

Vit-D3, Eisen, Folsäure – Prävention der Mangelversorgung erforderlich / sinnvoll?

Andreas F. H. Pfeiffer



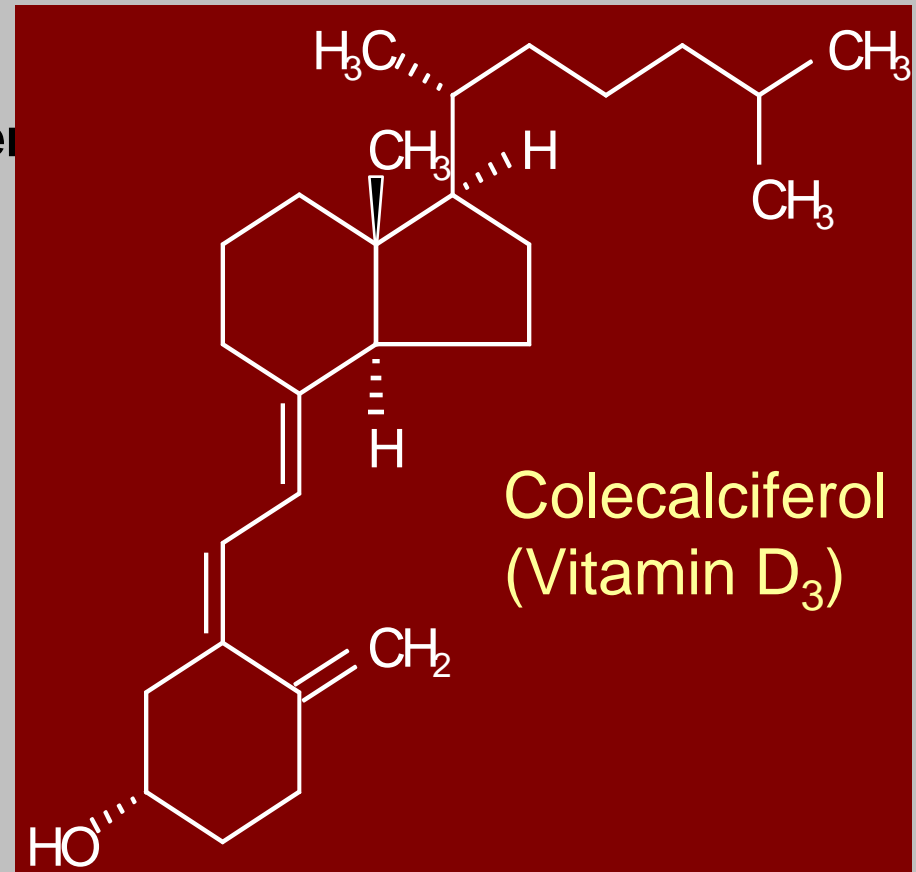
**Abteilung für Klinische Ernährung
Deutsches Institut für Ernährungsforschung – Potsdam Rehbrücke**



**Charité Universitätsmedizin Berlin
Abteilung für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin**

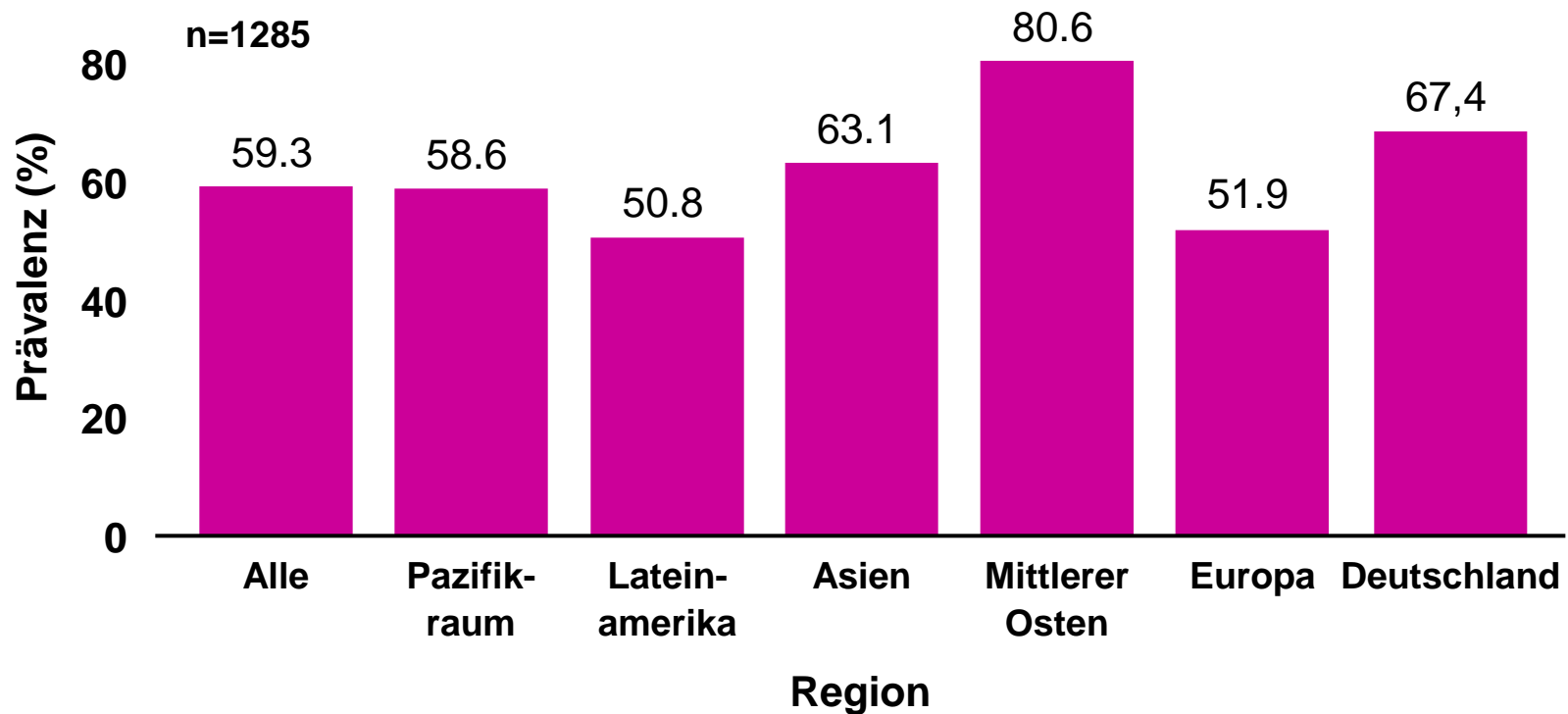
Vitamin D₃ (Colecalciferol)

- Natürlich auftretende Form des Vitamin D im Menschen
- Entsteht durch UV-Bestrahlung der Haut aus Provitamin D₃ (7-Dehydrocholesterin)
- In fettem Seefisch, Lebertran und Eiern enthalten
- Biologisch schwach wirksam
- Calcitriol (1 α , 25 (OH)₂ Vit. D₃), der aktive Metabolit entsteht durch Hydroxylierung in Leber (25) und Niere (1 α)



Prävalenz des Vitamin-D-Mangels (Serumspiegel <30 ng/ml) bei postmenopausalen, osteoporotischen Frauen in verschiedenen Regionen

In allen untersuchten Regionen fand sich eine hohe Prävalenz für Vitamin-D-Unterversorgung



Vitamin-D-Mangel war definiert als 25(OH)D-Spiegel < 30 ng/ml

25(OH)Vit-D3 und Mortalität in NHANES 1988 – 1994 followed up to 2000, n= 13391: gesteigerte Mortalität in der niedrigsten Quartile (< 17,8 ng/ml)

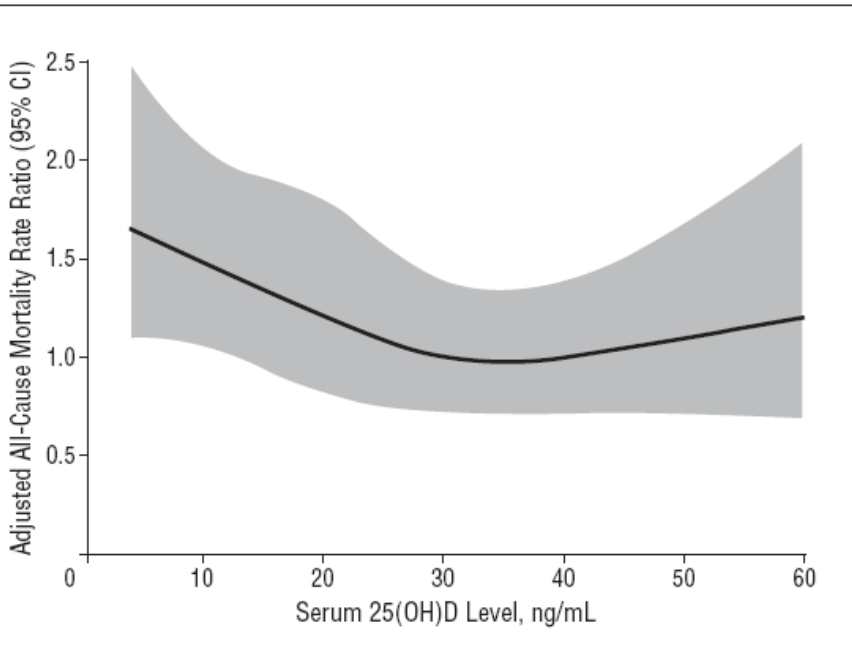


Figure 1. Restricted cubic spline showing the fully adjusted associations between serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels and all-cause mortality in 13 331 participants of the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Knots are at 10.9, 20.5, 28.9, and 45.9 ng/mL. To convert 25(OH)D to nanomoles per liter, multiply by 2.496. CI indicates confidence interval.

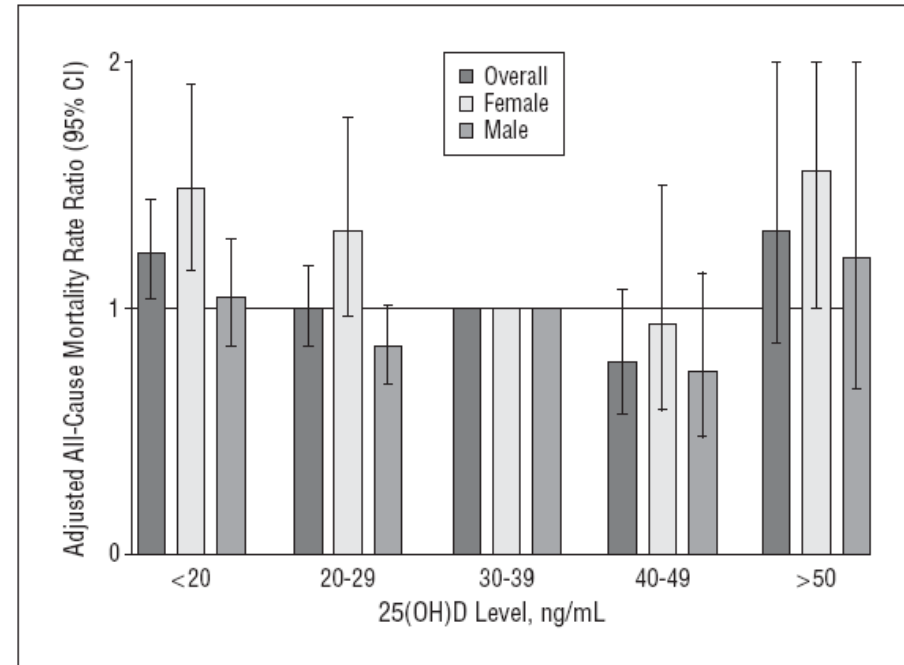


Figure 2. Associations between 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels and all-cause mortality in 13 331 participants of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, overall and by sex. To convert 25(OH)D to nanomoles per liter, multiply by 2.496. CI indicates confidence interval.

Keine gesteigerte Mortalität für die kardiovaskuläre und neoplastische Mortalität als Untergruppen.

