intervention waren sowohl die Proband*innen als auch die an der Studiendurchführung beteiligten Personen verblindet.

Die Einteilung der Proband*innen in vier Studiengruppen ist sinnvoll, damit Rückschlüsse auf die Wirkung der einzelnen Präparate sowie der Gabe in Kombination gezogen und mit denen des Placebos verglichen werden können.

Die Studienteilnehmer*innen wurden alle vier Monate mittels eines per Post zugesendeten Fragebogens zu ihrem Befinden, möglichen Komplikationen, Frakturen und der Compliance befragt. Wenn es Unklarheiten über Angaben in den zurückgesendeten Fragebögen gab, wurden die Proband*innen telefonisch vom Studienpersonal kontaktiert. Außerdem wurde bei möglichen Frakturen immer eine zweite Quelle zur Bestätigung herangezogen, wie z. B. Informationen aus den Krankenhäusern oder Arztpraxen, in denen die Studienteilnehmer*innen behandelt wurden oder die Befragung von Angehörigen oder Freunden. Zum Teil wurden auch Informationen der nationalen Datenbank des Vereinigten Königreichs verwendet. In den Fragebögen wurden die Proband*innen rückblickend zu möglichen Stürzen befragt. Deutlich detaillierter wäre das Führen eines Sturztagebuchs durch die Proband*innen selbst, oder eine regelmäßige Befragung der Studienteilnehmer*innen durch das Studienpersonal gewesen.

Die Vitamin D- und PTH-Spiegel wurden nur bei einer Untergruppe von 60 Studienteilnehmer*innen vor Beginn der Intervention und nach 12 Monaten gemessen. Warum diese Messungen lediglich bei diesem Bruchteil der insgesamt 5.292 Proband*innen stattgefunden haben, wird nicht erläutert. Für eine höhere Aussagekraft der Studie wäre es sinnvoll gewesen, wenn die Ergebnisse der ausgewerteten Fragebögen von Blutwerten aller Proband*innen unterstützt worden wären.

Es wurde eine ITT-Analyse durchgeführt und zusätzlich wurden mehrere Subgruppen analysiert, unterteilt nach Compliance, geografischer Lage (Breitengrad), zusätzlicher Calcium- und Vitamin D-Zufuhr. Solch eine gesonderte Auswertung der Ergebnisse von Subgruppen ermöglicht eine spezifische Aussage über die Wirkungsbreite der Therapie zu treffen (230).

3.3.6 Harwood 2004

In dieser Studie wurde ebenfalls untersucht, ob Vitamin D und Calcium einen präventiven Einfluss auf das Auftreten von Sekundärfrakturen haben.

Es ist nicht erkennbar, ob eine Fallzahlberechnung durchgeführt wurde. Die Kalkulation der Fallzahl wäre hier aus wissenschaftlichen und ethischen Gründen erforderlich, um so wenige Proband*innen wie möglich und so viele wie nötig in die Studie einzuschließen, damit statistisch gesicherte Ergebnisse aufgedeckt werden können (228).

Ein- und Ausschlusskriterien wurden präzise definiert, sodass eine homogene Studienpopulation zufällig in vier Studiengruppen unterteilt wurde. Die Probandinnen und das Studienpersonal waren gegenüber der jeweiligen Intervention nicht verblindet und es bestand keine Ähnlichkeit der Interventionen. Es handelt sich demnach um eine offene Studie. Eine Verblindung ist für eine hohe Studienqualität jedoch entscheidend, weil durch Erwartungen und daraus folgendes Verhalten Einfluss auf die Studienergebnisse genommen werden kann (228).

Es wird nicht näher erläutert, weshalb bei der Injektion Ergocalciferol verwendet wurde und die Tabletten Cholecalciferol enthielten. Wie bereits erwähnt, gilt Vitamin D₂ (Ergocalciferol) als weniger wirksam (233), wodurch in dieser Studie die Vergleichbarkeit der verschiedenen Gruppen erschwert ist.

Zu kritisieren ist zudem, dass die Kontrollgruppe kein Placebo erhielt, sondern schlichtweg keine Therapie. Der Vergleich mit einem Placebo ist wichtig, damit der tatsächliche Effekt eines Medikaments festgestellt werden kann (226). Wenn Patient*innen Medikamente einnehmen, kann ein Teil der Wirkung auf eine bestimmte Erwartungshaltung zurückgeführt werden. Zudem kann schon allein die Aufmerksamkeit, die Patient*innen durch medizinisches Personal zuteilwird, eine positive Wirkung begünstigen – der sogenannte Placebo-Effekt. Nur wenn alle Proband*innen einer Studie augenscheinlich die gleiche Therapie erhalten, zum Beispiel in Form von nicht zu unterscheidenden Präparaten, kann eine Verblindung gewährleistet und der tatsächliche Effekt der Therapie festgestellt werden. (235)

Voraussetzung für die Studienteilnahme war das selbstständige Leben in Gemeinschaftseinrichtungen. Die Selbstständigkeit der Probandinnen lässt vermuten, dass sie sich häufiger im Freien aufhalten als nicht selbstständige Personen und deshalb im Vergleich etwas höhere Vitamin D-Spiegel aufweisen (11). Zudem sorgt ein höheres Aktivitätslevel für ein besseres Körpergefühl, in Bezug auf Gleichgewicht, Koordination und Beweglichkeit, sodass diese Personengruppe eine geringere Sturzneigung hat (236).

Vor Therapiebeginn und nach der 12-monatigen Intervention wurden die biochemischen Messwerte (VitD, PTH, Ca) und die BMD bestimmt. Für eine noch detailliertere Verlaufskontrolle wären häufigere Messungen der Werte empfehlenswert, wodurch außerdem hätte beurteilt werden können, ab wann genau bzw. ab welchem Serumspiegel eine bestimmte Wirkung einsetzt.

Die statistische Auswertung enthält keine ITT-Analyse. Die Ergebnisse werden mittels Post-hoc-Test verdeutlicht, dieser gibt an, ob sich Mittelwerte signifikant voneinander unterscheiden.

3.3.7 Pfeifer 2008

Die Hauptfragestellung der Studie war: Hat eine Langzeit-Vitamin D- und Calciumtherapie einen Einfluss auf die Sturzhäufigkeit? Der Einfluss auf die Frakturanzahl wurde in einer Nebenfragestellung ebenfalls untersucht. Die Fallzahlplanung orientierte sich am primären Zielkriterium, der Sturzhäufigkeit. Demzufolge wurde die Proband*innenzahl dieser Studie nicht errechnet, um die Frakturhäufigkeit statistisch signifikant aufzudecken, sondern die Sturzhäufigkeit.

Die Methode und Art der Randomisierung dieser Studie werden ebenfalls nicht genauer beschrieben. Informationen über die Zuordnung, über das Randomisierungsverhältnis und die Stratifikationskriterien werden nicht gegeben. Ein Protokoll zur Anwendung der Randomisierung wird ebenfalls nicht beschrieben. Wer die Randomisierung durchführte und wie die Geheimhaltung der Zuordnung bis zum Studienende erfolgte, ist der Studie auch nicht zu entnehmen.

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie. Es wird allerdings nicht erwähnt, inwiefern die Verblindung sichergestellt wurde, also wie die optische und geschmackliche Ähnlichkeit der Präparate gewährleistet wurde.

Da diese Studie nicht placebokontrolliert durchgeführt wurde, kann ein Placebo-Effekt – eine Wirkung, die allein durch den Glauben der Patient*innen oder auch Ärzt*innen an eine positive oder negative Wirkung, ausgelöst werden kann (235), nicht ausgeschlossen werden.

Ein Einschlusskriterium der Studie war ein Vitamin D-Serumspiegel von 31,2 ng/ml und weniger, was dem Schwellenwert entspricht, ab dem die DGE von einer Unterversorgung ausgeht (34). Somit wurden vermeintlich ausreichend gut mit Vitamin D versorgte Proband*innen ausgeschlossen, wodurch weder Aussagen über den Nutzen einer Vitamin D-Therapie bei dieser Subgruppe noch über die Wirkungsbreite samt Nebenwirkungsprofil getroffen werden können. Bei Menschen mit hohen Vitamin D-Werten

scheint eine Überversorgung allerdings unwahrscheinlich (232), sodass die Grenze des Studienausschlusses recht vorsichtig gesetzt worden zu sein scheint.

Während der Studie führten die Teilnehmer*innen täglich ein Sturztagebuch. Nach der zwölfmonatigen Intervention sowie acht Monate nach Interventionsende erfolgte jeweils ein ärztlicher Kontrolltermin. Die Untersuchungen acht Monate nach Interventionsende scheinen sinnvoll, um feststellen zu können, ob die Therapie auch mittelfristig nach Beendigung der Vitamin D-Gabe noch eine Wirkung zeigt oder ggf. Nebenwirkungen der Vitamin D- und/oder Calciumeinnahme erst im Nachhinein auftreten. Die Führung eines Sturztagebuchs ist effektiv, weil so möglicherweise nahezu alle Stürze dokumentiert und nicht wie bei einer Befragung, die z. B. im Abstand von drei Monaten stattfindet, Stürze vergessen werden.

In dieser Studie wurden die Muskelkraft, die Mobilität und die Standsicherheit der Proband*innen getestet. Die Quadrizepsstärke wurde mittels Dynamometer während der Extension des schwächeren Beines aus einer 90°-Beuge gemessen. Der TUG-Test gab Aufschluss über die Mobilität und das Sturzrisiko, indem die Proband*innen aufgefordert wurden aus einem Stuhl aufzustehen, drei Meter zu gehen, umzudrehen, wieder zurückzugehen und sich erneut hinzusetzen. Die Zeit, welche die Proband*innen für diesen Test benötigten, wurde gestoppt. Die Standsicherheit wurde mittels des Body-Sway-Tests ermittelt, indem die Körperschwankungen der Proband*innen im Stand gemessen wurden.

Mittlerweile ist bekannt, dass Vitamin D auch Einfluss auf die Muskulatur nimmt, im speziellen auf die Muskelkontraktionsfähigkeit und die Muskelkraft (147–154). Hierdurch nimmt die Muskulatur maßgeblich Einfluss auf die Stabilität des Körpers, sodass sie an der Sturzprävention beteiligt ist (236).

Die Publikation beinhaltet kein Flussdiagramm, in dem die Anzahl der gesichteten und schlussendlich eingeschlossenen Studienteilnehmer*innen sowie die Abbrüche seitens der Proband*innen und die Ausschlüsse seitens der Versuchsleiter*innen dargestellt werden, obwohl dies im CONSORT Statement empfohlen wird (228). Auch im Fließtext werden diese Punkte nicht beschrieben.

Bei der statistischen Auswertung umfasste das ITT-Kollektiv alle Proband*innen, die zu Beginn randomisiert wurden. Das bedeutet, dass der Therapieeffekt dieser Analyse tendenziell unterschätzt wird (230). Um das Wirkungsspektrum genauer zu untersuchen, wurden zusätzlich Subgruppenanalysen durchgeführt.

3.3.8 Salovaara 2010

Die Hauptfragestellung dieser offenen Studie lautete: Kann eine tägliche Vitamin D- und Calciumsupplementation eine Fraktur-Präventionsstrategie für die Bevölkerungsgruppe der über 65-jährigen Frauen darstellen? Die berechnete Fallzahl sollte ein 30-prozentiges Absinken der Frakturrate mit einer Power von 90 Prozent aufdecken. Im Vergleich zu den anderen ausgewählten Studien ist die Verringerung der Frakturrate um 30 Prozent recht hoch angesetzt.

Für die Studienteilnahme wurden abgesehen vom Alter und des Wohnorts keine Ein- bzw. Ausschlusskriterien festgelegt, weil diese Studie eine Präventionsstrategie für alle finnischen Frauen über 65 Jahren getestet hat. Folglich umfasste diese bevölkerungsbasierte Kohortenstudie eine heterogene Gruppe bezüglich anderer Merkmale, wie z. B. Gesundheitszustand und Begleitmedikation. Aufgrund dessen war die identische Verteilung potenzieller Störgrößen mittels Randomisierung erschwert. Bei einem großen Anteil von Störgrößen, wie z. B. die Einnahme von Medikamenten, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen, kann der beobachtete Unterschied zwischen den Studieninterventionen eventuell nicht auf den Einfluss der Behandlung zurückgeführt werden.

Da es sich bei dieser RCT um eine offene Studie handelt, waren weder die Probandinnen noch das Studienpersonal verblindet. Durch dieses Design können systematische Fehler auftreten, weil die Interventionsbedingungen der beiden Studiengruppen nicht vergleichbar sind. Mittels einer doppelten Verblindung könnten systemische Fehler vermieden werden (226).

In die systematische Auswertung sind nur die Ergebnisse eines modifizierten ITT-Kollektivs einbezogen worden, sodass der Therapieeffekt möglichst nicht über- bzw. unterschätzt wurde (230).

4 Diskussion

Zu den wahrscheinlich wichtigsten Einflussfaktoren, die einen Knochenschwund bedingen, zählen bei älteren Frauen nach der Menopause die niedrige Calciumzufuhr, die verringerte Calciumabsorption und der Vitamin D-Mangel (237, 238). Eine niedrige Calcium- und Vitamin D-Aufnahme über die Nahrung ist in nicht-skandinavischen, europäischen Ländern aufgrund der landestypischen Ernährung weit verbreitet. In Skandinavien wird durchschnittlich mehr Vitamin D über die Nahrung aufgenommen, weil einige Lebensmittel, z. B. Milch, mit Vitamin D angereichert sind und mehr Vitamin D-reicher Fisch gegessen wird. Der Körper reagiert auf eine negative Calciumbilanz mit einer erhöhten PTH-Sekretion, dem sekundären Hyperparathyreoidismus. Dieser kann zu einem erhöhten Knochenumsatz, Knochenschwund und Hüftfrakturen führen. (25) Die Erkenntnis, dass bis zu 60 Prozent der Patient*innen mit Hüftfrakturen einen Vitamin D-Mangel haben (5), legt nahe, den Einfluss von Vitamin D und Calcium auf das Frakturrisiko zu erforschen.

Es sind bereits zahlreiche Studien vorhanden, in denen dieser Einfluss untersucht wurde, allerdings unterscheiden sich diese stark in der Art der Studie, der Durchführung, den Rahmenbedingungen, den Probanden, den Zielen und demnach auch in den Ergebnissen. In dieser Arbeit wurde mittels spezifischer Auswahlkriterien versucht der Heterogenität entgegenzuwirken und anschließend aus den Ergebnissen vergleichbarer Studien ein Fazit zu ziehen.

4.1 Diskussion der Methodik des Literaturreviews

Es handelt sich bei dieser Arbeit um einen systematischen Literaturreview: die Ergebnisse aller relevanten Studien zu einer bestimmten Fragestellung – in diesem Fall: Reduziert die Vitamin D- und Calciumsubstitution das Frakturrisiko im Alter? – werden zusammengefasst, die Qualität der Studien geprüft und diese analysiert (239).

Das wesentliche Qualitätskriterium einer solchen Arbeit ist eine transparente, nachvollziehbare Literaturrecherche sowie klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studiauswahl (239). Die Literaturrecherche wird graphisch mittels eines Flussdiagramms dargestellt (siehe 2.2 Flussdiagramm). Die verwendeten Schlagwörter für die Suche sowie deren Synonyme wurden im Voraus klar definiert und gewissenhaft ausgewählt, um möglichst alle potenziell themenrelevanten Studien in den Datenbanken zu finden. Für die Literaturrecherche wurden via PubMed die Datenbanken Medline als bekannteste zur Originalstudienrecherche (240) und Cochrane Database Clinical Trials

(CENTRAL) mit der umfassendsten Sammlung von RCTs (241) zur Suche herangezogen. Zusätzlich wurde bei Livivo, dem Suchportal für Lebenswissenschaften, nach Studien gesucht sowie bei Google Scholar nach ergänzender Literatur recherchiert.

In diese Übersichtsarbeit wurden **ausschließlich RCTs** eingeschlossen, da diese hohe Qualitätskriterien erfüllen und so ein hoher wissenschaftlicher Standard bezüglich der verglichenen Studien gewährleistet werden konnte (242). Dieses Studiendesign gilt als „Goldstandard“, es ist das genaueste und beste vorhandene Verfahren zur Erstellung experimenteller Studien (243). „Randomisiert“ bedeutet, dass die Proband*innen zufällig der Interventions- oder Kontrollgruppe zugeordnet werden. Zudem wissen in den ausgewählten Doppelblindstudien weder die Versuchsleiter*innen noch die Studienteilnehmer*innen über die jeweilige Gruppenzugehörigkeit Bescheid, wodurch beeinflussendes Verhalten im weitesten Sinne – sei es bewusst oder unbewusst – vermieden werden soll. (244) In RCTs werden jeweils die Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe ermittelt, allerdings unterliegen die Ergebnisse zufälligen Abweichungen (245). Diese zufälligen Abweichungen sollten in dieser Arbeit mittels einer quantitativen Zusammenfassung von RCTs minimiert werden. Es gilt allerdings zu beachten, dass neben der Quantität auch die Homogenität der Studien die Aussagekraft der Ergebnisse erhöht (245). Schließlich führen strenge Einschlusskriterien auf der einen Seite zwar zu einer Qualitätssteigerung aber auf der anderen Seite auch zu einer geringeren Anzahl an RCTs. Folgende Kriterien mussten für eine homogene Studienauswahl erfüllt werden um in diese systematische Übersichtsarbeit aufgenommen zu werden:

In den Studien musste die Wirkung von **Vitamin D und Calcium** in Kombination untersucht werden. Calcitriol nimmt starken Einfluss auf den Calciumhaushalt und gleichzeitig ist eine ausreichende Calciumzufuhr erforderlich, damit Vitamin D optimal auf die Knochenmineralisation wirken kann (26). Außerdem reguliert Vitamin D die Calciumaufnahme im Darm: Zum einen aktiviert es bestimmte Kanäle in der Darmwand, sodass mehr Calcium aufgenommen werden kann und zum anderen reguliert Vitamin D die Synthese von Calbindin-D, dem Protein, das für den Transport von Calcium durch die Darmwand ins Blut zuständig ist (246, 247). Bei einem Vitamin D-Mangel ist daher die Calciumaufnahme über den Darm stark reduziert (248). Des Weiteren reguliert Vitamin D in der Niere die Wiederaufnahme von Calcium. Dieser Mechanismus bewirkt, dass bei mangelnder Calciumversorgung nicht zu viel Calcium über den Urin ausgeschieden wird (8).