Reduktion kardiovaskulärer Mortalität bei 40 – 70 jährigen Männern in einer nested Case Control Study der Health Professional Follow up Study

Table 3. Estimated RRs of MI by Level of 25(OH)D at Baseline During 10 Years of Follow-up

Variable	Plasma 25(OH)D, ng/mL				P Value (Trend)
	≤15.0	15.1-22.5	22.6-29.9	≥30.0	
Cases/controls, No.	63/87	156/307	165/299	70/207	NA
RR (95% CI)					
Matching variables	2.42 (1.53-3.84)	1.65 (1.15-2.37)	1.72 (1.22-2.42)	1 [Reference]	<.001
MV1 ^a	2.01 (1.22-3.30)	1.45 (0.99-2.12)	1.56 (1.09-2.22)	1 [Reference]	.02
MV2 ^b	2.09 (1.24-3.54)	1.43 (0.96-2.13)	1.60 (1.10-2.32)	1 [Reference]	.02

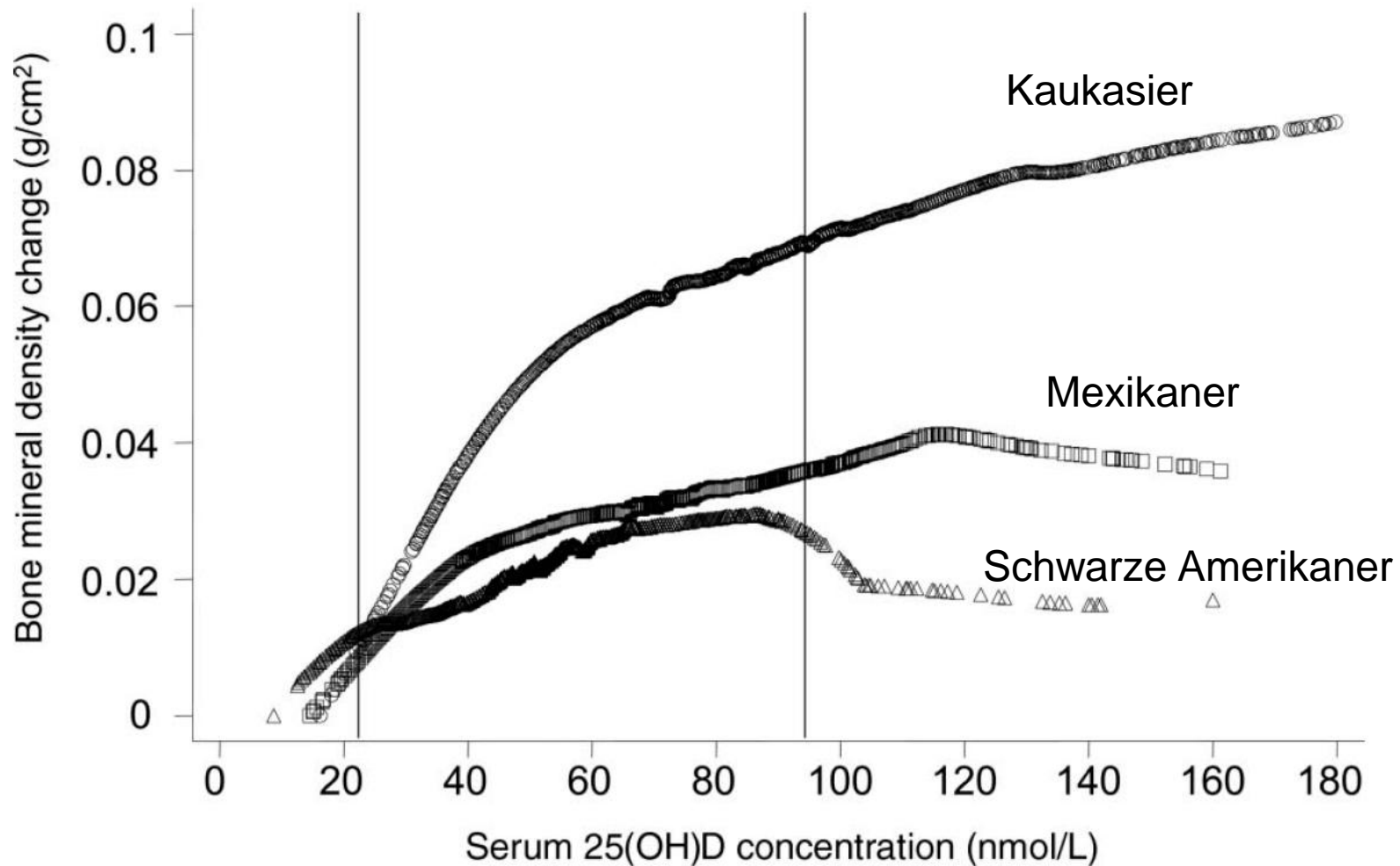
Abbreviations: CI, confidence interval; MI, myocardial infarction; MV, multivariate; NA, not applicable; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; RR, relative risk.

SI conversion factor: To convert 25(OH)D to nanomoles per liter, multiply by 2.496.

^aMV1: matching variables (age, month and year of blood collection, and smoking status) and family history of MI before the age of 60 years, history of diabetes mellitus, history of hypertension, alcohol intake, body mass index, physical activity, region, race, multivitamin use, marine ω-3 intake, and fasting status.

^bMV2: all the variables in MV1 and high- and low-density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels.

Optimale 25(OH)D Blutspiegel: bessere Knochendichte



Optimale 25(OH)D Blutspiegel: Muskelkraft und Koordination

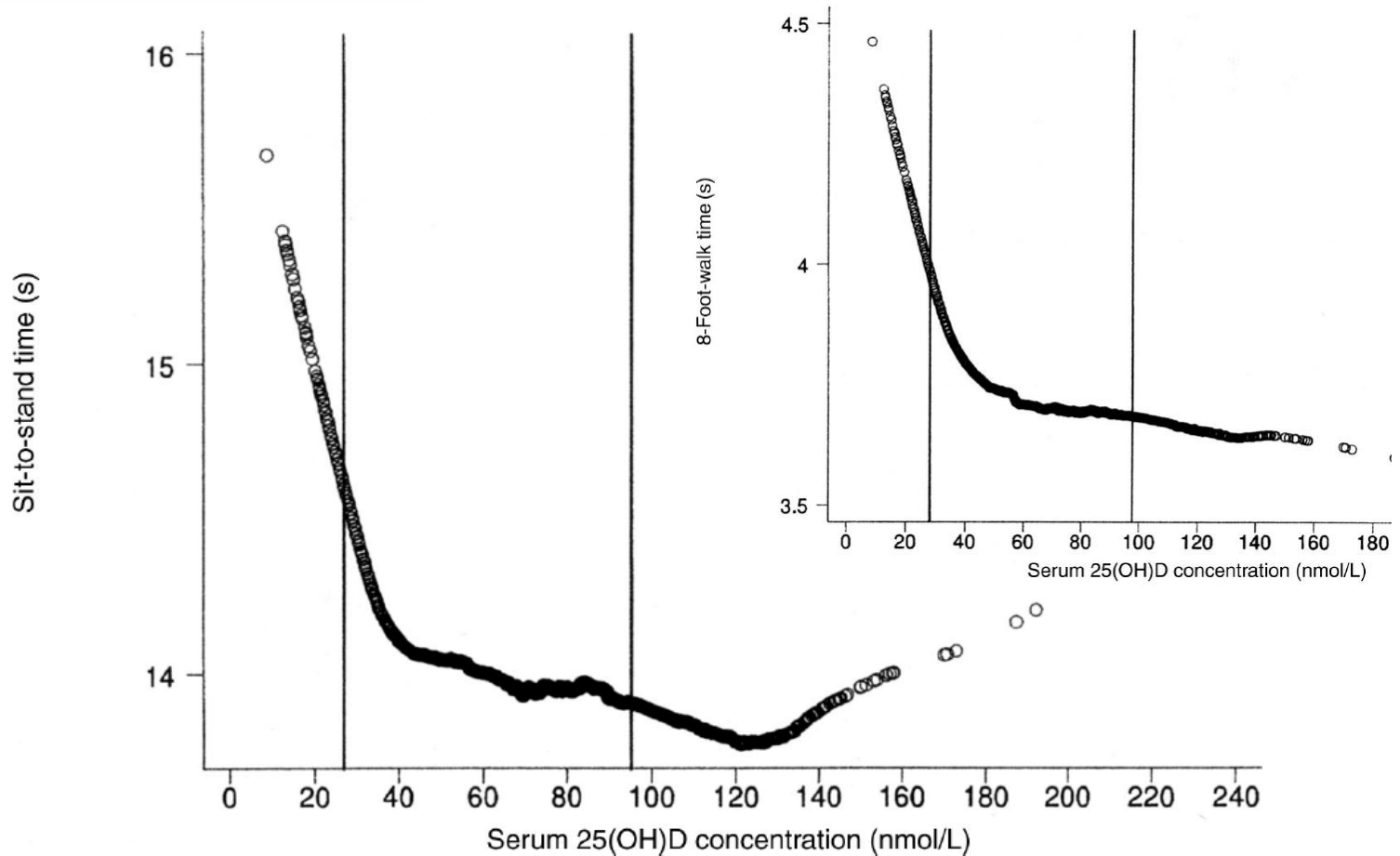
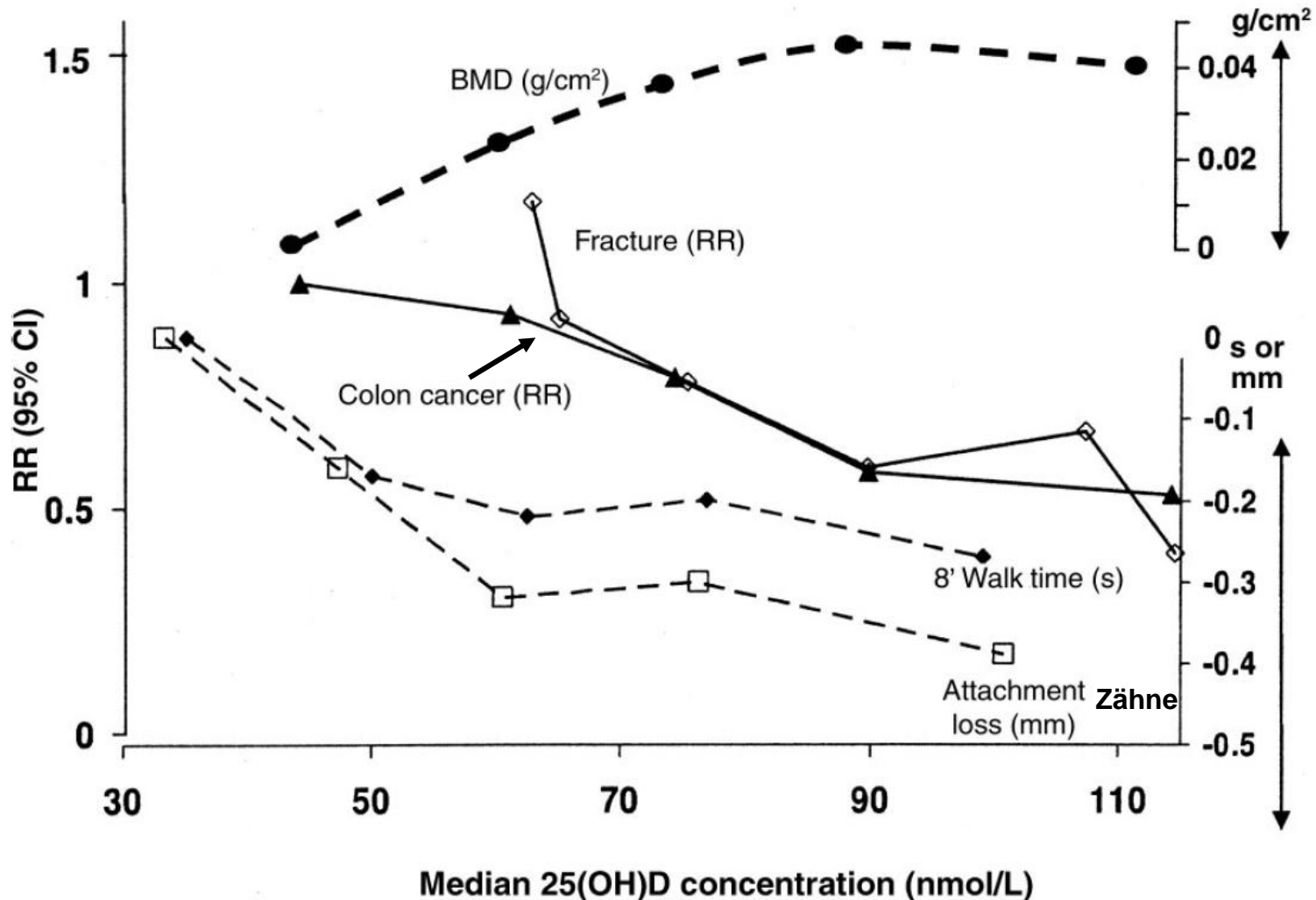


FIGURE 3. The relation between 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] concentrations and lower-extremity function, as tested by the 8-foot walk and sit-to-stand tests. Both analyses were controlled for sex, age (5-y categories), race-ethnicity, BMI, poverty income ratio, daily calcium intake, number of medical comorbidities, use of a walking device, self-reported arthritis, and activity level. In addition, the model was controlled for month of vitamin D measurement to adjust for seasonal changes in vitamin D concentrations (9). Mean (\pm SD) age of the total population was 71.4 ± 7.9 y, 49% of the population was female, and 25% were classified as inactive. Adapted from reference 29.

Optimale 25(OH)D Blutspiegel: Knochendichte und Frakturrate, Kolonkarzinom, Muskelkraft und Zahnverlust werden durch hohe Vit-D3 Spiegel in epidemiologischen Studien günstig beeinflusst



25(OH)-Vitamin D3 in Beobachtungsstudien

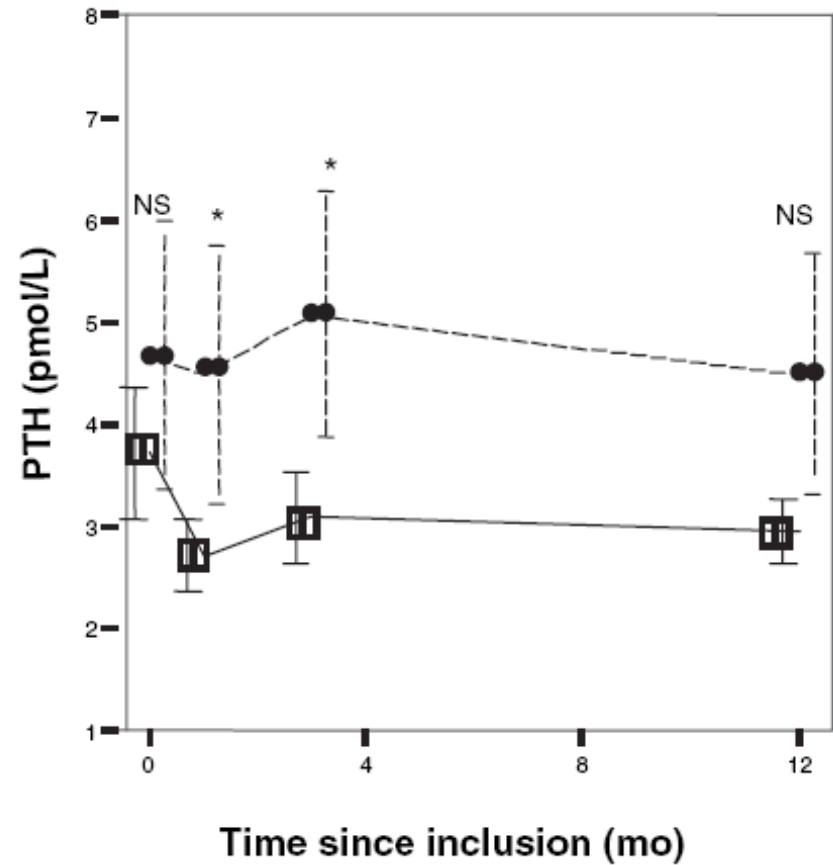
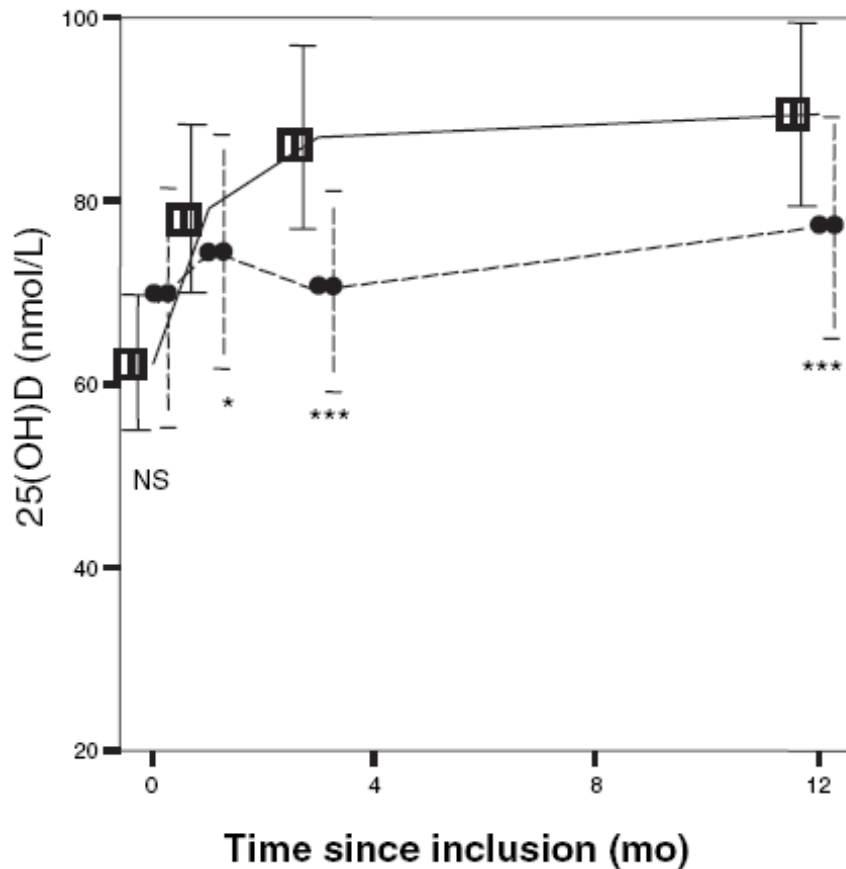
Assoziationen mit höheren Spiegeln

- **Höhere Knochendichte**
- **Bessere Muskelkraft und Koordination**
- **Reduzierte kardiovaskuläre Mortalität bei Männern**
- **Reduzierte Gesamtmortalität Männer und Frauen**
- **Reduzierte Inzidenz des Colon-Karzinoms**
- **Besserer Zahnstatus**

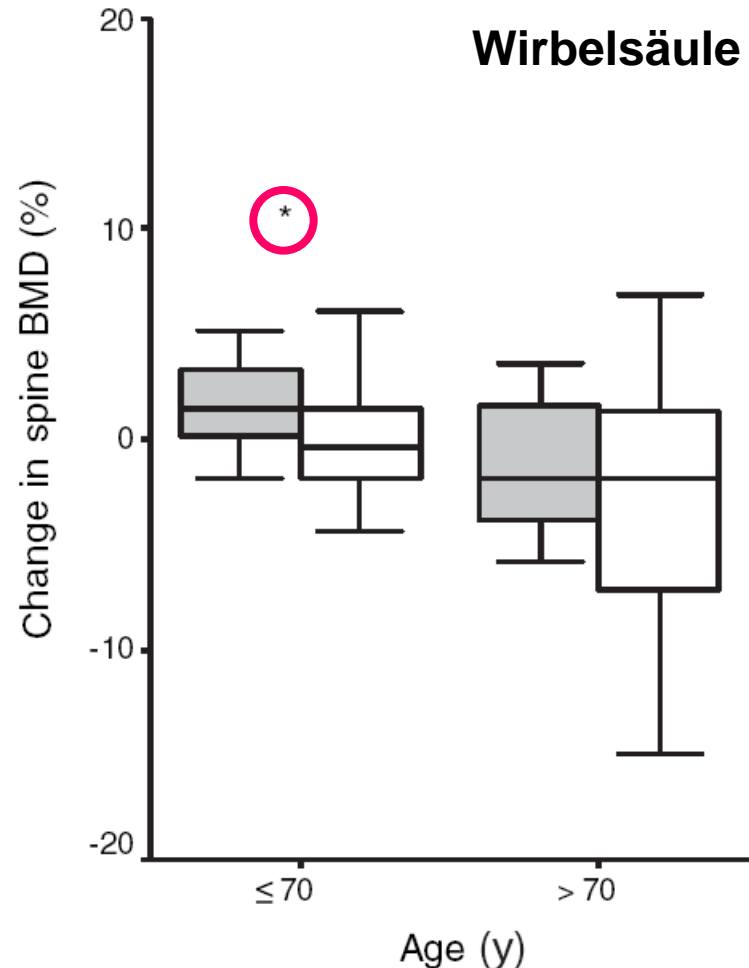
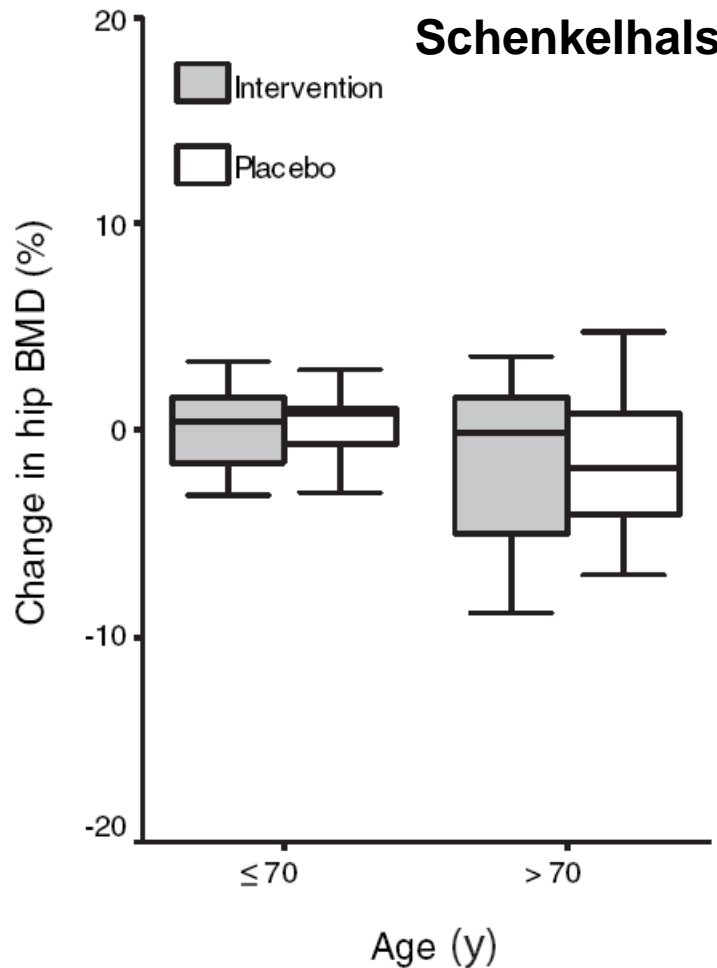
Vitamin D3

Supplementieren ?