Calcium ist der Hauptbestandteil des Knochens und macht ihn stabil. Deshalb ist es essentiell, dass präventive Therapiemöglichkeiten bezüglich einer Minimierung des Frakturrisikos untersucht werden, so wie beispielsweise der Therapieeinsatz mit Vitamin D

und Calcium in dieser Arbeit. Zudem ist Calcium wichtig für die Funktion der Muskulatur und ebenfalls an der Sturzprävention beteiligt. Durch eine Erhöhung der Calciumionenkonzentration erhöht sich die Zahl der Bindungsstellen an Aktinfilamenten, was eine stärkere Muskelkontraktion ermöglicht. Je höher die Calciumkonzentration, desto mehr Bindungsstellen werden frei und es kann sich bei gleicher Vordehnung ein höheres Kraftpotenzial entwickeln. (25)

Vitamin D nimmt ebenfalls nicht nur auf den Knochenstoffwechsel Einfluss, sondern auch auf die Muskelfunktion (147–154). Die Muskulatur trägt erheblich zur Stabilität des Bewegungsapparats bei, sodass Vitamin D die Stabilität des Skeletts indirekt über die Einflussnahme auf die Muskulatur beeinflusst. Infolgedessen ist es naheliegend, auch die Muskelkraft der Studienteilnehmer*innen zu untersuchen, wie es in der Studie von Flicker et al. gemessen wurde. Die Messung der Quadrizepsstärke ist sinnvoll, weil mittlerweile bekannt ist, dass Vitamin D im speziellen Einfluss auf die Muskelkontraktionsfähigkeit und die Muskelkraft nimmt (147–154). Wie bereits erwähnt, nimmt die Muskulatur maßgeblich Einfluss auf die Stabilität des Körpers, sodass sie an der Sturzprävention beteiligt ist (236).

Dieses Wechselspiel von Vitamin D und Calcium in Bezug auf den Knochenstoffwechsel und die Muskelfunktion legt nahe, in dieser Arbeit die Ergebnisse von Studien zu vergleichen, in denen Vitamin D in Kombination mit Calcium verabreicht wurde. Diesen Ansatz stützen die Ergebnisse einer Metaanalyse von RCTs aus dem Jahr 2007 von Boonen et al.: Nur bei kombinierter Supplementation von Vitamin D und Calcium wird das Hüftfrakturrisiko reduziert und bei der alleinigen Gabe von Vitamin D oder Calcium geschieht dies nicht (203). Cranney et al. kommen in einem Review aus dem Jahr 2007, welcher vom US Department of Health and Human Services (DHHS) in Auftrag gegeben wurde, ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Vitamin D und Calcium in Kombination das Frakturrisiko senken können, allerdings Vitamin D allein keine eindeutigen Effekte zeigt (212). Aus den genannten Gründen werden in dieser systematischen Übersichtsarbeit die beiden den Knochenstoffwechsel beeinflussenden Parameter im Zusammenspiel beurteilt.

Die verabreichten Vitamin D- und Calciummengen sollten nahezu den Empfehlungen der DGE oder der efsa entsprechen - das bedeutet eine Zufuhr von **800 IU Vitamin D** und von **1g Calcium** pro Tag (81, 249). Laut der DGE sind diese Mengen mindestens nötig, um den täglichen Bedarf zu decken (81). Zudem kamen Bischoff-Ferrari und Kollegen in zwei Metaanalysen aus den Jahren 2005 und 2009 zu dem Ergebnis, dass sich das Frakturrisiko erst ab einer Vitamin D-Supplementation von 700 – 800 IU pro Tag und höher reduzieren lässt (204, 250). Die Höhe der Vitamin D-Supplementation und der

Vitamin D-Serumspiegel korreliert mit der Frakturhäufigkeit: Je höher die eingenommene Vitamin D-Menge bzw. der –Serumspiegel desto geringer die Frakturhäufigkeit (250). Laut der Metaanalyse aus dem Jahr 2005 war die Häufigkeit von Frakturen bei Patient*innen über 65 Jahren bei einer Vitamin D-Einnahme von 700 – 800 IU pro Tag am geringsten und bei der Einnahme von 400 IU Vitamin D pro Tag gab es keine positiven Effekte auf das Frakturrisiko im Vergleich zur Placebogruppe (204). Höhere Vitamin D-Tagesdosierungen wurden in den RCTs, die in die Metaanalyse eingeschlossen waren, nicht verabreicht. Aufgrund dessen wurden in diese Arbeit nur Studien eingeschlossen, in denen mindestens 800 IU Vitamin D pro Tag supplementiert wurde. Es wurde ausschließlich nach Studien gesucht, die eine tägliche Supplementation untersuchten. Laut Chel et al. ist die tägliche Einnahme von Vitamin D am effektivsten, gefolgt von einer wöchentlichen, dann monatlichen und zuletzt einer einmaligen Einnahme. Diese Abstufung gilt auch dann, wenn die verabreichte Gesamtdosis gleich ist. (251)

Die **Studiendauer** der RCTs für diese vergleichende Literaturanalyse musste mindestens ein Jahr betragen. Aufgrund der schwankenden UVB-Strahlung während eines Jahres ist es sinnvoll, die Wirkungen einer Vitamin D-Therapie über mindestens 12 Monate zu untersuchen (14).

Das Durchschnittsalter der Proband*innen in den sieben verglichenen Studien lag bei **67 Jahren** oder höher, sodass hinsichtlich der Altersklasse ebenfalls eine gute Vergleichbarkeit gegeben war. Schließlich weisen ältere Menschen besonders häufig einen Vitamin D-Mangel auf, weil die Syntheseleistung der Haut abnimmt und sie sich zudem meist weniger in der Sonne aufhalten als Jüngere (11). Infolgedessen leiden alte Menschen besonders häufig unter den Folgen eines Vitamin D-Mangels und haben ein erhöhtes Frakturrisiko (40, 42, 64). Zudem zieht das erhöhte Frakturrisiko in dieser Altersklasse gehäuft Folgen wie Sekundärfrakturen und Immobilität nach sich (3). Schenkelhalsfrakturen sind in dieser Altersklasse besonders weit verbreitet: Die Inzidenz liegt in Deutschland bei den über 65-Jährigen bei 600 bis 900 pro 100.000 Einwohner pro Jahr (252). Die Folgen einer solchen Fraktur im Alter können weitreichend sein, von Pflegebedürftigkeit über eine erhöhte Sterblichkeit bis hin zu schweren, seelischen Folgen (253, 254). Neben diesen den Patient betreffenden bestehen auch volkswirtschaftliche Auswirkungen. Die direkten Kosten einer Schenkelhalsfraktur belaufen sich auf ca. 20.000 Euro pro Patient, das entsprechen ca. 2,5 Milliarden Euro pro Jahr (194). Demzufolge würden von einer erfolgreichen, präventiven Vitamin D- und Calciumtherapie sowohl die Patient*innen selbst als auch das Gesundheitssystem profitieren. Aus den genannten Gründen scheint es besonders interessant, die Auswirkungen einer Vitamin D- und Calciumsubstitution in der Altersklasse der über 65-Jährigen zu untersuchen.

Es muss beachtet werden, dass bei der Literaturrecherche nicht alle existierenden RCTs zu einer Intervention gefunden werden können. In dieser Arbeit wurden z. B. nur RCTs auf **Englisch** berücksichtigt. Ein weiterer Grund ist, dass nicht alle Studien veröffentlicht werden und zwar insbesondere diejenigen, in denen keine Wirkung der Therapie gezeigt werden konnte. Die Verzerrung wird „Publication Bias“ genannt und kann dazu führen, dass die Wirkungen der untersuchten Therapie überschätzt werden. (245)

4.2 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

Frakturhäufigkeit

In dieser systematischen Übersichtsarbeit von sieben RCTs mit Proband*innen über 65 Jahren wurde eine frakturpräventive Wirkung von Vitamin D und Calcium festgestellt. In allen RCTs erlitten die Proband*innen der Vitamin D-Calcium-Gruppen weniger Frakturen als die der Kontrollgruppen. Allerdings waren die Ergebnisse bezüglich der Fraktur-reduktion nur in einer der sieben Studien statistisch signifikant. Die Therapieeffekte waren nicht deutlich genug, um von diesen Ergebnissen auf eine allgemeine frakturpräventive Therapie schließen zu können. Andere Reviews und Metaanalysen kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Bischoff-Ferrari et al. verglichen 2009 neun RCTs von Proband*innen über 65 Jahren miteinander: in allen neun Studien traten in den Vitamin D-Gruppen weniger Frakturen im Vergleich zu den Kontrollgruppen auf, allerdings waren die Ergebnisse bezüglich der nicht-vertebralen Frakturen nur in vier der neun Studien signifikant. Der errechnete Gesamteffekt war jedoch signifikant (pooled RR: 0,86; 95%-CI: 0,77 – 0,96). (255) Die Metaanalyse von Boonen et al. ergab ebenfalls, dass Vitamin D und Calcium in Kombination das Frakturrisiko bei Frauen und Männern über 50 Jahren signifikant senken (pooled RR: 0,82; 95%-CI: 0,71 – 0,94) (203). Hingegen waren die Ergebnisse einer Metaanalyse von Zhao et al. aus dem Jahr 2017, die über 50-jährige Proband*innen einschloss, in keiner der 13 RCTs signifikant, die eine Vitamin D-Calciumsupplementation mit einem Placebo oder keiner Therapie bezüglich der Fraktur-reduktion verglichen (214). Der Hauptunterschied der genannten Metaanalysen zu dieser Arbeit bestand darin, dass für den Vergleich auch Studien herangezogen wurden, die deutlich geringe Vitamin D-Tagesdosen als 800 IU testeten. Die Ergebnisse zeigten jedoch, dass die tägliche Vitamin D-Einnahme mindestens 700 IU betragen musste, um einen frakturpräventiven Effekt zu haben. (203, 255) Tang et al. kamen 2007 zu ähnlichen Ergebnissen, deren Metaanalyse ergab, dass bei einer täglichen Zufuhr ab 800 IU Vitamin D und ab 1,2 g Calcium der Therapieeffekt bezüglich der Reduktion des Frakturrisikos und des Knochenabbaus deutlicher war als mit geringeren Tagesdosierungen (256).

Dosierung

Eine weitere Erklärung für den geringen Therapieeffekt kann die eingenommene Calcium- bzw. Vitamin D-Menge an sich sein. Die verabreichte Calciummenge lag in den eingeschlossenen Studien zwischen 0,6 und 1,2 g pro Tag. In vier der Studien nahmen die Proband*innen, wie auch von der DGE empfohlen, 1 g Calcium pro Tag ein (81). In zwei Studien bekamen die Teilnehmer*innen 1,2 g Calcium pro Tag verabreicht. Diese Menge entspricht den Empfehlungen des IOM für Frauen ab 51 Jahren und Männern ab 71 Jahren (35) und passt demnach zu dem Alter der Proband*innen in den Studien. In der Studie von Flicker et al. nahmen die Teilnehmer*innen nur 0,6 g Calcium pro Tag zu sich. Begründet wird die hier gewählte Calciummenge damit, dass Menschen in der Altersklasse der Proband*innen über die Nahrung maximal 0,5g Calcium aufnehmen, so dass eine zusätzliche Einnahme von 0,6 g ausreicht, um die empfohlene Tagesmenge von 1 g Calcium zu erreichen (257). Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass die Calciumaufnahme über die Nahrung in der Altersklasse maximal 0,5 g beträgt und Proband*innen mit einer Zufuhr von weniger als 0,4 g in der Studie die empfohlene Tagesdosis nicht erreichen und so nicht ausreichend mit Calcium versorgt sind. Folglich ist es möglich, dass nicht genügend Calcium für den stetigen Knochenumbau und eine gute Muskelfunktion vorhanden war, sodass ein potenzieller Calciummangel möglicherweise Einfluss auf die Sturz- und Frakturereignisse genommen haben könnte.

Die verabreichte Vitamin D-Menge entspricht in allen Studien den aktuellen Empfehlungen der DGE und efsa (17, 249), allerdings sind sich Wissenschaftler*innen über die optimale Dosierung uneinig. Die Vitamin D-Zufuhr scheint optimal zu sein, wenn der PTH-Spiegel maximal unterdrückt wird und dafür seien laut weltweit führenden Vitamin D-Forscher*innen, darunter Holick, Bischoff-Ferrari, Hanley und Heaney, mindestens 1.000 IU Vitamin D pro Tag nötig (11). Laut einer Studie von Vieth und Kolleg*innen werden sogar 4.000 IU Vitamin D pro Tag benötigt (258). Insbesondere für Menschen mit Vitamin D-Mangel, ein Großteil der Proband*innen wies einen solchen Mangel auf, werden von Wissenschaftler*innen höhere Vitamin D-Dosierungen von mindestens 1.500 IU/d empfohlen, um suffiziente Werte von 30 ng/ml zu erreichen (11, 259). Laut Cashman et al. ist bei Menschen ab 65 Jahren eine tägliche Zufuhr von circa 1.700 IU Vitamin D zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Versorgung notwendig (76). Um einen Vitamin D-Mangel grundlegend zu beheben, empfiehlt die amerikanische Fachgesellschaft für Endokrinologie eine achtwöchige Einnahme von 6.000 IU/d und weist darauf hin, dass sogar bis zu 10.000 IU/d Vitamin D erforderlich sein können (11). Deshalb

scheint es möglich, dass die eingenommenen Vitamin D-Mengen nicht ausreichend waren, um die Frakturhäufigkeit in allen Studien signifikant zu senken. Bischoff-Ferrari et al. kommen in der Metaanalyse von 2005 ebenfalls zu dem Schluss, dass für eine optimale Frakturprävention vermutlich Vitamin D-Dosen über 800 IU/d erforderlich sind (204). Eine andere Metaanalyse untermauert die Hypothese mit dem Ergebnis, dass erst bei einer täglichen Einnahme von mindestens 800 IU Vitamin D und mindestens 1,2 g Calcium der Einfluss auf die Frakturhäufigkeit deutlich wird (256).

Mindest-25-OH-D-Serumspiegel

In keiner der sieben eingeschlossenen Studien wurde eine Subgruppenanalyse derjenigen vorgenommen, die besonders hohe Vitamin D-Spiegel aufwiesen. Eine solche Analyse hätte die Hypothese untermauern können, dass erst ab einem bestimmten Mindest-Vitamin D-Serumspiegel die Frakturhäufigkeit reduziert werden kann und dafür individuell angepasste Dosierungen erforderlich sind. Mehrere Metaanalysen (Bischoff-Ferrari 2005 & 2009, Boonen 2007) ergaben, dass die Frakturhäufigkeit mit steigendem Vitamin D-Spiegel sinkt, Untergrenzen für erforderliche Vitamin D-Spiegel werden jedoch nicht angegeben (203, 204, 250). Eine besonders effektive Frakturprävention wurde bei Studien festgestellt, in denen die Proband*innen vergleichsweise hohe Vitamin D-Ausgangswerte aufwiesen und infolgedessen mittels der Vitamin D-Supplementation von 700 bzw. 800 IU höhere Serumspiegel (>40 ng/ml) erreichen konnten (222, 260). Cranney et al. kamen in einem Review zu dem Ergebnis, dass ab Serumwerten von mindestens 30 ng/ml eine frakturpräventive Wirkung einsetzt (212). Dieser Schwellenwert wird auch von anderen führenden Vitamin D-Wissenschaftler*innen als Mindest-Vitamin D-Serumkonzentration für eine Fraktur- und Sturzprävention empfohlen (11, 261, 262). Bei einer in Deutschland durchgeführten klinischen Studie von Priemel et al. wurden mittel Biopsie Beckenknochen auf Mineralisationsstörungen untersucht, bei Vitamin D-Serumkonzentrationen ab 30 ng/ml wurden keine krankhaften Veränderungen festgestellt (263). Es kristallisiert sich heraus, dass Vitamin D-Serumspiegel von mindestens 30 ng/ml für stabile Knochen erforderlich sind. Interessant ist das Ergebnis einer Studie von Bischoff-Ferrari et al. aus dem Jahr 2004: demnach besteht eine lineare Korrelation zwischen dem 25-OH-D-Spiegel und der BMD. Die BMD ist bei den Proband*innen mit 25-OH-D-Spiegeln über 37,6 ng/ml weiter angestiegen, ohne eine Plateaubildung. (264) Diese Erkenntnis lässt vermuten, dass ebenfalls eine lineare Korrelation zwischen dem 25-OH-D-Spiegel und der Frakturrate bestehen könnte. Die bisherige Studienlage ist jedoch nicht ausreichend, um diese Vermutung zu bestätigen. Aufgrund der zurückhalten- den Empfehlungen zur Vitamin D-Substitution der nationalen Institutionen, gibt es kaum

Studien, in denen höhere Vitamin D-Dosierungen klinisch getestet werden. Die Durchführung solcher Studien wäre wünschenswert, um den maximal möglichen Nutzen von Vitamin D evaluieren zu können.

Eine Forschungsgruppe der ETH Zürich hat im Jahr 2015 eine Studie veröffentlicht, in der mittels einer empfindlichen Beschleuniger-Massenspektrometrie die Calciumaufnahme und -abgabe der Knochen gemessen und in Bezug zu den Vitamin D-Serumspiegeln der Probandinnen gesetzt wurde. Die Wissenschaftler*innen kamen zu dem Ergebnis, dass bei Vitamin D-Konzentrationen von ~37 ng/ml im Blut der Knochenabbau bei Frauen in den Wechseljahren um achtzig Prozent reduziert werden kann. Um eine Reduktion von neunzig Prozent zu erreichen sind Vitamin D-Serumspiegel von ~47 ng/ml erforderlich. (265)

In den Studien dieser systematischen Übersichtsarbeit waren die durchschnittlichen Vitamin D-Konzentrationen im Serum der Proband*innen, die Vitamin D und Calcium einnahmen, am Ende der Interventionen wie folgt (vgl. Tabelle 18):

Tabelle 18: 25-OH-D-Serumwerte und Frakturreduktion nach VitD+Ca-Interventionen

Studie	25-OH-D in ng/ml (Mittelwert) nach VitD+Ca-Intervention	Frakturreduktion im Vergleich zur Kontrollgruppe
Chapuy 1992/94	42+/-9	32%
Chapuy 2002	~30 – 35	37,8%
Flicker 2005	keine Angabe	27,3%
Grant 2005	24,8	4,1%
Harwood 2004	20	22,4%
Pfeifer 2008	33,6+/-7,2	43%
Salovaara 2010	30	15,6%

In den drei Studien mit den durchschnittlich höchsten Vitamin D-Serumspiegeln (Chapuy 1992/94, Chapuy 2002, Pfeifer 2008) war der Rückgang der Frakturhäufigkeit am stärksten. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Erkenntnissen führender Vitamin D-Wissenschaftler*innen, dass Vitamin D-Spiegel ab ca. 30 ng/ml frakturpräventiv wirken (11, 212, 261, 262). Aus Metaanalysen von Bischoff-Ferrari und Kollegen geht hervor, dass es bei Vitamin D-Serumkonzentrationen unter 30 ng/ml zu keiner Frakturreduktion kommt (204, 255). Diese Erkenntnis kann eine Erklärung für die nicht signifikanten Ergebnisse der Studien dieses Literaturreviews bieten.

Der aktuelle Forschungsstand legt nahe, dass die Vitamin D-Serumspiegel für die Frakturprävention entscheidend sind und nicht eine standardisierte Vitamin D-Therapie. Die

Vitamin D-Substitution muss individuell an den vorherrschenden Serumspegel der einzelnen Patient*innen angepasst werden, um den Knochenabbau im Alter zu reduzieren. Laut Heaney gilt die Faustregel, dass 100 IU Vitamin D pro Tag den Serumspegel um 0,7 ng/ml anheben (266, 267). Daraus ist abzuleiten, dass die Vitamin D-Ausgangswerte in einigen Studien dieser Übersichtsarbeit zu niedrig waren, um mit der Einnahme von 800 IU pro Tag den potenziell frakturpräventiven Schwellenwert von 30 ng/ml zu erreichen.

Vitamin D2 versus Vitamin D3

In der Studie von Harwood et al. wurde einer Studiengruppe Vitamin D2 und einer anderen Gruppe Vitamin D3 verabreicht, in der Studie von Flicker et al. wurde ausschließlich Vitamin D2 verwendet. Es ist wichtig die Unterschiede zwischen diesen beiden Formen zu kennen, um die Ergebnisse der Studien besser einordnen zu können. Vitamin D2 (Ergocalciferol) ist pflanzlicher Herkunft und deshalb für Veganer*innen und Vegetarier*innen geeignet, allerdings gilt es als deutlich weniger wirksam (233, 234). Vitamin D3 (Cholecalciferol) erhöht die Vitamin D-Serumspegel doppelt so potent wie Vitamin D2 (234). Cholecalciferol wird hauptsächlich aus tierischen Fetten gewonnen, kann aber auch aus Flechten extrahiert werden und somit vegan sein. Es besitzt eine höhere Affinität zu den Vitamin D-Transportmolekülen, hat eine längere Halbwertszeit und die Enzyme, die für die Umwandlung in aktives Vitamin D zuständig sind, haben ebenfalls eine höhere Bindungsfähigkeit an Cholecalciferol (268–271). Die Erkenntnisse der besseren Wirksamkeit von Vitamin D3 im Vergleich zu Vitamin D2 sprechen eindeutig für die Verwendung von Vitamin D3 als Nahrungsergänzungsmittel.

Möglicherweise sind die vergleichsweise niedrigen Vitamin D-Serumspegel in der Studie von Harwood und die nicht signifikante Frakturreduktion bei Harwood und Flicker nach der Vitamin D-Calciumtherapie mit der geringeren Wirksamkeit von Vitamin D2 zu erklären.

Grad der Selbstständigkeit

Aufgrund des ähnlichen Alters der Proband*innen in den verschiedenen Studien sind die Studienergebnisse gut miteinander zu vergleichen. Allerdings ist zu beachten, dass sich der Gesundheitszustand und die Fitness des Einzelnen im Alter individuell teils sehr stark unterscheiden können und so auch das Frakturrisiko stark variiert. In einigen der sieben Studien wurden Menschen, die im Betreuten Wohnen lebten, untersucht, für andere wurden hingegen noch komplett selbstständig lebende Proband*innen herangezogen.

gen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Frakturhäufigkeit bei den betreut lebenden Proband*innen durch die Vitamin D- und Calciumtherapie um mindestens 24 Prozent und maximal 43 Prozent reduziert werden konnte (Chapuy 1992/94, Chapuy 2002, Flicker 2005, Pfeifer 2008). Bei den Studien, in denen ausschließlich selbstständig lebende Proband*innen untersucht wurden, sind die Ergebnisse weniger eindeutig: die Frakturhäufigkeit in den Vitamin D-Calcium-Gruppen war lediglich zwischen vier und 22 Prozent geringer als in den Kontrollgruppen (Grant 2005, Harwood 2004, Salovaara 2010). Daher liegt die Vermutung nahe, dass die unterschiedlichen Ergebnisse der Vitamin D-Versorgung in den beiden Gruppen auf die unterschiedlichen Lebensumstände, insbesondere auf einen vermehrten Aufenthalt der noch selbstständigen Proband*innen im Freien, zurückzuführen sind. Um eindeutige Rückschlüsse von den Lebensumständen auf die Frakturhäufigkeit ziehen zu können, ist eine separate Auswertung von Studien mit Bewohner*innen aus Pflegeheimen und selbstständig lebenden Personen gleichen Alters erforderlich. Zum Zeitpunkt der Literaturrecherche zu dieser Arbeit waren nicht ausreichend viele RCTs veröffentlicht, um eine solche Analyse mit den in dieser Arbeit gewählten Auswahlkriterien durchzuführen. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2007 kommen die Wissenschaftler*innen zu dem Ergebnis, dass Menschen in Pflegeheimen stärker von einer Vitamin D-Calciumtherapie bezüglich der Frakturhäufigkeit profitieren als selbstständig Lebende (256).

In sechs der sieben verglichenen Studien bestanden die Proband*innen aus Risikopatient*innen, weil sie auf Hilfe angewiesen waren und in Pflegeheimen lebten bzw. im Voraus bereits Frakturen erlitten hatten. Die Studienergebnisse verdeutlichen, dass in dieser Subgruppe Frakturen häufiger auftreten als im Bevölkerungsdurchschnitt dieser Altersklasse (vgl. Salovaara 2010). Demzufolge würde diese Subgruppe besonders von einer frakturpräventiven Therapie profitieren. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass in dieser Risikogruppe mehr Frakturen durch die Vitamin D- und Calciumeinnahme verhindert werden können als beim Bevölkerungsdurchschnitt. Um diese Hypothese zu untermauern, müssen jedoch mehr bevölkerungsbasierte Studien zum Einfluss von Vitamin D und Calcium auf das Frakturrisiko durchgeführt werden. Bisher ist die Datenlage nicht ausreichend, um diese Aussage hinreichend beweisen zu können.

Zudem deuten die Ergebnisse dieser systematischen Übersichtsarbeit darauf hin, dass der Grad der Selbstständigkeit in umgekehrtem Zusammenhang zur Compliance steht. Ein zu beachtender Aspekt für die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien von betreuten oder selbstständigen Proband*innen könnte sein, dass die Tabletteneinnahme in den Pflegeheimen vom betreuenden Personal kontrolliert wurde und die Compliance der Pa-

tient*innen dort folglich höher war als ohne eine derartige Kontrolle. Die Studienergebnisse der Bewohner*innen in den Pflegeheimen waren eindeutiger, hier unterschied sich die Frakturhäufigkeit der Interventionsgruppe stärker von der Kontrollgruppe (52, 205, 217, 218, 220). Zu dem gleichen Ergebnis kommt eine Metaanalyse von sechs RCTs mit teilweise geringeren Vitamin D-Tagesdosen (203).

Geographische Lage

Die Studien wurden in Finnland, Großbritannien, Deutschland/Österreich, Frankreich und Australien durchgeführt. Aufgrund der unterschiedlichen geographischen Lage unterscheidet sich die Sonneneinstrahlung in den genannten Ländern im Jahresverlauf, dementsprechend variieren auch die Voraussetzungen um Vitamin D über die Haut zu bilden. Australien liegt zwischen 10° und 44° südlicher Breite und demnach deutlich näher am Äquator als Frankreich (zwischen 42° und 51° nördlicher Breite) und die übrigen Länder, in denen die Studien stattfanden. Demzufolge kann in Australien über einen deutlich längeren Zeitraum des Jahres (9 – 12 Monate) Vitamin D mittels UVB-Strahlung synthetisiert werden als in den anderen Studienländern. Dagegen ist in Finnland (60° - 70° n. B.) die dermale Vitamin D-Bildung maximal von April bis August (5 Monate) möglich (272). Dieser externe Einflussfaktor muss bei der Interpretation der Studienergebnisse beachtet werden. Die Ergebnisse der australischen Studie (Flicker 2005) waren bezüglich der Reduktion der Stürze signifikant, jedoch nicht in Bezug auf die Frakturhäufigkeit. Möglicherweise war der Unterschied zwischen den Studiengruppen nicht deutlich genug, um signifikante Ergebnisse zu erzielen, weil die Proband*innen der Kontrollgruppe ihren Vitamin D-Spiegel über die endogene Synthese der Haut ausreichend aufrechterhalten konnten. Außerdem ist zu beachten, dass stark unterversorgte Menschen (VitD <10 ng/ml) von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden, die aber von einer Therapie wahrscheinlich in stärkerem Maße profitiert hätten. Trotz der ganzjährig möglichen Vitamin D-Synthese über die Haut kann aufgrund synthesebeeinträchtigender Faktoren, wie z. B. hohes Alter, wenig Aufenthalt im Freien oder lange Kleidung auch in Australien ein Vitamin D-Mangel entstehen. Die Studien mit signifikanten Ergebnissen (Chapuy 1992/94, Pfeifer 2008) wurden in Frankreich und Deutschland/Österreich durchgeführt, in Ländern mit einer geringeren UVB-Strahlung im Jahresverlauf als in Australien.

Nahrungsmittelanreicherung

Ein weiterer zu beachtender Einflussfaktor ist die Nahrungsmittelanreicherung mit Vitamin D. In Finnland werden seit 2003 Milchprodukte und Margarine systematisch mit Vitamin D angereichert. Mit dieser Maßnahme kann seither laut einer finnischen Studie von 2017 dem Vitamin D-Mangel in der Bevölkerung erfolgreich entgegengewirkt werden (273). Die finnische Studie (Salovaara 2010) dieses Literaturreviews kommt zu keinem signifikanten Ergebnis bezüglich der Frakturreduktion. Eventuell wurde das Frakturrisiko bereits durch die Vitamin D-Anreicherung der Nahrungsmittel reduziert und deshalb konnten mittels der Studie keine signifikanten Veränderungen mit einer zusätzlichen Vitamin D-Substitution festgestellt werden.

Nebenwirkungen

In keiner der Studien dieses Reviews kam es zu starken Nebenwirkungen, die mit hoher Sicherheit auf die Vitamin D-Einnahme zurückzuführen waren. Die hohe therapeutische Breite bedingt, dass Intoxikationen sehr selten sind und erst ab einer regelmäßigen täglichen Zufuhr jenseits der 40.000 IU aufzutreten scheinen (274). Insofern stellt Vitamin D bezüglich der Sicherheit der Anwendung eine risikoarme Therapie zur Reduktion von Frakturen dar.

Sponsoren und Autoren

Die Informationen über die Finanzierung, mögliche Einflussnahmen und Interessenskonflikte sind wichtig, um die Studienergebnisse einordnen zu können.

In keiner der sieben Studien hatten die Sponsor*innen Einfluss auf das Studiendesign, die Durchführung und die Auswertung der Ergebnisse. Auch die Autor*innen gaben an keine persönlichen oder finanziellen Interessenkonflikte zu haben, sodass sie vermutlich keinen Grund hatten, die Ergebnisse der jeweiligen Studie zu manipulieren.

4.3 Limitationen der Studien

Aktualität

Die sieben Studien, die die Auswahlkriterien dieser Übersichtsarbeit zum Zeitpunkt der Literaturrecherche erfüllten, wurden zwischen 1992 und 2010 veröffentlicht. Es wären aktuellere Studien für den Einschluss in diesen Literaturreview wünschenswert gewesen, jedoch wurden in den letzten Jahren keine dem Thema entsprechenden RCTs veröffentlicht.

Cofaktoren

Ein Grund für das nicht eindeutige Ergebnis dieser systematischen Übersichtsarbeit bezüglich des Einflusses von Vitamin D und Calcium auf das Frakturrisiko bei über 65-Jährigen könnte darin liegen, dass die Cofaktoren keine Beachtung fanden, die Vitamin D benötigt, um seine Wirkung vollständig entfalten zu können (siehe 1.3 Cofaktoren von Vitamin D und Calcium). Eventuell sind einige der nicht signifikanten Ergebnisse der Reduktion der Frakturhäufigkeit trotz ausreichender Vitamin D-Zufuhr mit einem Mangel an Cofaktoren zu erklären. Das synergistische Zusammenspiel von Vitamin D und K in Bezug auf die knöcherne und kardiovaskuläre Gesundheit wurde in den letzten Jahren immer häufiger untersucht (275). RCTs an postmenopausalen Frauen haben gezeigt, dass Vitamin D und Vitamin K in Kombination zu einer Erhöhung der BMD führen, jedoch nicht bei alleiniger Gabe (276, 277). Weitere Interventionsstudien deuten darauf hin, dass eine Vitamin D- und Calciumsupplementation in Verbindung mit der Einnahme von Vitamin K in Bezug auf die Verringerung des Knochenschwunds besonders effektiv ist (278, 279). Laut einem RCT von Cheung et al. von 2008 ist das Frakturrisiko bei postmenopausalen Frauen mit Osteopenie, einer Vorstufe der Osteoporose, bei einer kombinierten Einnahme von Vitamin D, Calcium und Vitamin K geringer, als bei einer Vitamin D- und Calciumsubstitution ohne Vitamin K (280). Mittlerweile werden in Apotheken zahlreiche Kombinationspräparate angeboten, die Vitamin D3, Calcium und Vitamin K2 enthalten.

In den in dieser Arbeit verglichenen Studien nahmen die Proband*innen vermutlich kein Vitamin K2 ein bzw. war es nicht Teil der offiziellen Substitution. In keiner der verglichenen Studien findet sich ein Hinweis auf Vitamin K2. Dementsprechend wäre es möglich, dass aufgrund einer unzureichenden Vitamin K2-Versorgung Calcium mittels Osteocalcin nicht ausreichend in den Knochen eingebaut werden konnte und somit die Ergebnisse nicht den tatsächlich möglichen Einfluss von Vitamin D und Calcium auf das Frakturrisiko wiedergeben.