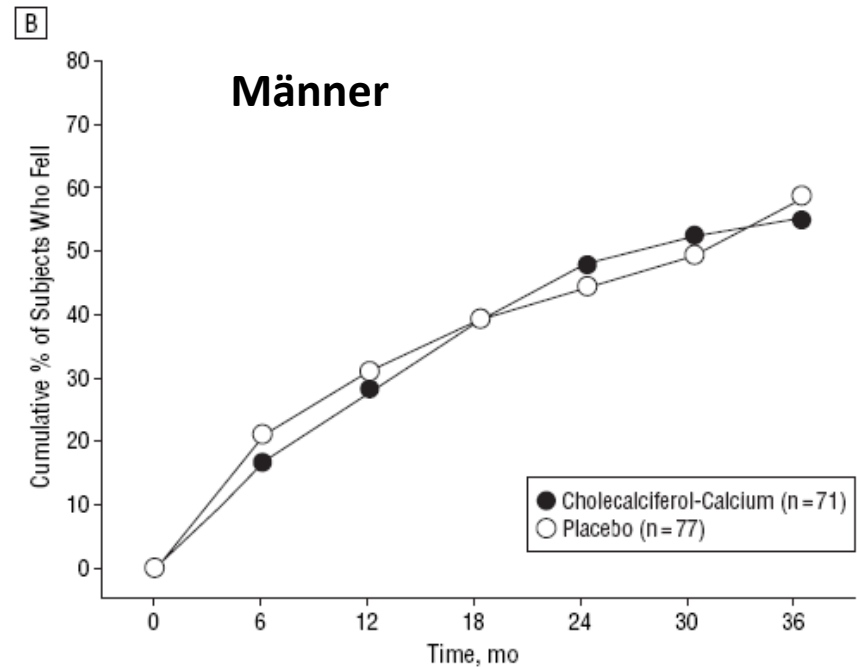
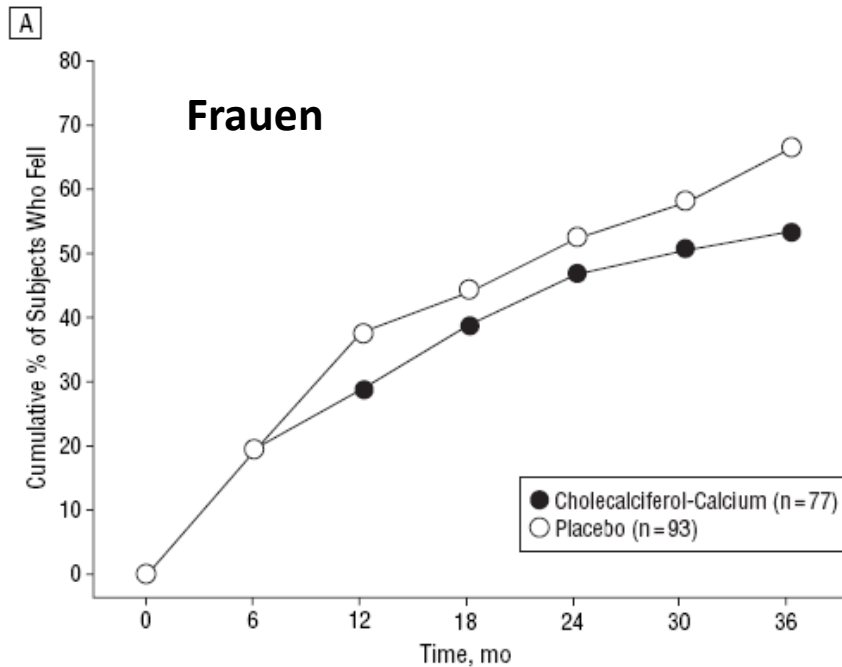
Therapie mit 1400 IU Vit D + 3 g Kalzium / Tag nach Schenkelhalsfraktur: Anstieg des Serum 25(OH) Vit D3 und Abfall des PTH



Therapie mit 1400 IU Vit D + 3 g Kalzium / Tag nach Schenkelhalsfraktur: Anstieg des Serum 25(OH) Vit D3 und Abfall des PTH



Risiko von Stürzen wird durch 25(OH)D + Calcium bei > 65 Jahre alten Frauen, aber nicht bei Männern, reduziert



Metaanalyse – Wirkung von Vit-D Supplementation (etwa 500 IU/Tag) auf die Gesamtmortalität in 18 randomisierten prospektiven Studien

Table 2. Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin D in Randomized Trials With Vitamin D Supplements^a

Source	Mean Follow-up, mo	Daily Dose of Vitamin D in Intervention Group, IU	Mean Serum 25-Hydroxyvitamin D ₃ (ng/mL) ^b				Ratio for In-Study Level, Intervention vs Control Group
			Intervention Group		Control Group		
			Baseline	In Study	Baseline	In Study	
Chapuy et al, ²⁹ 1992	18	800	14.5	42.0	14.5	11.0	3.8
Lips et al, ³⁰ 1996	42	400	10.4	24.8	10.8	9.2	2.7
Krieg et al, ³² 1999	24	880	11.9	26.5	11.7	5.7	4.6
Chapuy et al, ³³ 2002 ^c	24	800	8.8	31.0	9.1	6.0	5.2
Meyer et al, ³⁴ 2002	24	400	18.8	25.6	20.4	18.4	1.4
Trivedi et al, ¹⁶ 2003	60	830 ^d	NA	29.7	NA	21.4	1.4
Meier et al, ³⁷ 2004	24	500	30.1	35.1	30.8	20.5	1.7
RECORD Trial, ²⁸ 2005	60	800	15.2	24.8	15.2	17.4	1.4
Schleithoff et al, ⁴¹ 2006	15	2000	14.4	41.2	15.3	18.9	2.2

Metaanalyse – Wirkung von Vit-D Supplementation (etwa 500 IU/Tag) auf die Gesamtmortalität in 18 randomisierten prospektiven Studien

Trials With Decent Statistical Power	No. of Deaths/No. of Participants	
	Intervention Group	Control Group
Chapuy et al, ²⁹ 1992	258/1634	274/1636
Lips et al, ³⁰ 1996	223/1291	251/1287
Chapuy et al, ³³ 2002	71/393	45/190
Meyer et al, ³⁴ 2002	169/569	163/575
Trivedi et al, ¹⁶ 2003	224/1345	247/1341
Porthouse et al, ³⁹ 2005	57/1321	68/1993
RECORD Trial, ²⁸ 2005	438/2649	460/2643
Flicker et al, ⁴⁰ 2004	76/312	85/313
Jackson et al, ⁴² 2006	744/18176	807/18106

Subtotal SRR (95% CI) **0.92 (0.86-0.99)**

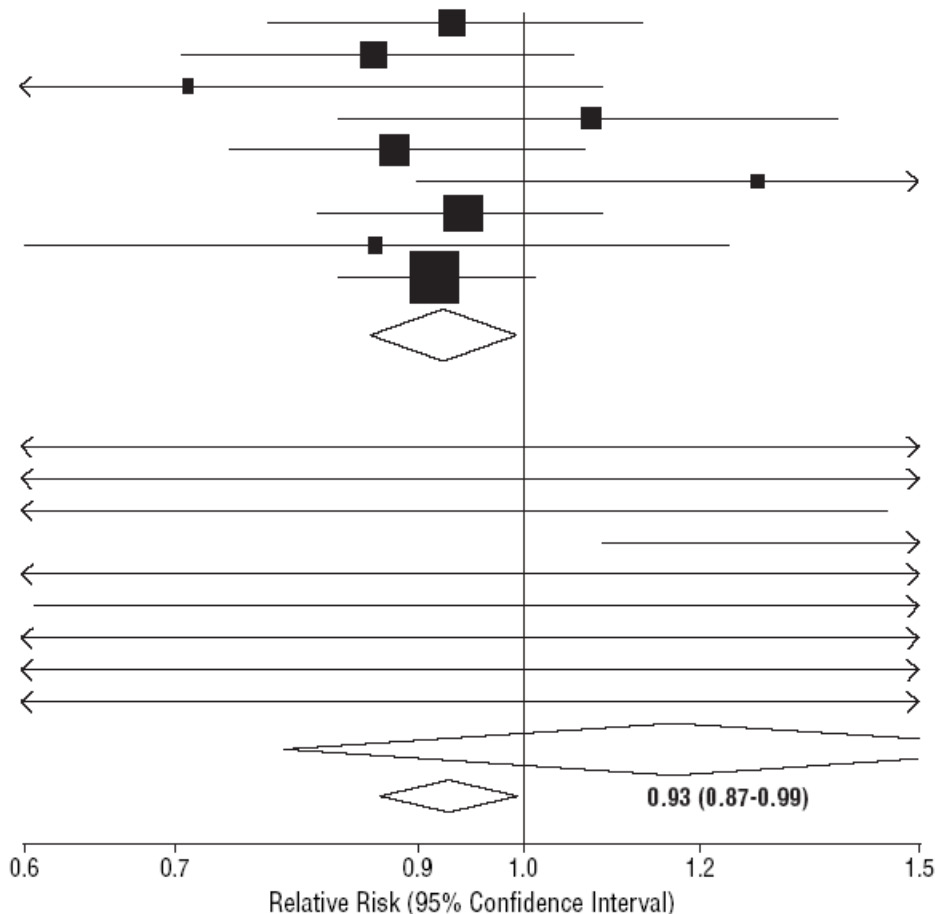
Trials With Low Statistical Power

Baekgaard et al, ³¹ 1998	0/80	1/80
Komulainen et al, ¹⁸ 1999	0/116	1/116
Krieg et al, ³² 1999	21/124	26/124
Latham et al, ³⁵ 2003	11/121	3/122
Avenell et al, ²⁷ 2004	4/70	3/64
Harwood et al, ³⁵ 2004	24/113	5/37
Meier et al, ³⁷ 2004	0/30	1/25
Brazier et al, ³⁸ 2005	3/95	1/97
Schleithoff et al, ⁴¹ 2006	7/61	6/62

Subtotal SRR (95% CI) **1.15 (0.79-2.73)**

All trials **2330/28500** **2447/28811**

χ^2 Test for heterogeneity: $P = .52$



Calcium/Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Events WHI Study

- **36.282 Frauen, postmenopausal - 50 – 79 Jahre alt**
- **Calcium 500 mg / 200 IE Vit D 2x täglich oder Placebo**
- **Dauer 7 Jahre**
- **83% Kaukasier**
- **Calcium Aufnahme 1148 mg/Tag in der Ca/VitD Gruppe und 1154 mg/Tag in der Placebogruppe zu Studienbeginn**
- **Vit D Aufnahme initial: 365 IU/Tag Ca/VitD und 368 IU/Tag Placebo**

Sekundärer Endpunkt präspezifiziert:

- **verändert Vit D und Calcium das Risiko für Herzinfarkt, kardiovaskulär bedingten Tod oder Schlaganfall**

Calcium/Vitamin D3 Supplementation: **Frakturrate unverändert**

WHI Study

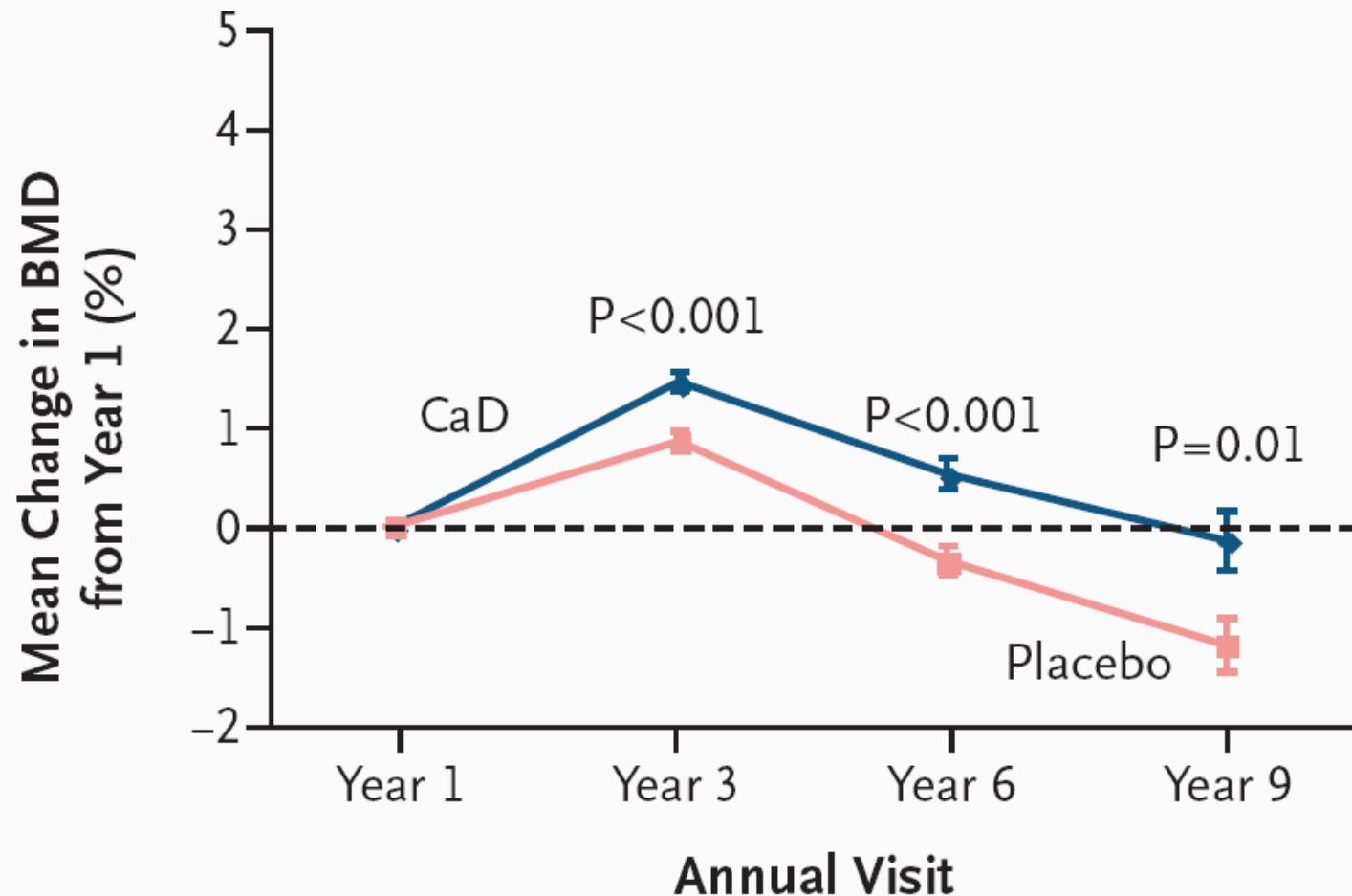
WHI Study, NEJM 2006

Table 2. Effect of Calcium with Vitamin D Supplementation on Clinical Outcomes, According to Randomly Assigned Group.*