Die Werte weiterer Cofaktoren von Vitamin D wie Magnesium, Zink und Vitamin A wurden in den Studien ebenfalls nicht erhoben, eine Substitution genannter Cofaktoren wurde nicht durchgeführt, obwohl diese für die Wirkung von Vitamin D essentiell sind – sei es bei der Umwandlung in aktives Calcitriol, bei der Bildung der VDR oder für die Mineralisation des Knochens (84, 85, 108, 110). Werden diese Zusammenhänge nicht berücksichtigt, kann der mögliche Nutzen einer Vitamin D-Therapie nicht gänzlich beurteilt werden. Die Aussagekraft aller Studien in dieser Arbeit hätte durch die Berücksichtigung der Cofaktoren gestärkt werden können, eventuell wären eindeutigere Ergebnisse erzielt worden.

Ein ausgeglichener Magnesiumhaushalt ist für die Knochengesundheit unumgänglich. Studienergebnisse in vitro untermauern, dass sowohl zu niedrige als auch zu hohe Magnesium-Serumspiegel den Knochenstoffwechsel aus dem Gleichgewicht bringen. Zu hohe Magnesium-Serumspiegel erhöhen die Osteoklastenaktivität und verringern im Gegenzug die Osteoblastogenese, sodass vermehrt Knochengewebe ab- anstatt aufgebaut wird (281, 282). Ein Magnesiummangel führt ebenfalls zu einer erhöhten Osteoklastenaktivität und folglich zum Knochenabbau (283, 284). Eine Metaanalyse bestätigt den Zusammenhang zwischen niedrigen Magnesium-Spiegeln und Osteoporose bei Frauen in der Postmenopause (285). In einer Kohortenstudie aus Finnland wurde ein eindeutiger Zusammenhang zwischen niedrigen Magnesium-Serumspiegeln und einem erhöhten Frakturrisiko festgestellt (286). Der Magnesiummangel hat weltweit eine hohe Prävalenz: er liegt je nach Region und Alter zwischen zehn und 43 Prozent (287–289). In einer bevölkerungsbasierten Studie von Schimatschek et al. mit 16.000 Proband*innen aus Deutschland lag der Anteil derjenigen mit einem Magnesiummangel bei 33,7 Prozent (290). Bei geriatrischen Patient*innen über 65 Jahre ist laut einer israelischen Querschnittsstudie der Anteil mit 36 Prozent noch höher (291). Diese Erkenntnisse verdeutlichen, dass eine Berücksichtigung der Magnesium-Serumspiegel der Proband*innen der verglichenen Studien in diesem Review sinnvoll gewesen wäre. Falls eine Unter- bzw. Überversorgung mit Magnesium bestand, wären die Studienergebnisse bezüglich der getesteten Vitamin D- und Calciumtherapie nicht aussagekräftig.

Ein Zinkmangel ist weniger verbreitet als ein Magnesiummangel. Geschätzt besteht bei 17,3 Prozent der Weltbevölkerung das Risiko eines Zinkmangels (292). In Südasien und südlich der Sahara in Afrika ist eine unzureichende Zinkzufuhr über die Nahrung deutlich verbreiteter als im Rest der Welt (292). Laut der Berlin Aging Study II lag in Deutschland der Anteil der 60- bis 84-Jährigen mit einem Zinkmangel bei 18,7 Prozent (293). Eine gute Zinkversorgung ist für einen gesunden Knochenmetabolismus ebenfalls obligat. In einer Studie konnte in vitro nachgewiesen werden, dass Zink die knochenstoffwechselstimulierende Wirkung von Vitamin D fördert (294). Zink hemmt die knochenresorptive Wirkung von PTH und wirkt somit dem Knochenabbau entgegen (295, 296). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2014 stuft niedrige Zink-Serumspiegel als Risikofaktor für Osteoporose ein (297). Laut eines Reviews von Yamaguchi aus dem Jahr 2010 hat eine Zinksupplementation großes Potenzial in der Prävention und Therapie der Osteoporose (298). Dies verdeutlicht, dass dem Spurenelement Zink eine bedeutende Rolle im Knochenmetabolismus zukommt und ein suffizienter Zink-Serumspiegel wichtig ist, damit Vitamin D optimal auf den Knochenstoffwechsel wirken kann. Deshalb ist zu kritisieren, dass in den verglichen Studien dieser Arbeit der Zinkstatus nicht mit einbezogen wurde.

Ebenfalls wäre die Berücksichtigung des Vitamin A-Status sinnvoll gewesen: Der Cofaktor Vitamin A beeinflusst den Vitamin D-induzierten Calciumtransport und ist somit für die Wirkung von Vitamin D erforderlich (86, 107, 109). Die Prävalenz eines Vitamin A-Mangels liegt weltweit laut der WHO bei Vorschulkindern bei schätzungsweise 33,3 Prozent und bei schwangeren Frauen bei ca. 15,3 Prozent (299). Besonders in Entwicklungsländern ist der Vitamin A-Mangel aufgrund von Mangelernährung verbreitet. In Deutschland und anderen Industrieländern ist ein solcher Mangel selten. Laut der Nationalen Verzehrsstudie II erreichen 15 Prozent der Männer und 10 Prozent der Frauen nicht die täglich empfohlene Vitamin A-Zufuhr von 850 µg (Männer) bzw. 700 µg (Frauen) (82). Demnach sollte die Vitamin A-Versorgung bei einer Vitamin D- und Calciumsubstitution Beachtung finden, damit bestmögliche Therapieerfolge erzielt werden können.

Genderspezifität

In diesem Literaturreview ist der Anteil der Frauen deutlich höher als der der Männer (12.717 Frauen vs. 904 Männer). Dementsprechend lassen die Ergebnisse dieser Arbeit hauptsächlich Rückschlüsse auf die Vitamin D- und Calciumtherapie bei Frauen zu. Für eine getrennte Analyse der Ergebnisse von Männern ist deren Probandenanzahl nicht ausreichend. Allerdings sollten Männer in der frakturpräventiven Forschung ebenfalls ausreichend Beachtung finden. Mit schätzungsweise 1,1 Millionen Osteoporose-Erkrankten Männern ist der Anteil an der Bevölkerung in Deutschland hoch (300).

Ein Grund für den hohen Frauenanteil in den Studien könnte darin liegen, dass Frauen ab 50 Jahren circa fünf Mal so häufig an Osteoporose erkranken als Männer dieser Altersgruppe und daraus folgend auch ein höheres Frakturrisiko aufweisen (300). Außerdem zeigen Studien, dass Frauen häufiger insuffiziente 25-OH-D-Spiegel aufweisen (301, 302). Eine niederländische Querschnittsstudie untersuchte die Einflussfaktoren bezüglich der 25-OH-D-Serumspiegel bei gesunden Frauen und Männern zwischen 40 und 80 Jahren im Vergleich. Die Frauen wiesen durchschnittlich niedrigere 25-OH-D-Serumspiegel als die Männer auf und hatten deutlich häufiger insuffiziente und seltener suffiziente Vitamin D-Werte. Bei den Männern wurde der Vitamin D-Status hauptsächlich von der Jahreszeit und der physischen Aktivität beeinflusst, bei den Frauen waren die Haupteinflussfaktoren hingegen der Östradiolspiegel und die physische Aktivität. (303) Neben dem negativen Zusammenhang zwischen den Östradiolspiegeln und den 25-OH-D-Werten bei Frauen, besteht ein positiver Zusammenhang zwischen den Testosteronspiegeln und den 25-OH-D-Konzentrationen bei Männern (304, 305). Diese Erkenntnisse bieten

Erklärungen für die Geschlechterunterschiede der Vitamin D-Serumspiegel und verdeutlichen, dass eine geschlechtsspezifische Medikation u. a. aufgrund der unterschiedlichen Hormonhaushalte sinnvoll sein könnte (306, 307). Die Unterschiede der Geschlechter bezüglich der Muskelmasse gilt es ebenfalls zu beachten: Männer haben ca. acht Prozent mehr Muskelmasse als Frauen (308). In einer Studie von Hassan-Smith et al. aus dem Jahr 2017, die im PLOS One Journal veröffentlicht wurde, kamen die Wissenschaftler*innen zu dem Ergebnis, dass Menschen mit mehr Muskelmasse höhere Vitamin D-Werte aufweisen (309). Des Weiteren ist bekannt, dass Vitamin D im Fettgewebe gespeichert wird und Menschen mit einem höheren Körperfettanteil insgesamt niedrigere Vitamin D-Spiegel aufweisen und höhere Vitamin D-Dosen erforderlich sind, um eine ausreichende Vitamin D-Versorgung zu gewährleisten (310, 311). Infolgedessen stellt sich die Frage, ob Frauen aufgrund ihres höheren Körperfettanteils im Vergleich zu Männern eine andere Therapie benötigen (198, 312). Die bisherigen Dosierungsempfehlungen sind nicht geschlechtsspezifisch und aufgrund der genannten Gründe eventuell nicht ausreichend um sowohl bei Männern als auch bei Frauen frakturpräventiv zu wirken.

nicht placebokontrolliert

In nur drei der sieben ausgewählten RCTs wurde die Therapie mit einem Placebo verglichen. Zum Zeitpunkt der Literaturrecherche zu dieser Arbeit gab es keine weiteren veröffentlichten Studien, die sowohl die jeweilige Therapie mit einem Placebo verglichen und die Auswahlkriterien dieses Reviews erfüllten. Deshalb wurden RCTs, in denen die Kontrollgruppe kein Placebo erhielt, in diese Übersichtsarbeit mit hinzugenommen, obwohl deren Ergebnisse bezüglich der Vitamin D- und Calciumwirkung eine geringere Aussagekraft haben. In zwei Studien (Flicker 2005, Pfeifer 2008) erhielten die Kontrollgruppen Calcium anstatt eines Placebos, das bedeutet, dass die Studienergebnisse lediglich die Vitamin D-Wirkung von der des Calciums abgrenzen. Jedoch beeinflusst Calcium den Knochenstoffwechsel maßgeblich mit und trägt zur Frakturprävention bei (313, 314). Demzufolge wäre der Vergleich einer Vitamin D- und Calcium-Gruppe mit einer Placebogruppe bezüglich der Frakturhäufigkeit aussagekräftiger.

4.4 Fazit und Ausblick

Dieser systematische Literaturreview verdeutlicht, dass mittels einer Vitamin D- und Calciumtherapie die Frakturhäufigkeit in der Altersklasse der über 65-Jährigen reduziert werden kann und untermauert damit die Ergebnisse anderer Reviews und Metaanalysen (203, 255, 256). Die in dieser Arbeit verglichenen Studien stützen die Hypothese, dass Proband*innen, die täglich Vitamin D und Calcium einnehmen, seltener Frakturen erleiden als jene, die dies nicht tun. Eine frakturpräventive Wirkung zeigt sich ab einer täglichen Einnahme von 800 IU und 1 g Calcium. Die Frakturnrate konnte jedoch lediglich in einer der eingeschlossenen Studien signifikant reduziert werden.

Die in dieser Arbeit aufgedeckten Limitationen der ausgewählten Studien sollten in zukünftigen Studien mehr Beachtung finden, damit eine eindeutige Aussage bezüglich der Fragestellung dieser Arbeit möglich wird. Zusätzlich sind höhere, evtl. geschlechtsspezifische Dosierungen, die Berücksichtigung der Cofaktoren von Vitamin D und Calcium und spezifische Subgruppenanalysen u. a. von Männern und Frauen erforderlich, denn in den aktuell vorhandenen Studien wird diesen wichtigen Einflussfaktoren kaum oder keine Beachtung geschenkt. So sind z. B. die von Vitamin D benötigten Cofaktoren essentiell für den Ablauf chemischer Reaktionen, wie der Umwandlung in aktives Calcitriol (26, 84, 85, 87, 102, 106, 108, 109). Zudem waren größtenteils Frauen Proband*innen der Studien, sodass eine separate Auswertung der Studienergebnisse der männlichen Probanden aufgrund des geringen Anteils an der gesamten Studienpopulation nicht aussagekräftig war. Möglicherweise ist eine geschlechtsspezifische Dosierung der Supplemente erforderlich, damit beide Geschlechter maximal von der Therapie profitieren können. Diese Annahme stützen Querschnittsstudien aus den Niederlanden und China, die darauf hindeuten, dass Männer und Frauen einen unterschiedlichen Bedarf an Vitamin D und Calcium haben und deutliche Unterschiede in der Vitamin D-Verstoffwechselung bestehen (301, 303).

Des Weiteren erschweren die unterschiedlichen Empfehlungen über eine effektive Vitamin D-Dosierung und optimale Referenzwerte die abschließende Interpretation der Studienergebnisse (17, 76, 249, 274). Immer mehr Studien weisen darauf hin, dass deutlich höhere Vitamin D-Gaben als bisher (z. B. in Deutschland von der DGE) empfohlen notwendig sind, um bei über 65-Jährigen suffiziente Vitamin D-Serumspiegel zu erreichen und aufrechtzuerhalten (11, 76, 259). Möglicherweise war die tägliche Vitamin D-Einnahme mit 800 – 1.000 IU in den Studien zu gering, um ausreichend Einfluss zu nehmen und die Frakturhäufigkeit signifikant in allen Studien zu senken. Deswegen ist die Durchführung klinischer Studien erforderlich, die höhere Vitamin D-Dosierungen bezüglich des Einflusses auf das Frakturrisiko untersuchen.

Unter Berücksichtigung der genannten Kritikpunkte bietet die frakturpräventive Vitamin D- und Calciumforschung noch viele Möglichkeiten des Erkenntnisgewinns, sodass das Potenzial der vermutlich positiven Wirkung besser ausgeschöpft werden könnte. Demzufolge sollte das Ziel sein, so viele Einflussfaktoren auf den Knochenstoffwechsel und die Vitamin D-Wirkungen wie möglich zu berücksichtigen, um die bestmöglichen und somit aussagekräftigsten Ergebnisse erzielen zu können.

Für die Praxis empfiehlt sich als sinnvolle Maßnahme zur Frakturprävention die Kombination aus Vitamin D- und Calciumsubstitution und sportlicher Aktivität (315). In Interventionsstudien und Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass sich eine multimodale Therapie in der Prävention von Stürzen und folglich auch von Frakturen als erfolgreich erweist (316–318). Zudem ist eine multifaktorielle Frakturprävention kostengünstiger als der Verzicht präventiver Maßnahmen und das Leisten der Folgekosten von Frakturen (319). Außerdem würde eine Reduktion der Frakturen im Alter die Lebenserwartung der Senioren steigern (320, 321) und im Gesundheitssystem ließen sich Kosten einsparen (194).

Eine weitere potenzielle Maßnahme zur Frakturprävention im Alter könnten regelmäßige medizinische Checkups darstellen, bei denen sowohl die Vitamin D- und Calciumspiegel als auch die Cofaktorversorgung kontrolliert und bei Bedarf eine Therapie eingeleitet werden würde.

Außerdem könnte dem weit verbreiteten Vitamin D-Mangel in Deutschland mit Nahrungsmittelanreicherungen entgegengewirkt werden, sodass damit eine gewisse Grundversorgung gewährleistet wäre. In Finnland erweist sich diese Maßnahme bereits als effektiv (273).

Des Weiteren ist zu beachten, dass die positiven Auswirkungen einer präventiven Vitamin D-Substitution weit über die Frakturprophylaxe hinausreichen würden – von einem Rückgang bestimmter schwerwiegender Erkrankungen wie Krebs, Multipler Sklerose oder Diabetes bis hin zu einer geringeren Gesamtmortalität (72, 75, 322, 323).

5 Literatur

1. Prokop L, Bachl N. Alterssportmedizin. Vienna: Springer Vienna; 1984.
2. Rubenstein LZ. Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age Ageing* 2006; 35 Suppl 2:ii37-ii41. doi: 10.1093/ageing/afl084.
3. Schürer C, Wallaschofski H, Nauck M, Völzke H, Schober H-C, Hannemann A. Fracture Risk and Risk Factors for Osteoporosis. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(21-22):365–71. doi: 10.3238/arztebl.2015.0365.
4. Robert Koch-Institut. Vitamin-D-Status von Erwachsenen in Deutschland; 2016.
5. Lips P, Netelenbos JC, Jongen MJM, van Ginkel FC, Althuis AL, van Schaik CL et al. Histomorphometric profile and vitamin d status in patients with femoral neck fracture. *Metabolic Bone Disease and Related Research* 1982; 4(2):85–93. doi: 10.1016/0221-8747(82)90021-2.
6. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3):266–81. doi: 10.1056/NEJMr070553.
7. Rolvien T, Amling M. Knochenstoffwechsel im Alter. *OP-JOURNAL* 2017; 33(03):206–12. doi: 10.1055/s-0043-115423.
8. Silbernagl S, Despopoulos A. Taschenatlas Physiologie. 8., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-50992>.
9. Angstwurm M, Feyl K. Das Staatsexamens-Repetitorium zu Endokrinologie, Stoffwechsel und Ernährung. 1. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer; 2013. (Mediscript StaR/ Matthias Angstwurm ... (Hrsg.) ; 5).
10. Pike JW. Vitamin D: Volume 2: Health, disease and therapeutics. Cambridge, MA: Academic Press; 2018. Verfügbar unter: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=1483254>.
11. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7):1911–30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
12. Rassow J. Biochemie: Mit 67 Tabellen ; [mit Stoffwechselweg-Animationen]. 3., vollst. überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. (Duale Reihe). Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-6235>.