Analysis	Calcium + Vitamin D	Placebo	Hazard Ratio (95% CI) †
Intention-to-treat analysis			
Follow-up time — yr	7.0±1.4	7.0±1.4	
Rate of fracture — no. of cases (annualized %)			
Hip	175 (0.14)	199 (0.16)	0.88 (0.72–1.08)
Clinical vertebral	181 (0.14)	197 (0.15)	0.90 (0.74–1.10)
Lower arm or wrist	565 (0.44)	557 (0.44)	1.01 (0.90–1.14)
Total	2102 (1.64)	2158 (1.70)	0.96 (0.91–1.02)

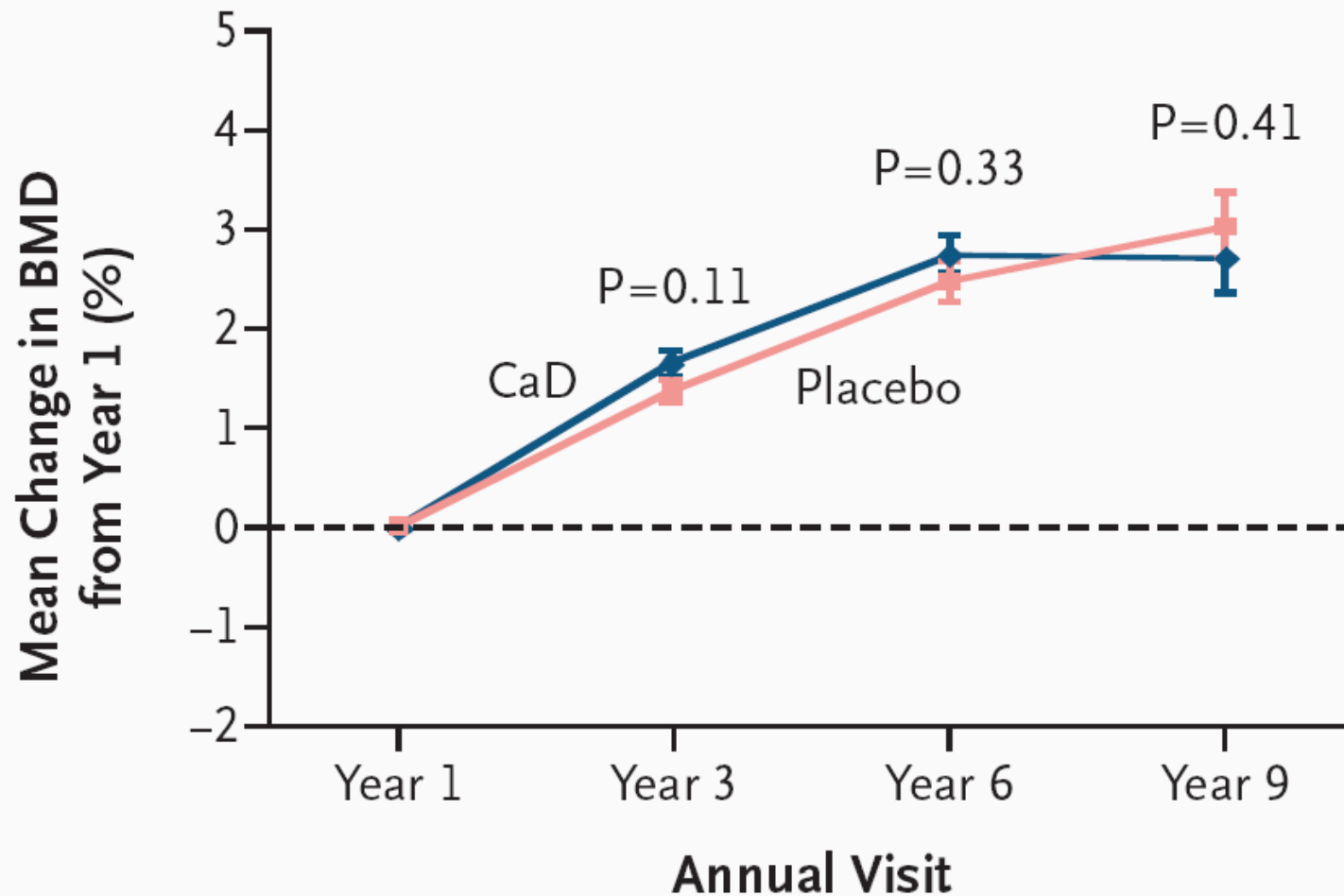
Calcium/Vitamin D Supplementation: 1% Zunahme der Knochendichte in der Hüfte (WHI Study)

A Total Hip



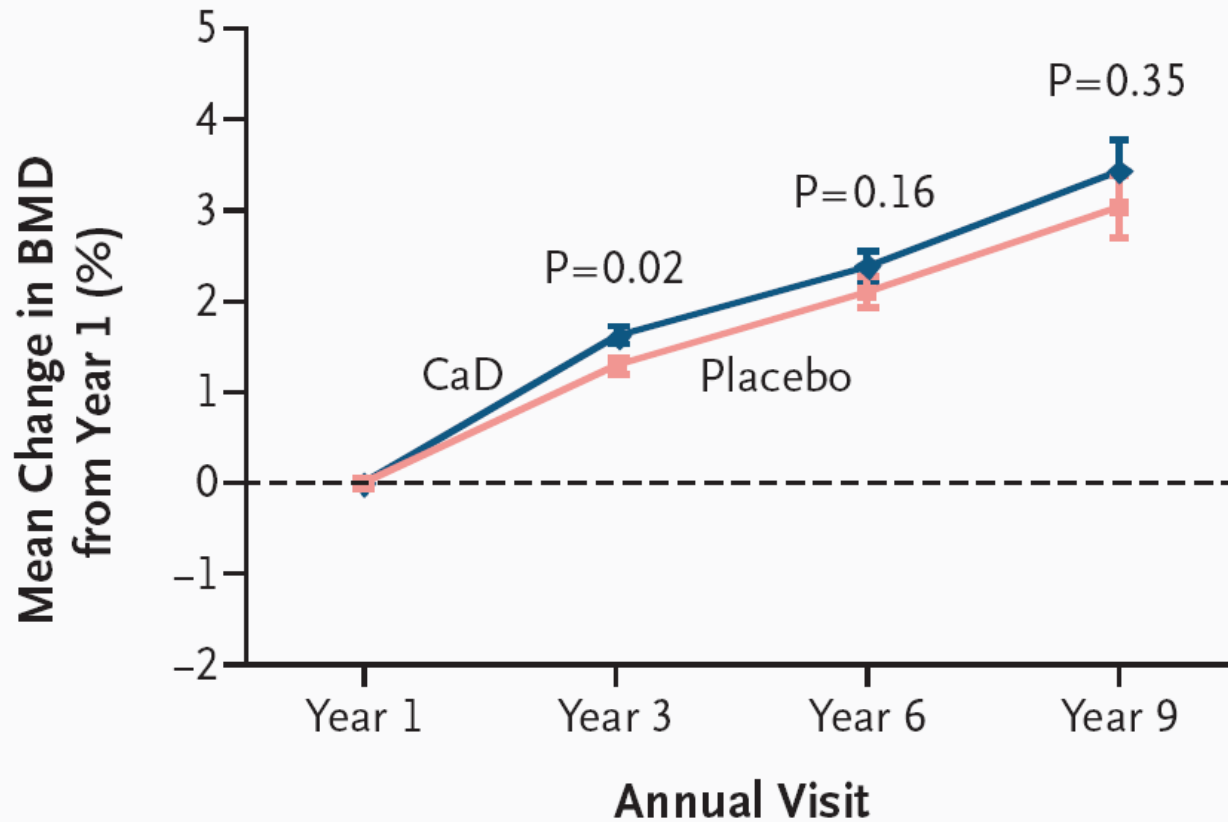
Calcium/Vitamin D Supplementation: Knochengesundheit WHI Study

B Total Spine



Calcium/Vitamin D3 Supplementation: Knochengesundheit WHI Study

C Whole Body



Minimum No.

CaD	1181	1067	949	406
Placebo	1162	1079	933	415

Calcium/Vitamin D3 Supplementation: NIERENSTEINE ?

WHI Study

Signifikanter Anstieg des relativen Risikos für Nierensteine um 17% in der behandelten Gruppe

Calcium/Vitamin D Supplementation and Knochengesundheit

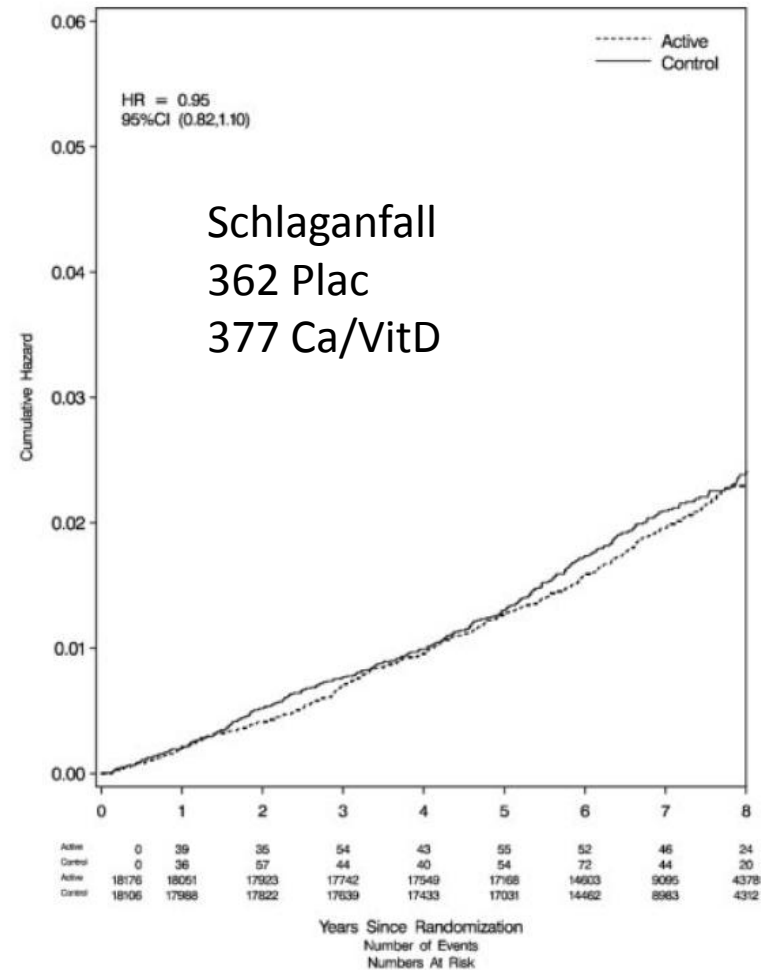
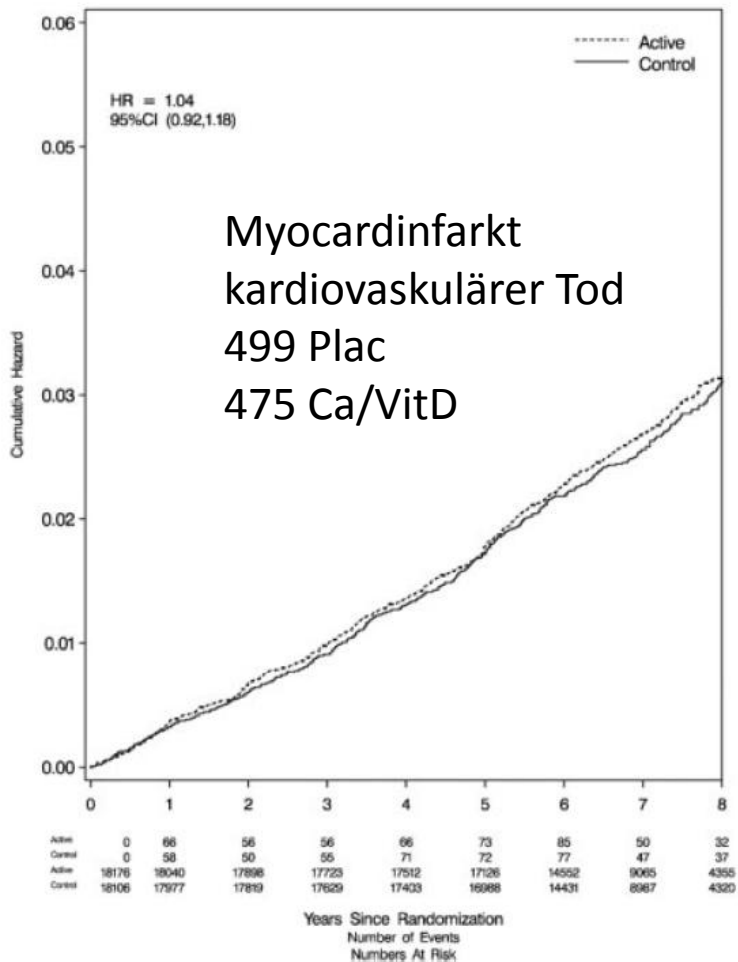
WHI Studie : Interpretation und Kritikpunkte