13. Was ist UV-Strahlung?; 2017. Verfügbar unter: <http://www.bfs.de/DE/themen/opt/uv/einfuehrung/einfuehrung.html>.
14. 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(2):373–8. doi: 10.1210/jcem-67-2-373.
15. GIVE e.V. - Gesellschaft zur Information über Vitalstoffe und Ernährung. In aller Munde - kontrovers diskutiert, Vitamin-Bericht 2012: Beiträge zur Versorgung mit Mikronährstoffen: TRIAS; 2012. Verfügbar unter: <https://books.google.de/books?id=7PHdsY6VZegC>.
16. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. Jetzt Vitamin D tanken: DGE rät: raus an die frische Luft!; 2012. Verfügbar unter: <https://www.dge.de/presse/pm/jetzt-vitamin-d-tanken/>.
17. Vitamin D (Calciferole): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr; 2015. Verfügbar unter: https://www.dge.de/fileadmin/public/doc/ws/ref/Vitamin_D_Aug2016_2.Aufl._1.korr.Nachdruck_S1_S2.pdf.
18. Townsend K, Evans KN, Campbell MJ, Colston KW, Adams JS, Hewison M. Biological actions of extra-renal 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase and implications for chemoprevention and treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97(1-2):103–9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2005.06.004.
19. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 α -hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(2):888–94. doi: 10.1210/jcem.86.2.7220.
20. Bikle DD, Patzek S, Wang Y. Physiologic and pathophysiologic roles of extra renal CYP27b1: Case report and review. *Bone Rep* 2018; 8:255–67. doi: 10.1016/j.bonr.2018.02.004.
21. Nemere I, Norman AW. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃-mediated vesicular transport of calcium in intestine: Time-course studies. *Endocrinology* 1988; 122(6):2962–9. doi: 10.1210/endo-122-6-2962.
22. Bronner F. Mechanisms of intestinal calcium absorption. *J Cell Biochem* 2003; 88(2):387–93. doi: 10.1002/jcb.10330.
23. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26(5):662–87. doi: 10.1210/er.2004-0002.

24. Elmadfa I, Leitzmann C. Ernährung des Menschen: 270 Tabellen. 5., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Ulmer; 2015. (UTB; Bd. 8036).
25. Herold G. Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung, unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Herold, Gerd; 2020.
26. Zittermann A. Vitamin D in der Präventivmedizin. 1. Aufl. Bremen: UNI-MED-Verl.; 2010. (UNI-MED Science).
27. Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB, Büchau AS, Liu PT, Kiken D et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2007; 117(3):803–11. doi: 10.1172/JCI30142.
28. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009; 169(4):384–90. doi: 10.1001/archinternmed.2008.560.
29. Endo I, Inoue D, Mitsui T, Umaki Y, Akaike M, Yoshizawa T et al. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology* 2003; 144(12):5138–44. doi: 10.1210/en.2003-0502.
30. Ceglia L, da Silva Morais M, Park LK, Morris E, Harris SS, Bischoff-Ferrari HA et al. Multi-step immunofluorescent analysis of vitamin D receptor loci and myosin heavy chain isoforms in human skeletal muscle. *J Mol Histol* 2010; 41(2-3):137–42. doi: 10.1007/s10735-010-9270-x.
31. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, Duermueller U, Theiler R, Stähelin HB et al. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J* 2001; 33(1):19–24.
32. Norman AW. Receptors for 1 α ,25(OH)₂D₃: Past, present, and future. *J Bone Miner Res* 1998; 13(9):1360–9. doi: 10.1359/jbmr.1998.13.9.1360.
33. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004; 19(2):265–9. doi: 10.1359/jbmr.2004.19.2.265.
34. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. Neue Referenzwerte für Vitamin D; 2012. Verfügbar unter: <https://www.dge.de/presse/pm/neue-referenzwerte-fuer-vitamin-d/>.

35. Institute of Medicine, Hrsg. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
36. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Dietary reference values for vitamin D. EFSA Journal 2016; 14(10):e04547. doi: 10.2903/j.efsa.2016.4547.
37. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. Osteoporos Int 2005; 16(7):713–6. doi: 10.1007/s00198-005-1867-7.
38. Bischoff-Ferrari HA. How to select the doses of vitamin D in the management of osteoporosis. Osteoporos Int 2007; 18(4):401–7. doi: 10.1007/s00198-006-0293-9.
39. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr 2006; 84(1):18–28. doi: 10.1093/ajcn/84.1.18.
40. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporos Int 1997; 7(5):439–43.
41. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. The Lancet 1998; 351(9105):805–6. doi: 10.1016/S0140-6736(05)78933-9.
42. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzner JT et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(6):3215–24. doi: 10.1210/jc.2004-2364.
43. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc 2006; 81(3):353–73. doi: 10.4065/81.3.353.
44. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. J Am Geriatr Soc 2014; 62(1):147–52. doi: 10.1111/jgs.12631.
45. F. W, Young, JR. Netter Collection, Medizinischer Atlas, Endokrines System. 1. Aufl. s.l.: Urban Fischer Verlag - Lehrbücher; 2012. Verfügbar unter: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=808278>.

46. Need AG, Morris HA, Horowitz M, Nordin C. Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr* 1993; 58(6):882–5. doi: 10.1093/ajcn/58.6.882.
47. Holick M, Matsuoka L, Wortsman J. AGE, VITAMIN D, AND SOLAR ULTRAVIOLET. *The Lancet* 1989; 334(8671):1104–5. doi: 10.1016/S0140-6736(89)91124-0.
48. Chan R, Woo J. The value of vitamin D supplementation in older people. *Nutritional Therapy & Metabolism* 2011; 29(1):8–21.
49. Meehan M, Penckofer S. The Role of Vitamin D in the Aging Adult. *J Aging Gerontol* 2014; 2(2):60–71. doi: 10.12974/2309-6128.2014.02.02.1.
50. Veldurthy V, Wei R, Oz L, Dhawan P, Jeon YH, Christakos S. Vitamin D, calcium homeostasis and aging. *Bone Res* 2016; 4:16041. doi: 10.1038/boneres.2016.41.
51. Cesari M, Incalzi RA, Zamboni V, Pahor M. Vitamin D hormone: a multitude of actions potentially influencing the physical function decline in older persons. *Geriatr Gerontol Int* 2011; 11(2):133–42. doi: 10.1111/j.1447-0594.2010.00668.x.
52. Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. EPIDOS Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(3):1129–33. doi: 10.1210/jcem.81.3.8772587.
53. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *Journal of internal medicine* 2006; 260(3). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16918822/>.
54. Greene-Finestone LS, Berger C, Groh M de, Hanley DA, Hidiroglou N, Sarafin K et al. 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates. *Osteoporos Int* 2011; 22(5):1389–99. doi: 10.1007/s00198-010-1362-7.
55. Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int* 2003; 14(7). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12856111/>.
56. Bhattoa HP, Bettembuk P, Ganacharya S, Balogh A. Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in community

- dwelling postmenopausal Hungarian women. *Osteoporos Int* 2004; 15(6):447–51. doi: 10.1007/s00198-003-1566-1.
57. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001; 22(4):477–501. doi: 10.1210/edrv.22.4.0437.
58. 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(6):518–21. doi: 10.1007/s00393-003-0561-4.
59. Dhesi JK, Bearne LM, Moniz C, Hurley MV, Jackson SHD, Swift CG et al. Neuro-muscular and psychomotor function in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status. *J Bone Miner Res* 2002; 17(5):891–7. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.5.891.
60. Visser M, Deeg DJH, 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(12):5766–72. doi: 10.1210/jc.2003-030604.
61. Verhaar HJ, Samson MM, Jansen PA, Vreede PL de, Manten JW, Duursma SA. Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women. *Aging (Milano)* 2000; 12(6):455–60.
62. Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18(2):343–51. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.2.343.
63. 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; 326(7387):469. doi: 10.1136/bmj.326.7387.469.
64. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Schlotthauer T, Pospeschill M, Scholz M et al. Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109(2):87–92. doi: 10.1055/s-2001-14831.
65. 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(4):709–15. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.4.709.
66. Rahme M, Sharara SL, Baddoura R, Habib RH, Halaby G, Arabi A et al. Impact of Calcium and Two Doses of Vitamin D on Bone Metabolism in the Elderly: A Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res* 2017; 32(7):1486–95. doi: 10.1002/jbmr.3122.
 67. Hoang MT, DeFina LF, Willis BL, Leonard DS, Weiner MF, Brown ES. Association Between Low Serum 25-Hydroxyvitamin D and Depression in a Large Sample of Healthy Adults: The Cooper Center Longitudinal Study [Mayo Clinic Proceedings, 86(11), 1050-1055] 2011. doi: 10.4065/MCP.2011.0208.
 68. Holick MF. Sunlight and vitamin D: Both good for cardiovascular health. *J Gen Intern Med* 2002; 17(9):733–5.
 69. Li YC, Kong J, Wei M, Chen Z-F, Liu SQ, Cao L-P. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110(2):229–38. doi: 10.1172/JCI15219.
 70. Pilz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP et al. 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. doi: 10.1210/jc.2008-0784.
 71. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Körfer R, Stehle P. Low vitamin D status: A contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 41(1):105–12. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02624-4.
 72. 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):1220–4. doi: 10.1177/1352458508094399.
 73. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: A prospective study. *Arch Intern Med* 2008; 168(11):1174–80. doi: 10.1001/archinte.168.11.1174.
 74. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008; 168(12):1340–9. doi: 10.1001/archinte.168.12.1340.

75. 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):1629–37. doi: 10.1001/archinte.168.15.1629.
76. Cashman KD, Wallace JM, Horigan G, Hill TR, Barnes MS, Lucey AJ et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in free-living adults ≥64 y of age. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(5):1366–74. doi: 10.3945/ajcn.2008.27334.
77. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(1):6–18. doi: 10.1093/ajcn/85.1.6.
78. Expert Group on Vitamins and Minerals. Safe upper levels for vitamins and minerals. London: Food Standards Agency; 2003.
79. Pschyrembel W, Dornblüth O, Hrsg. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch: [... enthält ... 330 Tabellen]. 260., neu bearb. Aufl. Berlin: de Gruyter; 2004.
80. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(5):842–56. doi: 10.1093/ajcn/69.5.842.
81. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Verfügbar unter: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/>.
82. Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel. Nationale Verzehrsstudie II Ergebnisbericht Teil 2: Die bundesweite Befragung zur Ernährung von Jugendlichen und Erwachsenen; 2008. Verfügbar unter: https://www.mri.bund.de/fileadmin/MRI/Institute/EV/NVSII_Abschlussbericht_Teil_2.pdf.
83. El Asmar MS, Naoum JJ, Arbid EJ. Vitamin k dependent proteins and the role of vitamin k2 in the modulation of vascular calcification: a review. *Oman Med J* 2014; 29(3):172–7. doi: 10.5001/omj.2014.44.
84. Dai Q, Zhu X, Manson JE, Song Y, Li X, Franke AA et al. Magnesium status and supplementation influence vitamin D status and metabolism: results from a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2018; 108(6):1249–58. doi: 10.1093/ajcn/nqy274.
85. Freedman LP, Towers TL. DNA binding properties of the vitamin D3 receptor zinc finger region. *Mol Endocrinol* 1991; 5(12):1815–26. doi: 10.1210/mend-5-12-1815.
86. Sánchez-Martínez R, Zambrano A, Castillo AI, Aranda A. Vitamin D-dependent recruitment of corepressors to vitamin D/retinoid X receptor heterodimers. *Mol Cell Biol* 2008; 28(11):3817–29. doi: 10.1128/MCB.01909-07.

87. Rude RK, Adams JS, Ryzen E, Endres DB, Niimi H, Horst RL et al. Low serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D in human magnesium deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61(5):933–40. doi: 10.1210/jcem-61-5-933.
88. Mursu J, Nurmi T, Voutilainen S, Tuomainen T-P, Virtanen JK. The association between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentration and risk of disease death in men: modification by magnesium intake. *Eur J Epidemiol* 2015; 30(4):343–7. doi: 10.1007/s10654-015-0006-9.
89. Zittermann A. Magnesium deficit ? overlooked cause of low vitamin D status? *BMC Med* 2013; 11:229. doi: 10.1186/1741-7015-11-229.
90. Reddy V, Sivakumar B. MAGNESIUM-DEPENDENT VITAMIN-D-RESISTANT RICKETS. *The Lancet* 1974; 303(7864):963–5. doi: 10.1016/S0140-6736(74)91265-3.
91. Medalle R, Waterhouse C, Hahn TJ. Vitamin D resistance in magnesium deficiency. *Am J Clin Nutr* 1976; 29(8):854–8. doi: 10.1093/ajcn/29.8.854.
92. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients* 2015; 7(9):8199–226. doi: 10.3390/nu7095388.
93. Gröber U, Holick MF. Vitamin D. Die Heilkraft des Sonnenvitamins. 4. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2020.
94. Houston M. The role of magnesium in hypertension and cardiovascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13(11):843–7. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00538.x.
95. Potter JD, Robertson SP, Johnson JD. Magnesium and the regulation of muscle contraction. *Fed Proc* 1981; 40(12):2653–6.
96. Hruby A, O'Donnell CJ, Jacques PF, Meigs JB, Hoffmann U, McKeown NM. Magnesium intake is inversely associated with coronary artery calcification: the Framingham Heart Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7(1):59–69. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.10.006.
97. Villa-Bellosta R. Impact of magnesium:calcium ratio on calcification of the aortic wall. *PLoS ONE* 2017; 12(6):e0178872. doi: 10.1371/journal.pone.0178872.
98. Mori S, Harada S, Okazaki R, Inoue D, Matsumoto T, Ogata E. Hypomagnesemia with increased metabolism of parathyroid hormone and reduced responsiveness to calcitropic hormones. *Intern Med* 1992; 31(6):820–4. doi: 10.2169/internalmedicine.31.820.

99. Fatemi S, Ryzen E, Flores J, Endres DB, Rude RK. Effect of experimental human magnesium depletion on parathyroid hormone secretion and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(5):1067–72. doi: 10.1210/jcem-73-5-1067.
100. Swaminathan R. Magnesium Metabolism and its Disorders. *Clin Biochem Rev* 2003; 24(2):47–66.
101. Bae YJ, Kim M-H. The effects of Mg supplementation in diets with different calcium levels on the bone status and bone metabolism in growing female rats. *Biol Trace Elem Res* 2013; 155(3):431–8. doi: 10.1007/s12011-013-9798-1.
102. Vermeer C, Jie KS, Knapen MH. Role of vitamin K in bone metabolism. *Annu Rev Nutr* 1995; 15:1–22. doi: 10.1146/annurev.nu.15.070195.000245.
103. Berkner KL, Runge KW. The physiology of vitamin K nutriture and vitamin K-dependent protein function in atherosclerosis. *J Thromb Haemost* 2004; 2(12):2118–32. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00968.x.
104. Gallop PM, Lian JB, Hauschka PV. Carboxylated calcium-binding proteins and vitamin K. *N Engl J Med* 1980; 302(26):1460–6. doi: 10.1056/NEJM198006263022608.
105. Knapen MH, Hamulyák K, Vermeer C. The effect of vitamin K supplementation on circulating osteocalcin (bone Gla protein) and urinary calcium excretion. *Ann Intern Med* 1989; 111(12):1001–5. doi: 10.7326/0003-4819-111-12-1001.
106. Freedman LP. Anatomy of the steroid receptor zinc finger region. *Endocr Rev* 1992; 13(2):129–45. doi: 10.1210/edrv-13-2-129.
107. Sánchez-Martínez R, Castillo AI, Steinmeyer A, Aranda A. The retinoid X receptor ligand restores defective signalling by the vitamin D receptor. *EMBO Rep* 2006; 7(10):1030–4. doi: 10.1038/sj.embor.7400776.
108. Johansson S, Melhus H. Vitamin A antagonizes calcium response to vitamin D in man. *J Bone Miner Res* 2001; 16(10):1899–905. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.10.1899.
109. Riccio P, Rossano R. Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D + A in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* 2018; 15(1):75–91. doi: 10.1007/s13311-017-0581-4.
110. Cannell JJ, Vieth R, Willett W, Zasloff M, Hathcock JN, White JH et al. Cod liver oil, vitamin A toxicity, frequent respiratory infections, and the vitamin D deficiency

- epidemic. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008; 117(11):864–70. doi: 10.1177/000348940811701112.
111. van Abel M, Hoenderop JGJ, van der Kemp AWCM, van Leeuwen JPTM, Bindels RJM. Regulation of the epithelial Ca²⁺ channels in small intestine as studied by quantitative mRNA detection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285(1):G78-85. doi: 10.1152/ajpgi.00036.2003.
112. Bechthold A. et.al. Beurteilung der Vitaminversorgung in Deutschland; 2012. Verfügbar unter: https://www.ernaehrungs-umschau.de/fileadmin/Ernaehrungs-Umschau/pdfs/pdf_2012/06_12/EU06_2012_324_336.qxd.pdf.
113. Aumüller G. Anatomie. 2., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010. (Duale Reihe).
114. Razi H, Birkhold AI, Weinkamer R, Duda GN, Willie BM, Checa S. Aging Leads to a Dysregulation in Mechanically Driven Bone Formation and Resorption. *J Bone Miner Res* 2015; 30(10):1864–73. doi: 10.1002/jbmr.2528.
115. Stenderup K, Justesen J, Clausen C, Kassem M. Aging is associated with decreased maximal life span and accelerated senescence of bone marrow stromal cells. *Bone* 2003; 33(6):919–26. doi: 10.1016/j.bone.2003.07.005.
116. Almeida M, Han L, Martin-Millan M, Plotkin LI, Stewart SA, Roberson PK et al. Skeletal involution by age-associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids. *J Biol Chem* 2007; 282(37):27285–97. doi: 10.1074/jbc.M702810200.
117. Almeida M, O'Brien CA. Basic biology of skeletal aging: role of stress response pathways. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; 68(10):1197–208. doi: 10.1093/gerona/glt079.
118. Onal M, Piemontese M, Xiong J, Wang Y, Han L, Ye S et al. Suppression of autophagy in osteocytes mimics skeletal aging. *J Biol Chem* 2013; 288(24):17432–40. doi: 10.1074/jbc.M112.444190.
119. Pietschmann P, Peterlik M. Pathophysiologie der Osteoporose. *Wien Med Wochenschr* 1999; 149(16-17):454–62.
120. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1):53–8. doi: 10.1210/jc.2010-2704.