- **Vit D₃ 2 x 200 IU und Calcium 1000 mg haben keinen signifikanten Effekt auf Frakturen.**
- **Kleiner Effekt auf Frakturen der Hüfte wenn nur Frauen die 80% der Medikation genommen haben, berücksichtigt werden**
- **VitD + Calcium erhöhten das Risiko für Nierensteine**

Kritik:

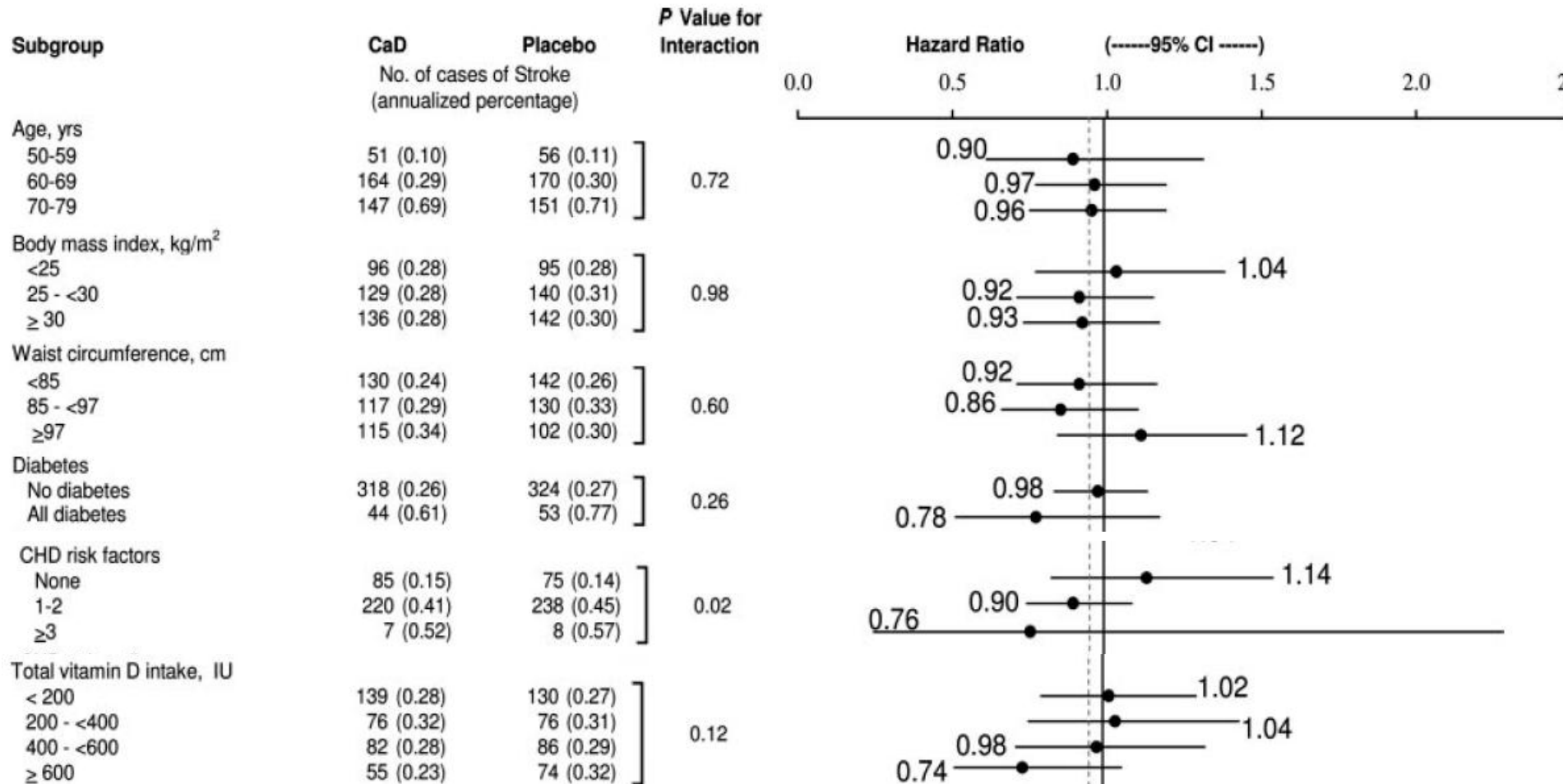
- **Dosis Vit D war gering und Ausgangswerte waren relativ hoch**
- **Hochrisikogruppen moderat vertreten**
- **Compliance: nur 58% haben 80% der Medikation genommen**
- **Andere Supplemente von Vit D und Calcium waren erlaubt**

Calcium/Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Events WHI Study



Calcium/Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Events

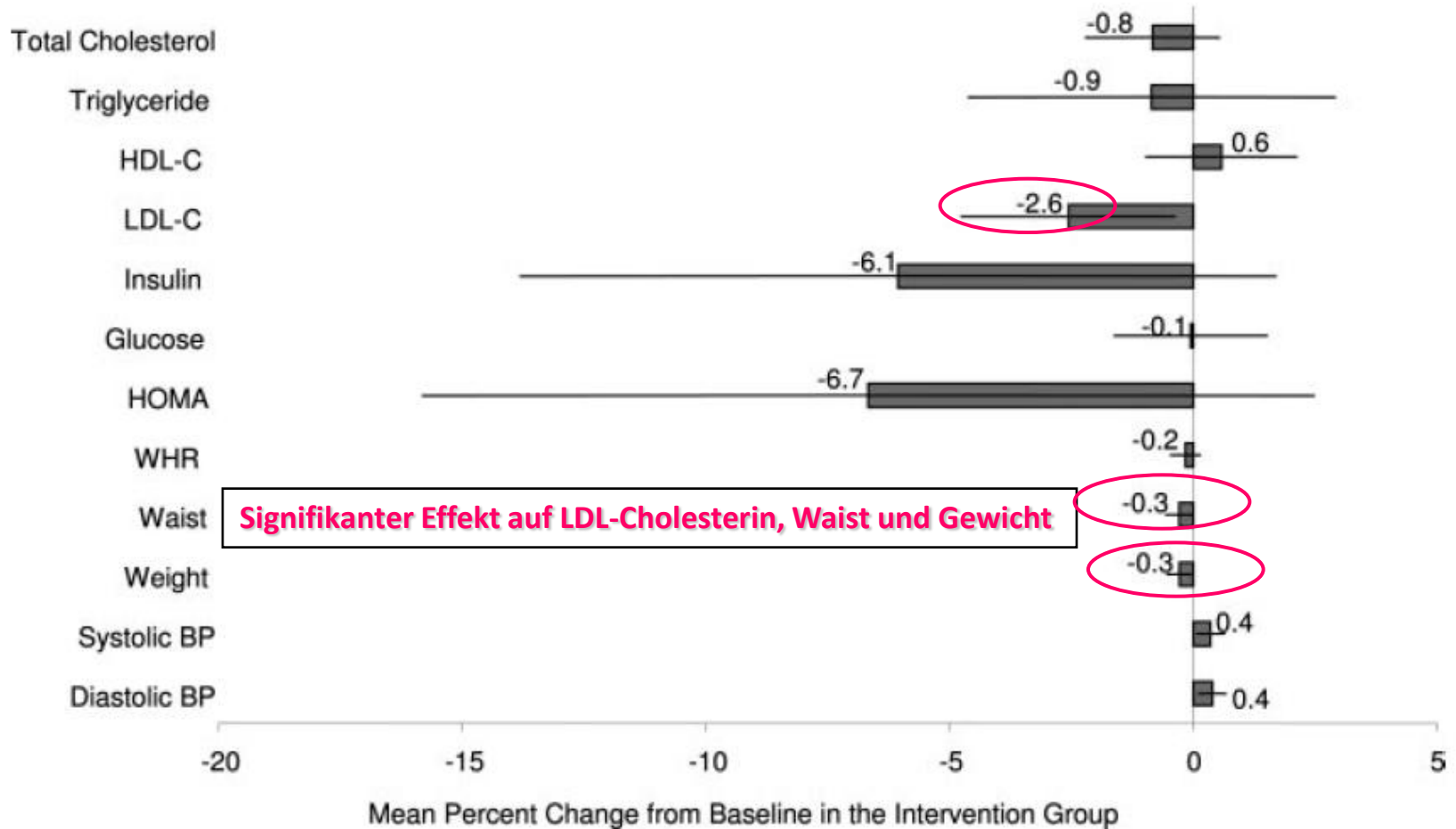
WHI Study: Subgruppenanalyse Schlaganfall



Calcium/Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Events WHI Study

Hsia et al., 2007; Circulation 115: 846

CHARITÉ CAMPUS BENJAMIN FRANKLIN



Calcium/Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Events WHI Study : Blutdruckeffekte

	Ca/VitD % mm Hg	Plac % mmHg	p
Systol RR	+ 1.1 ± 12.4	+ 0.7 ± 12.4	0.01
Diastol RR	- 0.2 ± 12.4	- 0.6 ± 12.4	0.007

Calcium/Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Events

WHI Study : Gewicht und Taille

	Ca/VitD %	Plac %	p
Körpergewicht	+ 1.4 ± 10.5	+ 1.7 ± 12.0	0.03
Tailenumfang	+ 1.5 ± 7.6	+ 1.8 ± 8.4	0.03

Calcium/Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Events

WHI Study : Interpretation und Kritikpunkte

- **Vit D 2 x 200 IU und Calcium 1000 mg haben keinen signifikanten Effekt auf kardiovaskuläre Endpunkte**
- **VitD + Calcium erhöht **nicht** das Risiko für Myokardinfarkt oder Schlaganfall**
- **Studie hatte ausreichend Fälle und ist aussagekräftig für Frauen**