121. DVO-Leitlinie 2017: zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern. Verfügbar unter: https://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/DVO%20Leitlinie_Kitteltaschenversion_gesamt.pdf.
122. Benedetti MG, Furlini G, Zati A, Letizia Mauro G. The Effectiveness of Physical Exercise on Bone Density in Osteoporotic Patients. *Biomed Res Int* 2018; 2018:4840531. doi: 10.1155/2018/4840531.
123. Fehily AM, Coles RJ, Evans WD, Elwood PC. Factors affecting bone density in young adults. *Am J Clin Nutr* 1992; 56(3):579–86. doi: 10.1093/ajcn/56.3.579.
124. Guadalupe-Grau A, Fuentes T, Guerra B, Calbet JAL. Exercise and bone mass in adults. *Sports Med* 2009; 39(6):439–68. doi: 10.2165/00007256-200939060-00002.
125. Zehnacker CH, Bemis-Dougherty A. Effect of weighted exercises on bone mineral density in post menopausal women. A systematic review. *J Geriatr Phys Ther* 2007; 30(2):79–88. doi: 10.1519/00139143-200708000-00007.
126. Langsetmo L, Hitchcock CL, Kingwell EJ, Davison KS, Berger C, Forsmo S et al. Physical activity, body mass index and bone mineral density-associations in a prospective population-based cohort of women and men: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Bone* 2012; 50(1):401–8. doi: 10.1016/j.bone.2011.11.009.
127. Koronas K, Athanailidis I, Varsamis P, Zarotis GF, Kitsios A, Abatzides G. Knochen-dichte erwachsener Tennisspieler im Vergleich zu sportlich Inaktiven: Bone density in adult tennis players compared to sports-inactive people. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 2003; 54(4):113–7.
128. Kogawa M, Findlay DM, Anderson PH, Ormsby R, Vincent C, Morris HA et al. Osteoclastic metabolism of 25(OH)-vitamin D3: a potential mechanism for optimization of bone resorption. *Endocrinology* 2010; 151(10):4613–25. doi: 10.1210/en.2010-0334.
129. Baldock PA, Thomas GP, Hodge JM, Baker SU, Dressel U, O'Loughlin PD et al. Vitamin D action and regulation of bone remodeling: suppression of osteoclastogenesis by the mature osteoblast. *J Bone Miner Res* 2006; 21(10):1618–26. doi: 10.1359/jbmr.060714.

130. Kogawa M, Anderson PH, Findlay DM, Morris HA, Atkins GJ. The metabolism of 25-(OH)vitamin D3 by osteoclasts and their precursors regulates the differentiation of osteoclasts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121(1-2). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20304055/>.
131. Hauschka PV, Lian JB, Cole DE, Gundberg CM. Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiol Rev* 1989; 69(3):990–1047. doi: 10.1152/physrev.1989.69.3.990.
132. Kidd PM. Vitamins D and K as pleiotropic nutrients: clinical importance to the skeletal and cardiovascular systems and preliminary evidence for synergy. *Altern Med Rev* 2010; 15(3):199–222.
133. Bügel S. Vitamin K and Bone Health in Adult Humans. In: Litwack G, Hrsg. *Vitamins and hormones*. Amsterdam, London: Elsevier; 2008. S. 393–416 (Vitamins & Hormones).
134. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007; 130(3):456–69. doi: 10.1016/j.cell.2007.05.047.
135. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(13):5266–70. doi: 10.1073/pnas.0711119105.
136. Dvorak MM, Riccardi D. Ca²⁺ as an extracellular signal in bone. *Cell calcium* 2004; 35(3). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15200148/>.
137. Dvorak MM, Siddiqua A, Ward DT, Carter DH, Dallas SL, Nemeth EF et al. Physiological changes in extracellular calcium concentration directly control osteoblast function in the absence of calciotropic hormones. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(14):5140–5. doi: 10.1073/pnas.0306141101.
138. Shalhoub V, Grisanti M, Padagas J, Scully S, Rattan A, Qi M et al. In vitro studies with the calcimimetic, cinacalcet HCl, on normal human adult osteoblastic and osteoclastic cells. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2003; 13(2-4):89–106. doi: 10.1615/critreveukaryotgeneexpr.v13.i24.30.
139. Cianferotti L, Gomes AR, Fabbri S, Tanini A, Brandi ML. The calcium-sensing receptor in bone metabolism: from bench to bedside and back. *Osteoporos Int* 2015; 26(8). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26100412/>.

140. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh J-C et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int* 2013; 92(2):77–98. doi: 10.1007/s00223-012-9619-0.
141. Pike JW. Expression of the vitamin D receptor in skeletal muscle: are we there yet? *Endocrinology* 2014; 155(9):3214–8. doi: 10.1210/en.2014-1624.
142. Pojednic RM, Ceglia L, Olsson K, Gustafsson T, Lichtenstein AH, Dawson-Hughes B et al. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and vitamin D3 on the expression of the vitamin d receptor in human skeletal muscle cells. *Calcif Tissue Int* 2015; 96(3):256–63. doi: 10.1007/s00223-014-9932-x.
143. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(3):752–8. doi: 10.1093/ajcn/80.3.752.
144. Halfon M, Phan O, Teta D. Vitamin D: a review on its effects on muscle strength, the risk of fall, and frailty. *Biomed Res Int* 2015; 2015:953241. doi: 10.1155/2015/953241.
145. Garcia LA, King KK, Ferrini MG, Norris KC, Artaza JN. 1,25(OH)₂vitamin D3 stimulates myogenic differentiation by inhibiting cell proliferation and modulating the expression of promyogenic growth factors and myostatin in C2C12 skeletal muscle cells. *Endocrinology* 2011; 152(8):2976–86. doi: 10.1210/en.2011-0159.
146. Annweiler C, Montero-Odasso M, Schott AM, Berrut G, Fantino B, Beauchet O. Fall prevention and vitamin D in the elderly: an overview of the key role of the non-bone effects. *J Neuroeng Rehabil* 2010; 7:50. doi: 10.1186/1743-0003-7-50.
147. Boland RL. VDR activation of intracellular signaling pathways in skeletal muscle. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 347(1-2):11–6. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.021.
148. Dahlquist DT, Dieter BP, Koehle MS. Plausible ergogenic effects of vitamin D on athletic performance and recovery. *J Int Soc Sports Nutr* 2015; 12. doi: 10.1186/s12970-015-0093-8.
149. Dirks-Naylor AJ, Lennon-Edwards S. The effects of vitamin D on skeletal muscle function and cellular signaling. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011; 125(3-5):159–68. doi: 10.1016/j.jsbmb.2011.03.003.

150. Boland AR de, Albornoz LE, Boland R. The effect of cholecalciferol *in vivo* on proteins and lipids of skeletal muscle from rachitic chicks. *Calcif Tissue Int* 1983; 35(1):798–805. doi: 10.1007/BF02405126.
151. Pointon JJ, Francis MJ, Smith R. Effect of vitamin D deficiency on sarcoplasmic reticulum function and troponin C concentration of rabbit skeletal muscle. *Clin Sci* 1979; 57(3):257–63.
152. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev* 2013; 34(1):33–83. doi: 10.1210/er.2012-1012.
153. Birge SJ, Haddad JG. 25-hydroxycholecalciferol stimulation of muscle metabolism. *J Clin Invest* 1975; 56(5):1100–7.
154. Ryan ZC, Craig TA, Folmes CD, Wang X, Lanza IR, Schaible NS et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ Regulates Mitochondrial Oxygen Consumption and Dynamics in Human Skeletal Muscle Cells. *J Biol Chem* 2016; 291(3):1514–28. doi: 10.1074/jbc.M115.684399.
155. Verlaan S, Maier AB, Bauer JM, Bautmans I, Brandt K, Donini LM et al. Sufficient levels of 25-hydroxyvitamin D and protein intake required to increase muscle mass in sarcopenic older adults - The PROVIDE study. *Clin Nutr* 2018; 37(2):551–7. doi: 10.1016/j.clnu.2017.01.005.
156. Verreijen AM, Verlaan S, Engberink MF, Swinkels S, Vogel-van den Bosch J de, Weijs PJM. A high whey protein-, leucine-, and vitamin D-enriched supplement preserves muscle mass during intentional weight loss in obese older adults: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2015; 101(2):279–86. doi: 10.3945/ajcn.114.090290.
157. Reuter P, Brand K. Springer Lexikon Medizin: Mit Tabellen ; [80000 Stichwörter, 2400 Seiten mit 2800 vierfarbigen Abbildungen und Tabellen, ausführliche Essays zu Schwerpunktthemen, 50000 englische Übersetzungen ; Medizin zum Begreifen nah]. Berlin: Springer; 2004.
158. American Geriatrics Society, Geriatrics Society, American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention. Guideline for the Prevention of Falls in Older Persons. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49(5):664–72. doi: 10.1046/j.1532-5415.2001.49115.x.
159. Fuller GF. Falls in the elderly. *Am Fam Physician* 2000; 61(7):2159-68, 2173-4.

160. Banks E, Reeves GK, Beral V, Balkwill A, Liu B, Roddam A. Hip fracture incidence in relation to age, menopausal status, and age at menopause: prospective analysis. *PLoS Med* 2009; 6(11):e1000181. doi: 10.1371/journal.pmed.1000181.
161. Icks A, Haastert B, Wildner M, Becker C, Meyer G. Inzidenz von Hüftfrakturen in Deutschland - Auswertung der Krankenhausdiagnosestatistik 2004. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133(4):125–8. doi: 10.1055/s-2008-1017485.
162. Melton LJ, Crowson CS, O'Fallon WM. Fracture incidence in Olmsted County, Minnesota: comparison of urban with rural rates and changes in urban rates over time. *Osteoporos Int* 1999; 9(1):29–37. doi: 10.1007/s001980050113.
163. Greendale GA, Sowers M, Han W, Huang M-H, Finkelstein JS, Crandall CJ et al. Bone mineral density loss in relation to the final menstrual period in a multiethnic cohort: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Bone Miner Res* 2012; 27(1):111–8. doi: 10.1002/jbmr.534.
164. Riggs BL, Wahner HW, Seeman E, Offord KP, Dunn WL, Mazess RB et al. Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. Differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. *J Clin Invest* 1982; 70(4):716–23. doi: 10.1172/jci110667.
165. Robert Koch Institut. Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«: Osteoporose; 2012. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/Osteoporose.pdf?__blob=publicationFile.
166. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312(7041):1254–9. doi: 10.1136/bmj.312.7041.1254.
167. Nevitt MC, Johnell O, Black DM, Ensrud K, Genant HK, Cummings SR. Bone mineral density predicts non-spine fractures in very elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Osteoporos Int* 1994; 4(6):325–31. doi: 10.1007/BF01622192.
168. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15(4):721–39. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.4.721.

169. IOF. Epidemiology of osteoporosis and fragility fractures. International Osteoporosis Foundation 28.02.2019 [Stand: 04.02.2021.821Z]. Verfügbar unter: <https://www.osteoporosis.foundation/facts-statistics/epidemiology-of-osteoporosis-and-fragility-fractures>.
170. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17(12). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16983459/>.
171. Greenspan SL, Myers ER, Maitland LA, Resnick NM, Hayes WC. Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fracture in ambulatory elderly. *JAMA* 1994; 271(2):128–33.
172. Grisso JA, Kelsey JL, Strom BL, Chiu GY, Maislin G, O'Brien LA et al. Risk factors for falls as a cause of hip fracture in women. The Northeast Hip Fracture Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324(19):1326–31. doi: 10.1056/NEJM199105093241905.
173. Rubenstein LZ, Josephson KR. The epidemiology of falls and syncope. *Clin Geriatr Med* 2002; 18(2):141–58. doi: 10.1016/s0749-0690(02)00002-2.
174. Prudham D, Evans JG. Factors associated with falls in the elderly: a community study. *Age Ageing* 1981; 10(3):141–6. doi: 10.1093/ageing/10.3.141.
175. Stokes JM. Falls in older people: Risk factors and strategies for prevention (2nd edn) - by Stephen Lord, Catherine Sherrington, Hylton Menz, and Jacqueline Close. *Australasian Journal on Ageing* 2009; 28(1):47. doi: 10.1111/j.1741-6612.2009.00347.x.
176. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359(9319):1761–7. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08657-9.
177. Hedlund R, Lindgren U. Trauma type, age, and gender as determinants of hip fracture. *J Orthop Res* 1987; 5(2):242–6. doi: 10.1002/jor.1100050210.
178. Jordan KM, Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16(5):795–806. doi: 10.1053/berh.2002.0264.
179. Ji M-X, Yu Q. Primary osteoporosis in postmenopausal women. *Chronic Dis Transl Med* 2015; 1(1):9–13. doi: 10.1016/j.cdtm.2015.02.006.
180. Ebrahim S, Kalache A, Hrsg. Epidemiology in old age. London: BMJ Publ. Group in collab. with the WHO; 1996.

181. Angstwurm M, Hrsg. mediscript StaR Skripten-Paket Hammerexamen: [mit dem Plus im Web]. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2013.
182. Woolf AD. Preventing fractures in elderly people. *BMJ* 2003; 327(7406):89–95. doi: 10.1136/bmj.327.7406.89.
183. Wolinsky FD, Fitzgerald JF, Stump TE. The effect of hip fracture on mortality, hospitalization, and functional status: a prospective study. *Am J Public Health* 1997; 87(3):398–403. doi: 10.2105/ajph.87.3.398.
184. Keene GS, Parker MJ, Pryor GA. Mortality and morbidity after hip fractures. *BMJ* 1993; 307(6914):1248–50. doi: 10.1136/bmj.307.6914.1248.
185. Cree M, Soskolne CL, Belseck E, Hornig J, McElhaney JE, Brant R et al. Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48(3):283–8. doi: 10.1111/j.1532-5415.2000.tb02647.x.
186. Kanis JA, Johnell O, Laet C de, Johansson H, Oden A, Delmas P et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35(2):375–82. doi: 10.1016/j.bone.2004.03.024.
187. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000; 11(7):556–61. doi: 10.1007/s001980070075.
188. Sernbo I, Johnell O. Consequences of a hip fracture: a prospective study over 1 year. *Osteoporos Int* 1993; 3(3):148–53. doi: 10.1007/BF01623276.
189. Hannan EL, Magaziner J, Wang JJ, Eastwood EA, Silberzweig SB, Gilbert M et al. Mortality and locomotion 6 months after hospitalization for hip fracture: risk factors and risk-adjusted hospital outcomes. *JAMA* 2001; 285(21):2736–42. Verfügbar unter: <https://www.kup.at/kup/pdf/12623.pdf>.
190. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *The Lancet* 1999; 353(9156):878–82. doi: 10.1016/S0140-6736(98)09075-8.
191. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009; 301(5):513–21. doi: 10.1001/jama.2009.50.
192. Iacovino JR. Mortality outcomes after osteoporotic fractures in men and women. *J Insur Med* 2001; 33(4):316–20.