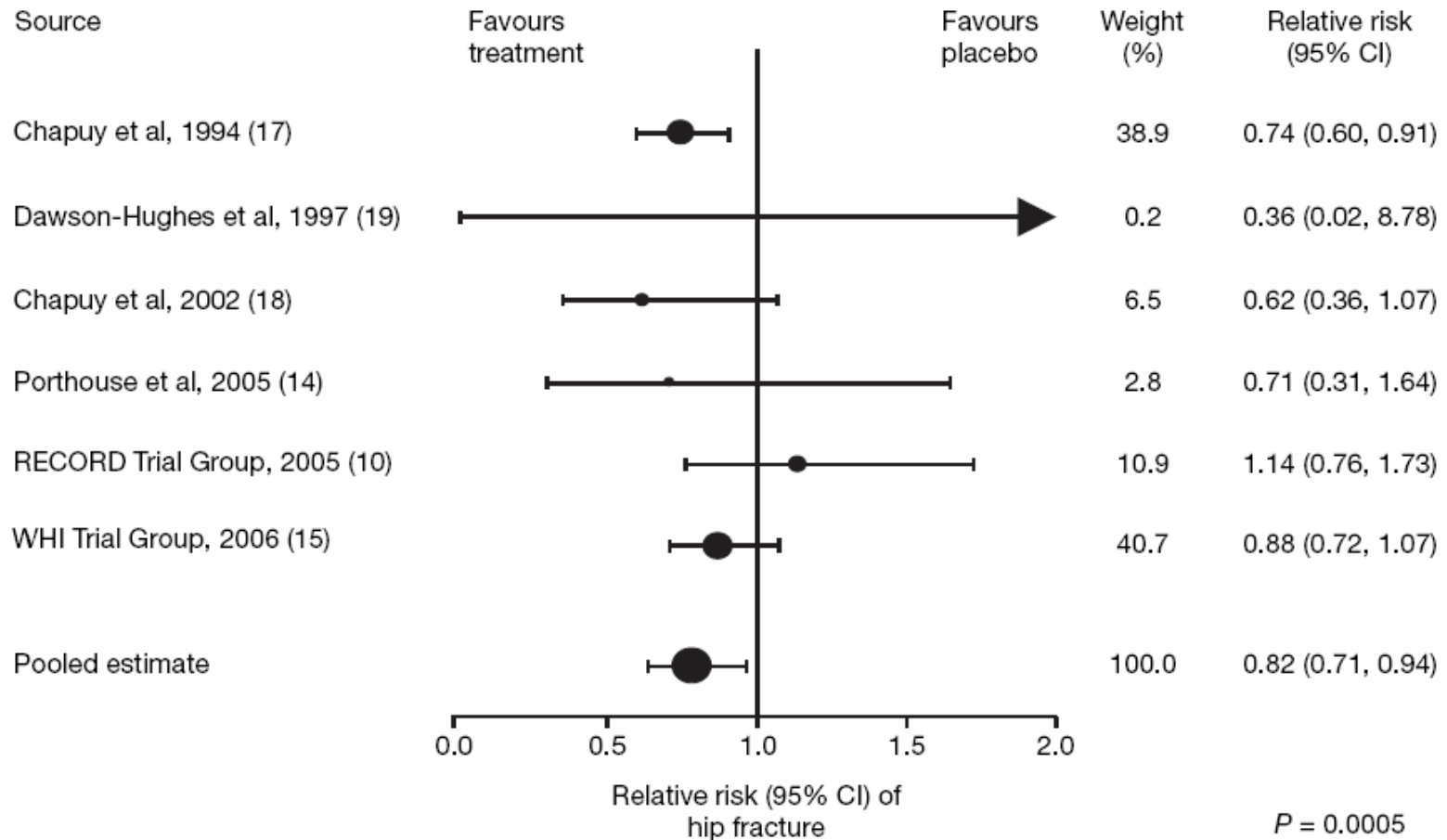
Kritik:

- **Dosis Vit D war gering und Ausgangswerte waren relativ hoch**
- **Überwiegend Kaukasier (83%) Hochrisikogruppen fehlen**
- **Compliance: nur 58% haben 80% der Medikation genommen**
- **Andere kardiovaskulär wirksame Medikation (HRT)**

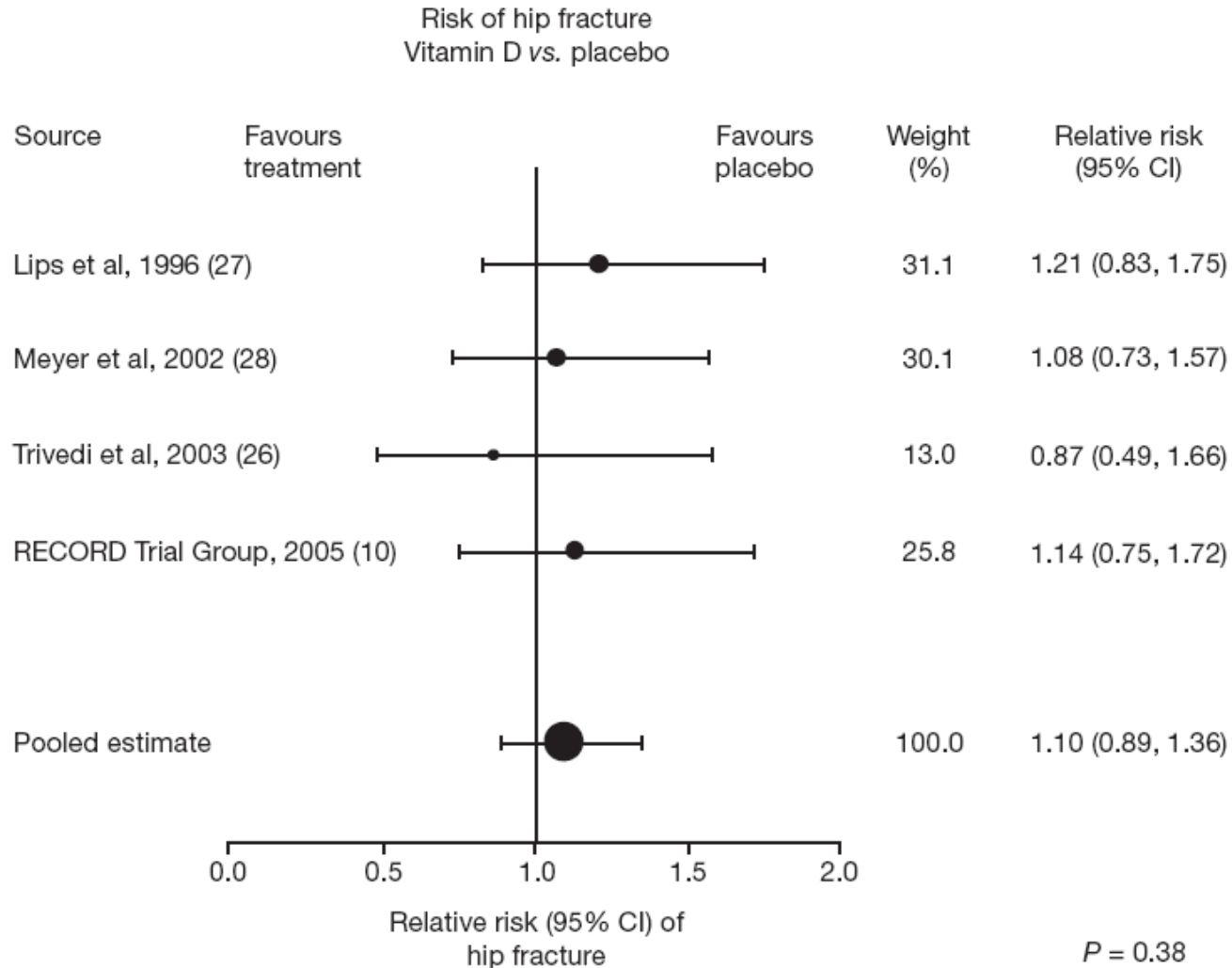
Metaanalyse: 25(OH)D benötigt Calcium zur Prävention von Schenkelhalsfrakturen

A

Risk of hip fracture
Vitamin D plus calcium vs. placebo



Metaanalyse: 25(OH)D alleine reicht nicht zur Prävention von Schenkelhalsfrakturen



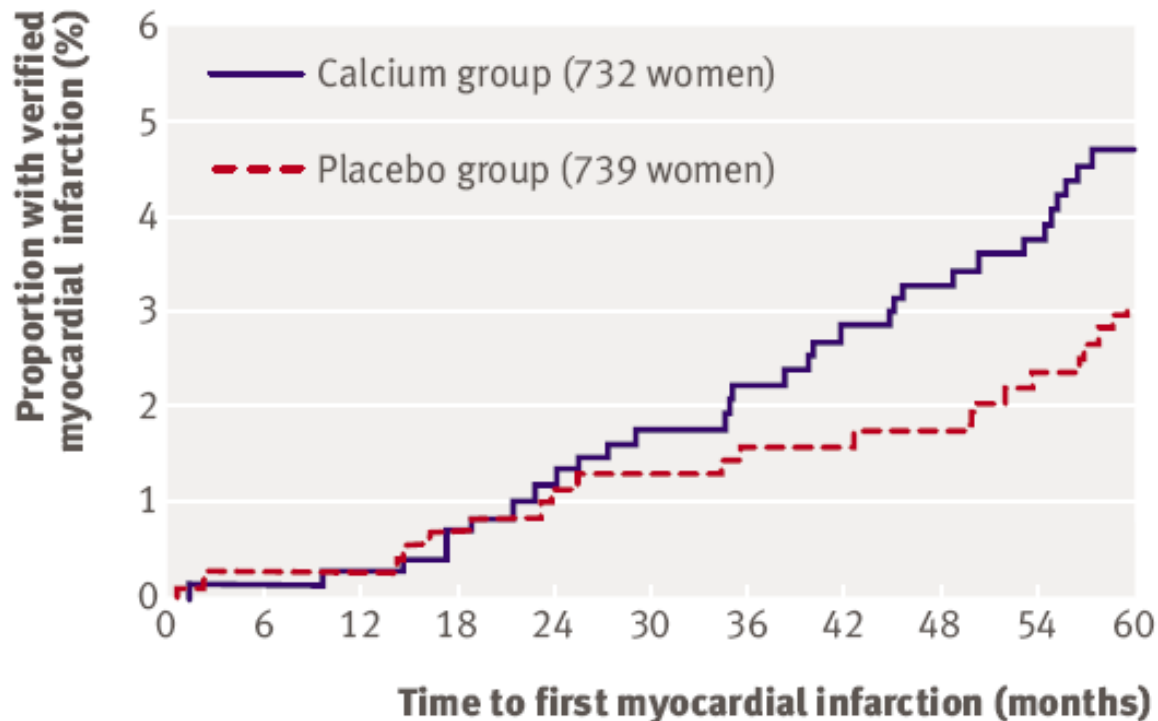
Vitamin D3: Supplementieren oder nicht?

Trotz zahlreicher positiver Wirkungen in epidemiologischen Studien ist ein gesundheitlicher Gewinn durch Vitamin D3 Substitution nicht eindeutig belegt.

Geeignete Substitutionsdosen sind unklar

Erhöhen Calcium Supplemente (1g Calcium-Citrat) kardiovaskuläre Ereignisse ?

- 1471 Frauen, 74 Jahre alt, BMI 26 in Neuseeland
- 21 Myokard-Infarkte mit Calcium
- 10 MIs mit Placebo $p=0.047$



Steigern Calcium Supplemente (1g Calcium-Citrat) kardiovaskuläre Ereignisse ?

Table 3 | Verified vascular events self reported by healthy postmenopausal women assigned to calcium supplementation or to placebo or reported by family members. Values are numbers of women (numbers of events) unless stated otherwise

Vascular event	Calcium group (n=732)	Placebo group (n=739)	P value*	Relative risk (95% CI)
Myocardial infarction	21 (24)	10 (10)	0.047	2.12 (1.01 to 4.47)
Stroke	31 (34)	22 (23)	0.21	1.42 (0.83 to 2.43)
Sudden death	3	3	1.0	1.01 (0.20 to 4.99)
Myocardial infarction, stroke, or sudden death	51 (61)	35 (36)	0.076	1.47 (0.97 to 2.23)

Table 4 | Verified vascular events self reported by healthy postmenopausal women assigned to calcium supplementation or to placebo, reported by family members, and from the national database of hospital admissions in New Zealand.* Values are number of women (numbers of events) unless stated otherwise