193. Klein S, Jessel S, Linder R, Verheyen F, Häussler B. Frakturen und Versorgungskosten bei Osteoporose: Analyse von Krankenkassen-Routinedaten im Rahmen der Bone Evaluation Study (BEST). *Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen* 2014; (21 (4)):121–5.
194. Dreinhöfer K, Hrsg. Weißbuch Osteoporose: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Osteoporose zur Vermeidung osteoporotischer Folgefrakturen ; basierend auf einem Konsensustreffen mit dem Deutschen Netzwerk der Bone and Joint Decade (BJD). Berlin: Berufsverb. der Fachärzte für Orthopädie; 2004. Verfügbar unter: http://deposit.d-nb.de/cgi-bin/dokserv?id=2858917&prov=M&dok_var=1&dok_ext=htm.
195. Weyler E-J, Gandjour A. Sozioökonomische Bedeutung von Hüftfrakturen in Deutschland. *Gesundheitswesen* 2007; 69(11):601–6. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressekonferenzen/2019/Bevoelkerung/pm-bevoelkerung.pdf?__blob=publicationFile.
196. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung im Erwerbsalter sinkt bis 2035 voraussichtlich um 4 bis 6 Millionen; 2019. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressekonferenzen/2019/Bevoelkerung/pm-bevoelkerung.pdf?__blob=publicationFile.
197. Bundeszentrale für politische Bildung. Zahlen und Fakten – Demografischer Wandel. Bundeszentrale für politische Bildung 18.08.2020 [Stand: 15.10.2020.637Z]. Verfügbar unter: <https://www.bpb.de/nachschlagen/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/147368/themengrafikdemografischer-wandel>.
198. Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Rieckmann N, Hintzpeter B, Mensink GBM. Vitamin D status among adults in Germany--results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *BMC Public Health* 2015; 15:641. doi: 10.1186/s12889-015-2016-7.
199. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 144 Pt A:138–45. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.003.
200. Scharla SH, Scheidt-Nave C, Leidig G, Woitge H, Wüster C, Seibel MJ et al. Lower serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased bone resorption markers and lower bone density at the proximal femur in normal females: a population-

- based study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104(3):289–92. doi: 10.1055/s-0029-1211456.
201. Kuchuk NO, Pluijm SMF, van Schoor NM, Looman CWN, Smit JH, Lips P. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(4):1244–50. doi: 10.1210/jc.2008-1832.
 202. van Schoor NM, Visser M, Pluijm SMF, Kuchuk N, Smit JH, Lips P. Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. *Bone* 2008; 42(2):260–6. doi: 10.1016/j.bone.2007.11.002.
 203. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(4):1415–23. doi: 10.1210/jc.2006-1404.
 204. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293(18):2257–64. doi: 10.1001/jama.293.18.2257.
 205. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327(23):1637–42. doi: 10.1056/NEJM199212033272305.
 206. Harwood RH, Sahota O, Gaynor K, Masud T, Hosking DJ. A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: The Nottingham Neck of Femur (NONOF) Study. *Age Ageing* 2004; 33(1):45–51. doi: 10.1093/ageing/afh002.
 207. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, van der Vijgh WJ, Bouter LM, Lips P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(4):1052–8. doi: 10.1210/jcem.80.4.7714065.
 208. Frerichmann U, Raschke MJ, Stöckle U, Wöhrmann S, Lohmann R. Proximale Femurfrakturen im Alter. Krankenkassendaten von über 23 Mio. Versicherten--Teil 2. *Unfallchirurg* 2007; 110(7):610–6. doi: 10.1007/s00113-007-1258-y.

209. Stewart JW, Alekel DL, Ritland LM, van Loan M, Gertz E, Genschel U. Serum 25-hydroxyvitamin D is related to indicators of overall physical fitness in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16(6):1093–101. doi: 10.1097/gme.0b013e3181a8f7ed.
210. Rinaldi I, Setiati S, Oemardi M, Aries W, Tamin TZ. Correlation between serum vitamin D (25(OH)D) concentration and quadriceps femoris muscle strength in Indonesian elderly women living in three nursing homes. *Acta Med Indones* 2007; 39(3):107–11.
211. Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJP, Visser M, Deeg DJH, Smit J et al. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6):2058–65. doi: 10.1210/jc.2006-1525.
212. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007; (158):1–235.
213. Sheila Sprague, Brad Petrisor, Taryn Scott, Tahira Devji, Gerard P Slobogean. What Is the Role of Vitamin D Supplementation in Acute Fracture Patients? A Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Hypovitaminosis D and Supplementation Efficacy. *Journal of Orthopaedic Trauma* 2015; 30(2):1. Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/publication/282582805_What_Is_the_Role_of_Vitamin_D_Supplementation_in_Acute_Fracture_Patients_A_Systematic_Review_and_Meta-Analysis_of_the_Prevalence_of_Hypovitaminosis_D_and_Supplementation_Efficacy.
214. Zhao J-G, Zeng X-T, Wang J, Liu L. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2017; 318(24):2466–82. doi: 10.1001/jama.2017.19344.
215. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009; 6(7):e1000100. Verfügbar unter: <http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%20German%20checklist.pdf>.
216. Shamseer L. PRISMA German checklist.
217. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation

- of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalyos II study. *Osteoporos Int* 2002; 13(3):257–64. doi: 10.1007/s001980200023.
218. Flicker L, MacInnis RJ, Stein MS, Scherer SC, Mead KE, Nowson CA et al. Should older people in residential care receive vitamin D to prevent falls? Results of a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(11):1881–8. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.00468.x.
 219. Grant et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2005; 365(9471):1621–8. doi: 10.1016/S0140-6736(05)63013-9.
 220. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int* 2009; 20(2):315–22. doi: 10.1007/s00198-008-0662-7.
 221. Salovaara K, Tuppurainen M, Kärkkäinen M, Rikkonen T, Sandini L, Sirola J et al. Effect of vitamin D(3) and calcium on fracture risk in 65- to 71-year-old women: a population-based 3-year randomized, controlled trial--the OSTPRE-FPS. *J Bone Miner Res* 2010; 25(7):1487–95. doi: 10.1002/jbmr.48.
 222. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994; 308(6936):1081–2. doi: 10.1136/bmj.308.6936.1081.
 223. Henne-Bruns D, Hrsg. *Duale Reihe Chirurgie. 4., überarbeitete Auflage.* Stuttgart: Thieme; 2012. (Duale Reihe).
 224. Obermayer-Pietsch B, Schwetz V. Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels und ihre Bedeutung. *Z Rheumatol* 2016; 75(5):451–8. doi: 10.1007/s00393-016-0083-5.
 225. van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Does a fracture at one site predict later fractures at other sites? A British cohort study. *Osteoporos Int* 2002; 13(8):624–9. doi: 10.1007/s001980200084.
 226. Pittler M, Blümle A, Meerpohl J, Antes G. CONSORT 2010: Aktualisierte Leitlinie für Berichte randomisierter Studien im Parallelgruppen-Design. *Dtsch med Wochenschr* 2011; 136(08):e20-e23. doi: 10.1055/s-0031-1272980.

227. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996; 17(1):1–12. doi: 10.1016/0197-2456(95)00134-4.
228. Knippschild S. Das CONSORT-Statement zur standardisierten Berichterstattung Randomisierter Klinischer Prüfungen – Evidenz durch Transparenz. *ZZI* 2015; (31 (1)):64–78. Verfügbar unter: <https://www.online-zzi.de/archiv/ausgabe/artikel/zzi-1-2015/1332-das-consort-statement-zur-standardisierten-berichterstattung-randomisierter-klinischer-pruefung/>.
229. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323(7308):334–6.
230. Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M, Blettner M. Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(39):663–8. doi: 10.3238/arztebl.2011.0663.
231. Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG et al. CONSORT for Reporting Randomized Controlled Trials in Journal and Conference Abstracts: Explanation and Elaboration. *PLoS Med* 2008; 5(1). doi: 10.1371/journal.pmed.0050020.
232. Ehlers A. Vitamin D – der aktuelle D-A-CH-Referenzwert aus Sicht der Risikobewertung: Bundesinstitut für Risikobewertung. Verfügbar unter: <https://www.bfr.bund.de/cm/343/vitamin-d-der-aktuelle-d-a-ch-referenzwert-aus-sicht-der-risikobewertung.pdf>.
233. Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(4):694–7. doi: 10.1093/ajcn/84.4.694.
234. Rejnmark L. Effects of Vitamin D on Muscle Function and Performance: A Review of Evidence from Randomized Controlled Trials. *Ther Adv Chronic Dis* 2011; 2(1):25–37. doi: 10.1177/2040622310381934.
235. Chiodo GT, Tolle SW, Bevan L. Placebo-controlled trials: good science or medical neglect? *West J Med* 2000; 172(4):271–3. doi: 10.1136/ewj.172.4.271.
236. Berg RL, Cassells JS, Hrsg. *The Second Fifty Years: Promoting Health and Preventing Disability*. Washington (DC); 1992.
237. Alevizaki CC, Ikkos DG, Singhelakis P. Progressive decrease of true intestinal calcium absorption with age in normal man. *J Nucl Med* 1973; 14(10):760–2.

238. Chapuy MC, Durr F, Chapuy P. Age-related changes in parathyroid hormone and 25 hydroxycholecalciferol levels. *J Gerontol* 1983; 38(1):19–22. doi: 10.1093/geronj/38.1.19.
239. Ziegler A, Lange S, Bender R. Systematische Übersichten und Meta-Analysen. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132 Suppl 1:e48-52. doi: 10.1055/s-2007-959042.
240. Greenhalgh T. How to read a paper. The Medline database. *BMJ* 1997; 315(7101):180–3. doi: 10.1136/bmj.315.7101.180.
241. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/central/about-central>.
242. Schäfer H. Anforderungen an eine patientenorientierte klinisch-therapeutische Forschung. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122(49):1531–6. doi: 10.1055/s-2008-1047796.
243. Bothwell LE, Greene JA, Podolsky SH, Jones DS. Assessing the Gold Standard--Lessons from the History of RCTs. *N Engl J Med* 2016; 374(22):2175–81. doi: 10.1056/NEJMms1604593.
244. Marquardt M. Randomisierte kontrollierte Studie. Verfügbar unter: http://flexikon.doccheck.com/de/Randomisierte_kontrollierte_Studie.
245. Koschack J. Weder heiliger Gral noch Teufelswerk: eine methodenkritische Bewertung der Meta-Analyse. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134(48):2465–8. doi: 10.1055/s-0029-1243030.
246. Christakos S, Lieben L, Masuyama R, Carmeliet G. Vitamin D endocrine system and the intestine. *Bonekey Rep* 2014; 3:496. doi: 10.1038/bonekey.2013.230.
247. Bouillon R, van Cromphaut S, Carmeliet G. Intestinal calcium absorption: Molecular vitamin D mediated mechanisms. *J Cell Biochem* 2003; 88(2):332–9. doi: 10.1002/jcb.10360.
248. Pansu D, Bellaton C, Roche C, Bronner F. Duodenal and ileal calcium absorption in the rat and effects of vitamin D. *Am J Physiol* 1983; 244(6):G695-700. doi: 10.1152/ajpgi.1983.244.6.G695.
249. efsa - European Food Safety Authority. Nährstoffaufnahme - Referenzwerte und Ernährungsleitlinien. Verfügbar unter: <https://www.efsa.europa.eu/de/topics/topic/dietary-reference-values>.
250. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a

- meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339:b3692. doi: 10.1136/bmj.b3692.
251. Chel V, Wijnhoven HAH, Smit JH, Ooms M, Lips P. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporos Int* 2008; 19(5):663–71. doi: 10.1007/s00198-007-0465-2.
 252. Osterkamp R. Bevölkerungsentwicklung in Deutschland bis 2050 Demografische und ökonomische Konsequenzen für die Alterschirurgie. *Chirurg* 2005; 76(1):10–8. doi: 10.1007/s00104-004-0971-0.
 253. Stöckle U, Lucke M, Haas NP. Der Oberschenkelhalsbruch. *Dtsch Arztebl* 2005; (102(49)):3426–34.
 254. Novack V, Jotkowitz A, Etzion O, Porath A. Does delay in surgery after hip fracture lead to worse outcomes? A multicenter survey. *Int J Qual Health Care* 2007; 19(3):170–6. doi: 10.1093/intqhc/mzm003.
 255. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; 169(6):551–61. doi: 10.1001/archinternmed.2008.600.
 256. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370(9588). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17720017/>.
 257. Nowson CA, Sherwin AJ, McPhee JG, Wark JD, Flicker L. Energy, protein, calcium, vitamin D and fibre intakes from meals in residential care establishments in Australia. *Asia Pac J Clin Nutr* 2003; 12(2):172–7.
 258. Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(2):288–94. doi: 10.1093/ajcn/73.2.288.
 259. Holick MF. Vitamin D: Extraskelletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39(2):381-400, table of contents. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.016.
 260. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337(10):670–6. doi: 10.1056/NEJM199709043371003.

261. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J-P, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE-H et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010; 21(7):1151–4. doi: 10.1007/s00198-010-1285-3.
262. Heaney RP, Holick MF. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. *J Bone Miner Res* 2011; 26(3). Verfügbar unter: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/21337617/>.
263. Priemel M, Domarus C von, Klatte TO, Kessler S, Schlie J, Meier S et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: Histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 2010; 25(2):305–12. doi: 10.1359/jbmr.090728.
264. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004; 116(9):634–9. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.12.029.
265. Schild A, Herter-Aeberli I, Fattinger K, Anderegg S, Schulze-König T, Vockenhuber C et al. Oral Vitamin D Supplements Increase Serum 25-Hydroxyvitamin D in Postmenopausal Women and Reduce Bone Calcium Flux Measured by ⁴¹Ca Skeletal Labeling. *J Nutr* 2015; 145(10):2333–40. doi: 10.3945/jn.115.215004.
266. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(1):204–10. doi: 10.1093/ajcn/77.1.204.
267. Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LAG. Vitamin D(3) is more potent than vitamin D(2) in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(3):E447-52. doi: 10.1210/jc.2010-2230.
268. Hollis BW. Comparison of equilibrium and disequilibrium assay conditions for ergocalciferol, cholecalciferol and their major metabolites. *Journal of Steroid Biochemistry* 1984; 21(1):81–6. doi: 10.1016/0022-4731(84)90063-3.
269. Holmberg I, Berlin T, Ewerth S, Björkhem I. 25-Hydroxylase activity in subcellular fractions from human liver. Evidence for different rates of mitochondrial hydroxylation of vitamin D2 and D3. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; 46(8):785–90. doi: 10.3109/00365518609084051.
270. Feldman D, Pike JW. Vitamin D. 3. Aufl. s.l.: Elsevier professional; 2011. Verfügbar unter: <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10509191>.

271. Jones KS, Assar S, Harnpanich D, Bouillon R, Lambrechts D, Prentice A et al. 25(OH)D2 half-life is shorter than 25(OH)D3 half-life and is influenced by DBP concentration and genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(9):3373–81. doi: 10.1210/jc.2014-1714.
272. Bundesamt für Strahlenschutz. UV-Index weltweit; 2020.000Z [Stand: 28.11.2020.481Z]. Verfügbar unter: https://www.bfs.de/DE/themen/opt/uv/uv-index/weltweit/weltweit_node.html;jsessionid=9C407CC07E881A5F86C3086A169D38A6.2_cid349.
273. Jääskeläinen T, Itkonen ST, Lundqvist A, Erkkola M, Koskela T, Lakkala K et al. The positive impact of general vitamin D food fortification policy on vitamin D status in a representative adult Finnish population: evidence from an 11-y follow-up based on standardized 25-hydroxyvitamin D data. *Am J Clin Nutr* 2017; 105(6):1512–20. doi: 10.3945/ajcn.116.151415.
274. Vieth R. Critique of the considerations for establishing the tolerable upper intake level for vitamin D: critical need for revision upwards. *J Nutr* 2006; 136(4):1117–22. doi: 10.1093/jn/136.4.1117.
275. van Ballegooijen AJ, Pilz S, Tomaschitz A, Grubler MR, Verheyen N. The Synergistic Interplay between Vitamins D and K for Bone and Cardiovascular Health: A Narrative Review. *Int J Endocrinol* 2017; 2017:7454376. doi: 10.1155/2017/7454376.
276. Ushiroyama T, Ikeda A, Ueki M. Effect of continuous combined therapy with vitamin K2 and vitamin D3 on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women. *Maturitas* 2002; 41(3):211–21. doi: 10.1016/S0378-5122(01)00275-4.
277. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Effect of combined administration of vitamin D3 and vitamin K2 on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci* 2000; 5(6):546–51. doi: 10.1007/s007760070003.
278. Braam LAJLM, Knapen MHJ, Geusens P, Brouns F, Hamulyák K, Gerichhausen MJW et al. Vitamin K1 supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age. *Calcif Tissue Int* 2003; 73(1):21–6. doi: 10.1007/s00223-002-2084-4.

279. Je SH, Joo N-S, Choi B-h, Kim K-M, Kim B-T, Park S-B et al. Vitamin K supplement along with vitamin D and calcium reduced serum concentration of undercarboxylated osteocalcin while increasing bone mineral density in Korean postmenopausal women over sixty-years-old. *J Korean Med Sci* 2011; 26(8):1093–8. doi: 10.3346/jkms.2011.26.8.1093.
280. Cheung AM, Tile L, Lee Y, Tomlinson G, Hawker G, Scher J et al. Vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia (ECKO trial): a randomized controlled trial. *PLoS Med* 2008; 5(10):e196. doi: 10.1371/journal.pmed.0050196.
281. Mammoli F, Castiglioni S, Parenti S, Cappadone C, Farruggia G, Iotti S et al. Magnesium Is a Key Regulator of the Balance between Osteoclast and Osteoblast Differentiation in the Presence of Vitamin D₃. *Int J Mol Sci* 2019; 20(2). doi: 10.3390/ijms20020385.
282. Leidi M, Deller F, Mariotti M, Maier JAM. High magnesium inhibits human osteoblast differentiation in vitro. *Magn Res* 2011; 24(1):1–6. doi: 10.1684/mrh.2011.0271.
283. Belluci MM, Schoenmaker T, Rossa-Junior C, Orrico SR, Vries TJ de, Everts V. Magnesium deficiency results in an increased formation of osteoclasts. *J Nutr Biochem* 2013; 24(8):1488–98. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.12.008.
284. Wu L, Luthringer BJC, Feyerabend F, Schilling AF, Willumeit R. Effects of extracellular magnesium on the differentiation and function of human osteoclasts. *Acta Biomater* 2014; 10(6):2843–54. doi: 10.1016/j.actbio.2014.02.010.
285. Zheng J, Mao X, Ling J, He Q, Quan J, Jiang H. Association between serum level of magnesium and postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis. *Biol Trace Elem Res* 2014; 159(1-3):8–14. doi: 10.1007/s12011-014-9961-3.
286. Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, Laukkanen JA. Low serum magnesium levels are associated with increased risk of fractures: a long-term prospective cohort study. *Eur J Epidemiol* 2017; 32(7):593–603. doi: 10.1007/s10654-017-0242-2.
287. Mejía-Rodríguez F, Shamah-Levy T, Villalpando S, García-Guerra A, Méndez-Gómez Humarán I. Iron, zinc, copper and magnesium deficiencies in Mexican adults from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex* 2013; 55(3):275–84. doi: 10.21149/spm.v55i3.7210.

288. Hermes Sales C, Azevedo Nascimento D, Queiroz Medeiros AC, Costa Lima K, Campos Pedrosa LF, Colli C. There is chronic latent magnesium deficiency in apparently healthy university students. *Nutr Hosp* 2014; 30(1):200–4. doi: 10.3305/nh.2014.30.1.7510.
289. Durlach J. Recommended dietary amounts of magnesium: Mg RDA. *Magnes Res* 1989; 2(3):195–203.
290. Schimatschek HF, Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Magnes Res* 2001; 14(4):283–90.
291. Arinzon Z, Peisakh A, Schrire S, Berner YN. Prevalence of hypomagnesemia (HM) in a geriatric long-term care (LTC) setting. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 51(1):36–40. doi: 10.1016/j.archger.2009.07.002.
292. Wessells KR, Brown KH. Estimating the global prevalence of zinc deficiency: results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting. *PLoS ONE* 2012; 7(11):e50568. doi: 10.1371/journal.pone.0050568.
293. Jung A, Spira D, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I, Norman K. Zinc Deficiency Is associated With Depressive Symptoms-Results From the Berlin Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017; 72(8):1149–54. doi: 10.1093/gerona/glw218.
294. Masayoshi Y, Hidetoshi O. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on bone metabolism in tissue culture. *Biochemical Pharmacology* 1989; 38(20):3453–9. doi: 10.1016/0006-2952(89)90114-7.
295. Yamaguchi M, Segawa Y, Shimokawa N, Tsuzuike N, Tagashira E. Inhibitory effect of beta-alanyl-L-histidinato zinc on bone resorption in tissue culture. *Pharmacology* 1992; 45(5):292–300. doi: 10.1159/000139013.
296. Suzuki T, Kajita Y, Katsumata S-i, Matsuzaki H, Suzuki K. Zinc Deficiency Increases Serum Concentrations of Parathyroid Hormone through a Decrease in Serum Calcium and Induces Bone Fragility in Rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2015; 61(5):382–90. doi: 10.3177/jnsv.61.382.
297. Zheng J, Mao X, Ling J, He Q, Quan J. Low serum levels of zinc, copper, and iron as risk factors for osteoporosis: a meta-analysis. *Biol Trace Elem Res* 2014; 160(1):15–23. doi: 10.1007/s12011-014-0031-7.
298. Yamaguchi M. Role of nutritional zinc in the prevention of osteoporosis. *Mol Cell Biochem* 2010; 338(1-2):241–54. doi: 10.1007/s11010-009-0358-0.

299. WHO. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995–2005: WHO Global Database on Vitamin A Deficiency; 2009.
300. Hadji P, Klein S, Gothe H, Häussler B, Kless T, Schmidt T et al. The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(4):52–7. doi: 10.3238/arztebl.2013.0052.
301. Yan X, Zhang N, Cheng S, Wang Z, Qin Y. Gender Differences in Vitamin D Status in China. *Med Sci Monit* 2019; 25:7094–9. doi: 10.12659/MSM.916326.
302. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Morita M, Yamada H, Tanaka S et al. Profiles of vitamin D insufficiency and deficiency in Japanese men and women: association with biological, environmental, and nutritional factors and coexisting disorders: the ROAD study. *Osteoporos Int* 2013; 24(11):2775–87. doi: 10.1007/s00198-013-2372-z.
303. Janssen HC, Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, van dSY. Determinants of vitamin D status in healthy men and women aged 40-80 years. *Maturitas* 2013; 74(1). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23200514/>.
304. Chin K-Y, Ima-Nirwana S, Wan Ngah WZ. Vitamin D is significantly associated with total testosterone and sex hormone-binding globulin in Malaysian men. *Aging Male* 2015; 18(3):175–9. doi: 10.3109/13685538.2015.1034686.
305. Tak YJ, Lee JG, Kim YJ, Park NC, Kim SS, Lee S et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and testosterone deficiency in middle-aged Korean men: a cross-sectional study. *Asian J Androl* 2014; 17(2):324–8. doi: 10.4103/1008-682X.142137.
306. Thürmann PA. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik und -dynamik von Arzneimitteln. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2005; 48(5):536–40. doi: 10.1007/s00103-005-1039-0.
307. Anderson GD. Gender differences in pharmacological response. *International review of neurobiology* 2008; 83. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18929073/>.
308. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol* (1985) 2000; 89(1):81–8. doi: 10.1152/jappl.2000.89.1.81.
309. Hassan-Smith ZK, Jenkinson C, Smith DJ, Hernandez I, Morgan SA, Crabtree NJ et al. 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 exert distinct effects

- on human skeletal muscle function and gene expression. *PLoS ONE* 2017; 12(2):e0170665. doi: 10.1371/journal.pone.0170665.
310. Vimalleswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med* 2013; 10(2):e1001383. doi: 10.1371/journal.pmed.1001383.
 311. Walsh JS, Bowles S, Evans AL. Vitamin D in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017; 24(6):389–94. doi: 10.1097/MED.0000000000000371.
 312. Perna L, Haug U, Schöttker B, Müller H, Raum E, Jansen EHJM et al. Public health implications of standardized 25-hydroxyvitamin D levels: a decrease in the prevalence of vitamin D deficiency among older women in Germany. *Prev Med* 2012; 55(3):228–32. doi: 10.1016/j.ypmed.2012.06.010.
 313. Dawson-Hughes B. Calcium insufficiency and fracture risk. *Osteoporos Int* 1996; 6 Suppl 3:37–41. doi: 10.1007/BF01623763.
 314. Warensjö E, Byberg L, Melhus H, Gedeberg R, Mallmin H, Wolk A et al. Dietary calcium intake and risk of fracture and osteoporosis: prospective longitudinal cohort study. *BMJ* 2011; 342:d1473. doi: 10.1136/bmj.d1473.
 315. Cameron ID, Murray GR, Gillespie LD, Robertson MC, Hill KD, Cumming RG et al. Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1):CD005465. doi: 10.1002/14651858.CD005465.pub2.
 316. Tinetti ME, Baker DI, McAvay G, Claus EB, Garrett P, Gottschalk M et al. A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331(13):821–7. doi: 10.1056/NEJM199409293311301.
 317. Becker C, Kron M, Lindemann U, Sturm E, Eichner B, Walter-Jung B et al. Effectiveness of a multifaceted intervention on falls in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(3):306–13. doi: 10.1046/j.1532-5415.2003.51103.x.
 318. Campbell AJ, Robertson MC. Implementation of multifactorial interventions for fall and fracture prevention. *Age Ageing* 2006; 35 Suppl 2:ii60–ii64. doi: 10.1093/ageing/afl089.

319. Müller D, Borsi L, Stracke C, Stock S, Stollenwerk B. Cost-effectiveness of a multifactorial fracture prevention program for elderly people admitted to nursing homes. *Eur J Health Econ* 2015; 16(5):517–27. doi: 10.1007/s10198-014-0605-5.
320. Hochberg MC, Williamson J, Skinner EA, Guralnik J, Kasper JD, Fried LP. The prevalence and impact of self-reported hip fracture in elderly community-dwelling women: the Women's Health and Aging Study. *Osteoporos Int* 1998; 8(4):385–9. doi: 10.1007/s001980050079.
321. Schürch MA, Rizzoli R, Mermillod B, Vasey H, Michel JP, Bonjour JP. A prospective study on socioeconomic aspects of fracture of the proximal femur. *J Bone Miner Res* 1996; 11(12):1935–42. doi: 10.1002/jbmr.5650111215.
322. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381(6):520–30. doi: 10.1056/NEJMoa1900906.
323. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006; 96(2):252–61. doi: 10.2105/AJPH.2004.045260.

6 Anhang

Anhang 1: Für die Einordnung der Ergebnisse

Referenzwerte der verschiedenen Parameter

	Referenzbereich
Vitamin D	30 – 100 ng/ml
Calcium	8,4 – 10,5 mg/dl
Parathormon (PTH)	15 – 65 pg/ml
Alkalische Phosphatase (AP)	Frauen: 35 – 105 U/l Männer: 40 – 130 U/l
Knochendichte (BMD)	$\geq -1 \text{ g/cm}^2$

Anhang 2: Consort-Checkliste

Abschnitt/Thema	Num- mer	Beschreibung	Studie						
			I	II	III	IV	V*	VI	VII
Titel und Zusammenfassung									
	1a	Kennzeichnung im Titel als randomisierte Studie	0	0	0,5	0,5	0,5	0	0,5
	1b	Strukturierte Zusammenfassung von Studiendesign, Methoden, Resultaten und Schlussfolgerungen	0,25	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Einleitung									
Hintergrund und Ziele	2a	Wissenschaftlicher Hintergrund und Begründung der Studie	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	2b	Genaue Fragestellung oder Hypothesen	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Methode									
Studiendesign	3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell), einschließlich Zuteilungsverhältnis der Patienten zu den Gruppen	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	3b	Wichtige Änderungen der Methoden nach Studienbeginn (z. B. Eignungskriterien) mit Gründen	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Probanden / Patienten	4a	Eignungskriterien der Probanden/Patienten	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	4b	Umgebung und Ort der Studiendurchführung	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

Intervention / Behandlung	5	Durchgeführte Interventionen in jeder Gruppe mit präzisen Details, einschließlich wie und wann die Interventionen durchgeführt wurden, um eine Replikation der Studie zu ermöglichen	1	1	1	1	1	1	1
Endpunkte	6a	Vollständig definierte, primäre und sekundäre Endpunkte (früher „Zielkriterien“ genannt), einschließlich wie und wann sie erhoben wurden	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	6b	Änderungen der Endpunkte nach Studienbeginn mit Angabe der Gründe	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Fallzahlbestimmung	7a	Wie wurde die Fallzahl berechnet?	0,5	0	0,5	0,5	0	0,5	0,5
	7b	Falls zutreffend, Erklärung aller Zwischenanalysen und Abbruchkriterien	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
<i>Randomisierung</i>									
Erzeugung der Behandlungsfolge	8a	Methode zur Generierung der Zufallszuteilung	0,25	0,25	0,5	0,5	0,5	0,25	0,5
	8b	Art der Randomisierung; Details jedweder Restriktionen (z. B. Blockbildung, Blockgröße)	0,5	0	0,5	0,5	0,5	0	0,5
Mechanismen der Geheimhaltung der Behandlungsfolge	9	Mechanismen zur Umsetzung der Zuteilungssequenz (z. B. sequenziell nummerierte Behälter) und Beschreibung aller Schritte zur Geheimhaltung der Sequenz bis zur Interventionszuordnung	0	1	1	1	0	0	0

Durchführung	10	Wer führte die Zufallszuteilung durch, wer nahm die Teilnehmer in die Studie auf und wer teilte die Teilnehmer den Interventionen zu	0	0	1	1	0	0	1
Verblindung	11a	Falls durchgeführt, wer war bei der Interventionszuordnung verblindet? (z. B. Teilnehmer, Ärzte, Therapeuten, diejenigen, die die Endpunkte beurteilten)	0	0,5	0,5	0,5	0	0,5	0
	11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit der Interventionen	0,5	0,5	0,5	0,5	0	0	0
Statistische Methoden	12a	Statistische Methoden, die zum Vergleich der Gruppen hinsichtlich primärer und sekundärer Endpunkte eingesetzt wurden	0,25	0,5	0,25	0,25	0,25	0,5	0,5
	12b	Methoden, die für zusätzliche Analysen eingesetzt wurden, wie Subgruppenanalysen, adjustierte Analysen	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
<i>Ergebnisse</i>									
Ein- und Ausschlüsse (ein Flussdiagramm wird dringend empfohlen)	13a	Für jede Gruppe Anzahl der Studienteilnehmer, die randomisiert zugeteilt wurden, die die geplante Intervention erhielten und die hinsichtlich des primären Endpunkts analysiert wurden	0,25	0,25	0,5	0,5	0,25	0	0,5

	13b	Für jede Gruppe Zahl der Studienausscheider und Ausschlüsse nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Aufnahme/Rekrutierung	14a	Zeitraum der Rekrutierung und Nachbeobachtung	0,25	0,25	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	14b	Warum die Studie endete oder gestoppt wurde	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	15	Eine Tabelle demographischer und klinischer Charakteristika für jede Gruppe	1	1	1	1	1	1	1
Anzahl der ausgewerteten Probanden/ Patienten	16	Für jede Gruppe, Anzahl der Teilnehmer, die in die Analyse eingeschlossen wurde und Angabe, ob diese der Anzahl der ursprünglich zugeteilten Gruppen entsprach	1	1	1	1	1	1	1
Ergebnisse und Schätzmethoden	17a	Für jeden primären und sekundären Endpunkt Ergebnisse für jede Gruppe und die geschätzte Effektgröße sowie ihre Präzision (z. B. 95% Konfidenzintervall)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	17b	Für binäre Endpunkte wird empfohlen, sowohl die absoluten als auch die relativen Effektgrößen anzugeben	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Zusätzliche Analysen	18	Resultate von weiteren Analysen, einschließlich Subgruppenanalysen und adjustierten Analysen mit Angabe, ob diese präspezifiziert oder exploratorisch durchgeführt wurden	1	1	1	1	1	1	1

Schaden	19	Alle wichtigen Schäden (früher „unerwünschte Wirkungen“ genannt) innerhalb jeder Gruppe	1	1	1	1	1	1	1
<i>Diskussion</i>									
Limitierungen	20	Studienlimitierungen mit Angabe zu potentieller Verzerrung, fehlender Präzision und, falls relevant, Multiplizität von Analysen	1	1	1	1	1	1	1
Generalisierbarkeit	21	Generalisierbarkeit (externe Validität, Anwendbarkeit) der Studienergebnisse	1	1	1	1	1	1	1
Interpretation	22	Interpretation konsistent mit den Ergebnissen, Abwägung des Nutzens und Schadens, Berücksichtigung anderer relevanter Evidenz	1	1	1	1	1	1	1
<i>Andere Informationen</i>									
Registrierung	23	Registrierungsnummer und Name des Studienregisters	0	0	0	0	0	0	1
Protokoll	24	Wo das vollständige Protokoll eingesehen werden kann, falls verfügbar	0	0	0	0	0	0	1
Finanzierung	25	Quellen der Finanzierung und anderer Unterstützung (wie Lieferung von Medikamenten), Rolle des Geldgebers	1	1	1	1	1	1	1
Gesamtpunktzahl 25 Punkte			18,75	19,75	22,75	22,75	19	18,75	22

Anhang 3: Jadad-Skala

1. Wurde die Studie als randomisiert beschrieben? (**Ja** 1 Punkt, **Nein** kein Punkt)
2. War die Randomisierung sachgerecht? (**Ja** 1 Punkt, **Nein** -1 Punkt)
3. Wurde die Studie als doppelblind beschrieben? (**Ja** 1 Punkt, **Nein** kein Punkt)
4. War die Verblindung sachgerecht? (**Ja** 1 Punkt, **Nein** -1 Punkt)
5. Wurden die Ausfälle (*Drop-outs*) begründet? (**Ja** 1 Punkt, **Nein** kein Punkt)

	Zu 1.	Zu 2.	Zu 3.	Zu 4.	Zu 5.	Gesamt
Chapuy 1992/94	1	1	0	1	1	4
Chapuy 2002	1	1	1	1	1	5
Flicker 2005	1	1	1	1	1	5
Grant 2005	1	1	1	1	1	5
Harwood 2004	1	1	0	-1	1	2
Pfeifer 2008	1	1	1	-1	1	3
Salovaara 2010	1	1	0	-1	1	2

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt und motiviert haben.

Zuerst gebührt mein Dank Herrn Prof. Wolfgang Plitz, der meine Doktorarbeit betreut und begutachtet hat. Für die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken.

Ebenfalls möchte ich mich unendlich bei meiner Schwiegermutter Dr. Karen Jensen bedanken, die mir mit viel Geduld, Interesse und Hilfsbereitschaft zur Seite stand.

Ein besonderer Dank gilt meinem Ehemann für die zahlreichen interessanten Diskussionen und Ideen, mit denen er maßgeblich dazu beigetragen hat, dass diese Doktorarbeit in dieser Form vorliegt.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir mein Studium und die Promotion durch ihre Unterstützung ermöglicht haben und stets ein offenes Ohr für mich hatten.

Theresa Jensen

Affidavit



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Jensen, Theresa

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

„Vitamin D und Calcium in der Frakturprävention bei über 65-Jährigen“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 02.06.2022

Ort, Datum

Theresa Jensen

Unterschrift Doktorandin