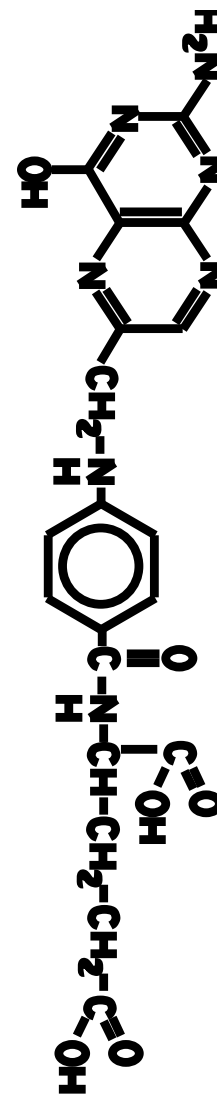
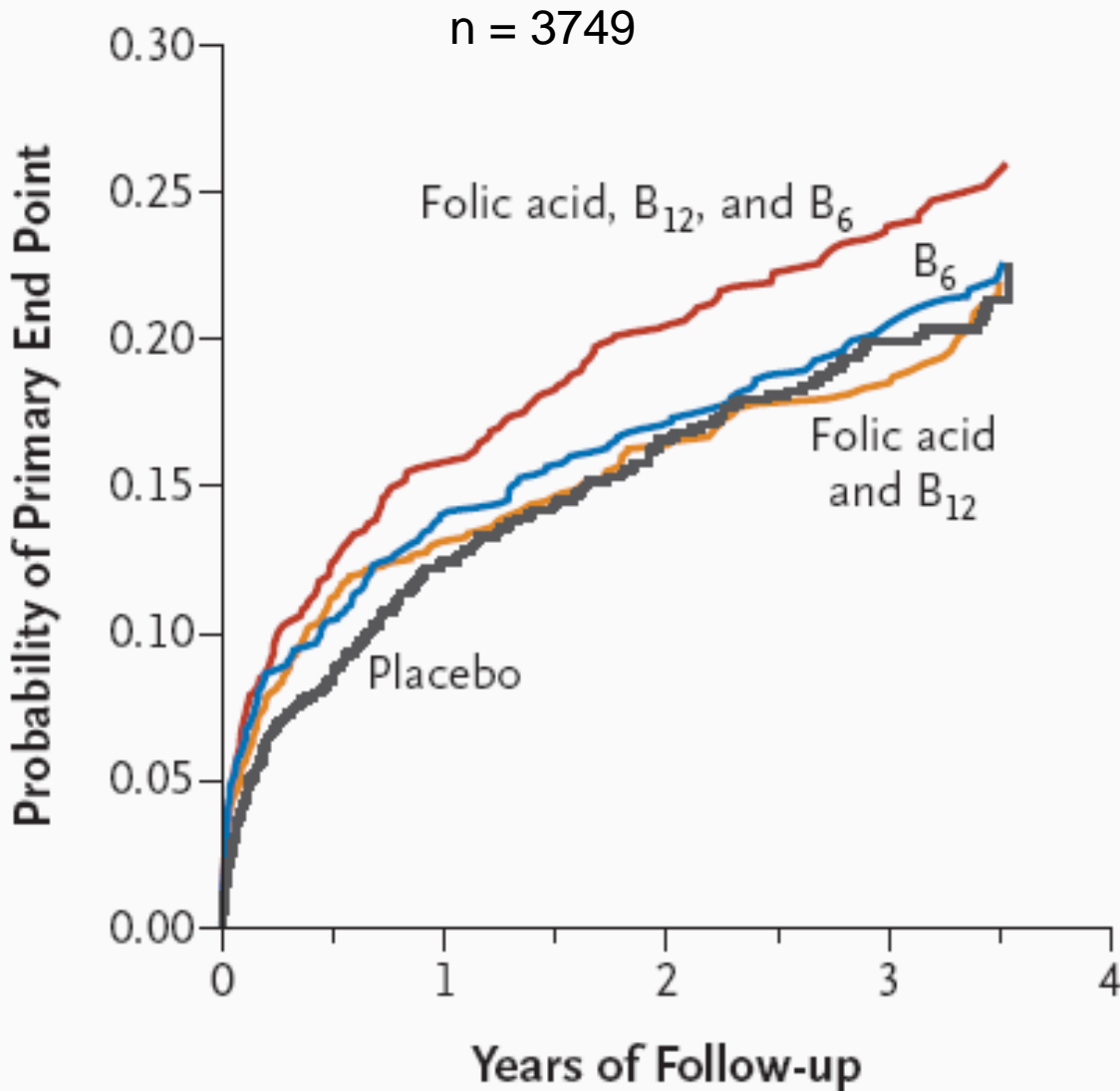
Vascular event	Calcium group (n=732)	Placebo group (n=739)	P value†	Relative risk (95% CI)	Calcium event rate/1000 person years (95% CI)	Placebo event rate/1000 person years (95% CI)	Rate ratio (95% CI)	P value‡
Myocardial infarction	31 (36)	21 (22)	0.16	1.49 (0.86 to 2.57)	11.1 (7.7 to 15.3)	6.6 (4.2 to 10.0)	1.67 (0.98 to 2.87)	0.058
Stroke	34 (37)	25 (26)	0.23	1.37 (0.83 to 2.28)	11.4 (8.0 to 15.7)	7.8 (5.1 to 11.5)	1.45 (0.88 to 2.49)	0.15
Sudden death	3	6	0.51	0.51 (0.13 to 2.01)	0.9 (0.2 to 2.7)	1.8 (0.7 to 3.9)	0.51 (0.10 to 2.04)	0.36
Myocardial infarction, stroke, or sudden death	60 (76)	50 (54)	0.32	1.21 (0.84 to 1.74)	23.3 (18.4 to 29.2)	16.3 (12.2 to 21.3)	1.43 (1.01 to 2.04)	0.043

Steigern Calcium Supplemente (1g Calcium-Citrat) kardiovaskuläre Ereignisse ?

- **NNT: Number needed to treat über 5 Jahre um 1 Fraktur bei 80 – 84 jährigen Frauen (4%/Jahr) zu verhindern: 42**
- **NNH: Number needed to harm für:**
 - **Myokardinfarkt 10-17**
 - **Schlaganfall 20 - 28**

Konsequenz: die kardiovaskuläre Sicherheit von Calcium Supplementen ohne Vit D bedarf der Überprüfung

Keine Reduktion von Myokardinfarkt, Tod, Schlaganfall durch Folsäuresupplementation (+ Vit B6/B12) nach MI



Folsäuresupplementation reduziert Neuralrohrdefekte. Kanadische Daten bestätigen frühere Studien

De Waals et al., NEJM 2007

CHARITÉ CAMPUS BENJAMIN FRANKLIN



Table 4. Prevalence of Neural-Tube Defects per 1000 Births, According to Fortification Period.*

Province	Prefortification	Partial Fortification	Full Fortification	Rate Ratio [†]	Difference in Rate [‡]
	<i>rate (95% confidence interval)</i>				
Newfoundland and Labrador	4.56 (3.78 to 5.35)	1.42 (0.80 to 2.21)	0.76 (0.48 to 1.31)	0.17 (0.09 to 0.32)	3.80 (2.89 to 4.71)
Prince Edward Island	2.08 (1.23 to 3.23)	1.06 (0.33 to 2.58)	0 (0 to 0.06)	0 (0 to 0.62)	2.08 (1.20 to 2.96)
Nova Scotia	2.72 (2.29 to 3.14)	1.32 (0.91 to 1.87)	1.26 (0.86 to 1.81)	0.46 (0.31 to 0.68)	1.46 (0.83 to 2.09)
Quebec	1.77 (1.61 to 1.95)	1.27 (1.19 to 1.45)	0.97 (0.79 to 1.16)	0.55 (0.47 to 0.65)	0.80 (0.61 to 0.99)
Manitoba	1.54 (1.25 to 1.84)	0.88 (0.61 to 1.19)	0.93 (0.64 to 1.24)	0.61 (0.42 to 0.88)	0.62 (0.20 to 1.02)
Alberta	1.12 (0.91 to 1.31)	0.73 (0.63 to 0.91)	0.67 (0.59 to 0.86)	0.60 (0.46 to 0.79)	0.45 (0.23 to 0.67)
British Columbia	0.96 (0.78 to 1.15)	1.08 (0.88 to 1.26)	0.75 (0.66 to 0.93)	0.78 (0.60 to 1.00)	0.21 (0.01 to 0.42)

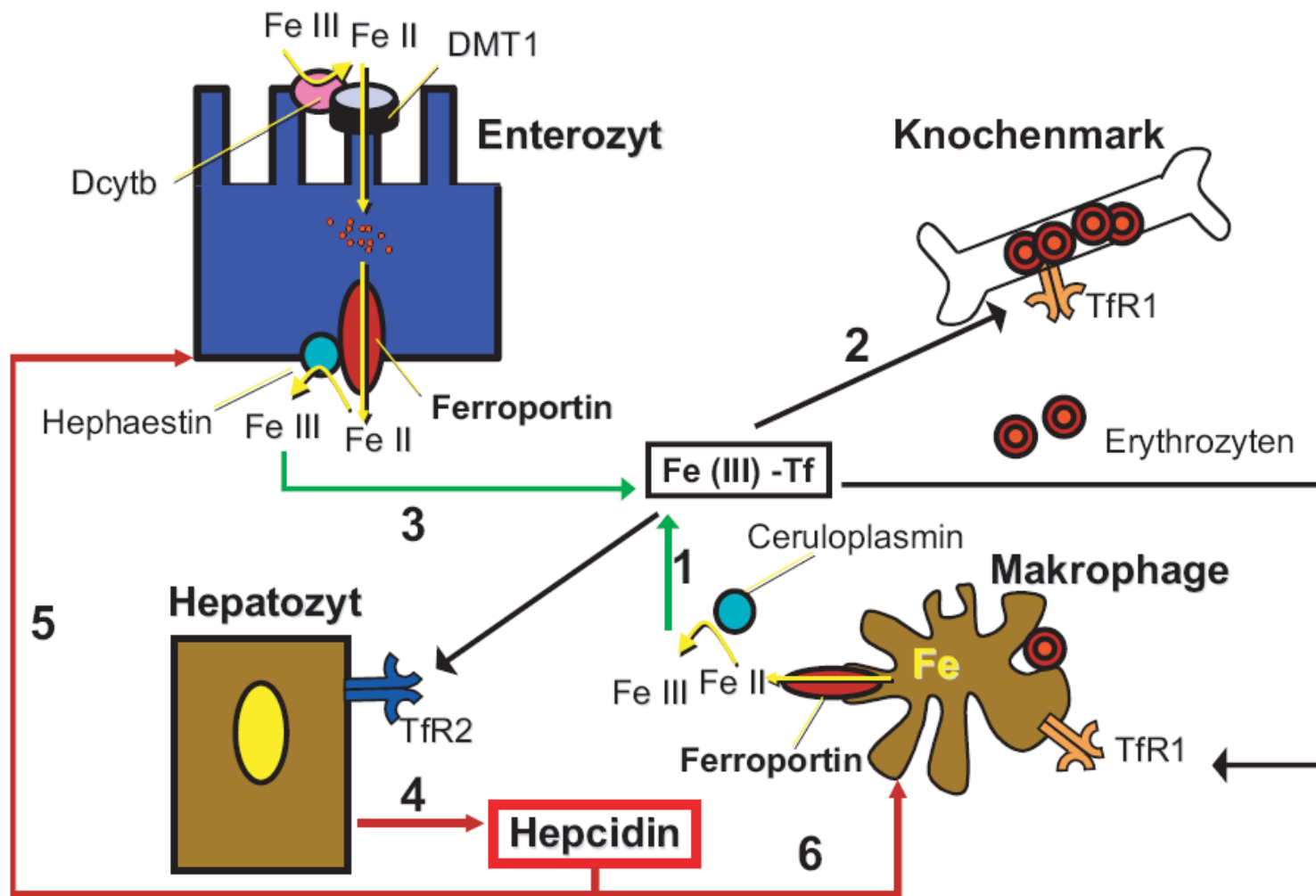
Table 3. Prevalence of Neural-Tube Defects per 1000 Births, According to Diagnostic Category and Fortification Period.*

Diagnostic Category	Prefortification	Partial Fortification	Full Fortification	Rate Ratio [†]	Difference in Rate [‡]
	<i>rate (95% confidence interval)</i>				
Anencephaly	0.52 (0.45 to 0.58)	0.38 (0.28 to 0.44)	0.32 (0.24 to 0.38)	0.62 (0.52 to 0.74)	0.20 (0.13 to 0.26)
Encephalocele	0.17 (0.09 to 0.23)	0.12 (0.06 to 0.19)	0.12 (0.06 to 0.18)	0.69 (0.51 to 0.93)	0.05 (0.01 to 0.09)
Iniencephaly	0.02 (0.01 to 0.08)	0 (0 to 0.07)	0.002 (0 to 0.06)	0.10 (0.01 to 0.74)	0.02 (0.01 to 0.03)
Spina bifida	0.86 (0.80 to 0.92)	0.57 (0.50 to 0.63)	0.40 (0.35 to 0.46)	0.47 (0.40 to 0.55)	0.45 (0.37 to 0.53)
Unspecified neural-tube defect	0.014 (0.01 to 0.08)	0.01 (0 to 0.07)	0.012 (0.01 to 0.07)	0.85 (0.33 to 2.22)	0.002 (-0.01 to 0.01)
All neural-tube defects	1.58 (1.48 to 1.64)	1.09 (1.01 to 1.15)	0.86 (0.80 to 0.92)	0.54 (0.49 to 0.60)	0.72 (0.61 to 0.84)

FOLSÄURE

- **Folsäure-Supplementation von Frauen im gebärfähigen Alter reduziert Neuralrohrdefekte effektiv**
- **Folsäure-Supplementation senkt Homozysteinspiegel**
- **Folsäure führt zu keiner Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen in der sekundären Prävention**
- **Primäre Prävention effektiv ???**

Eisenstoffwechsel



Eisenstoffwechsel

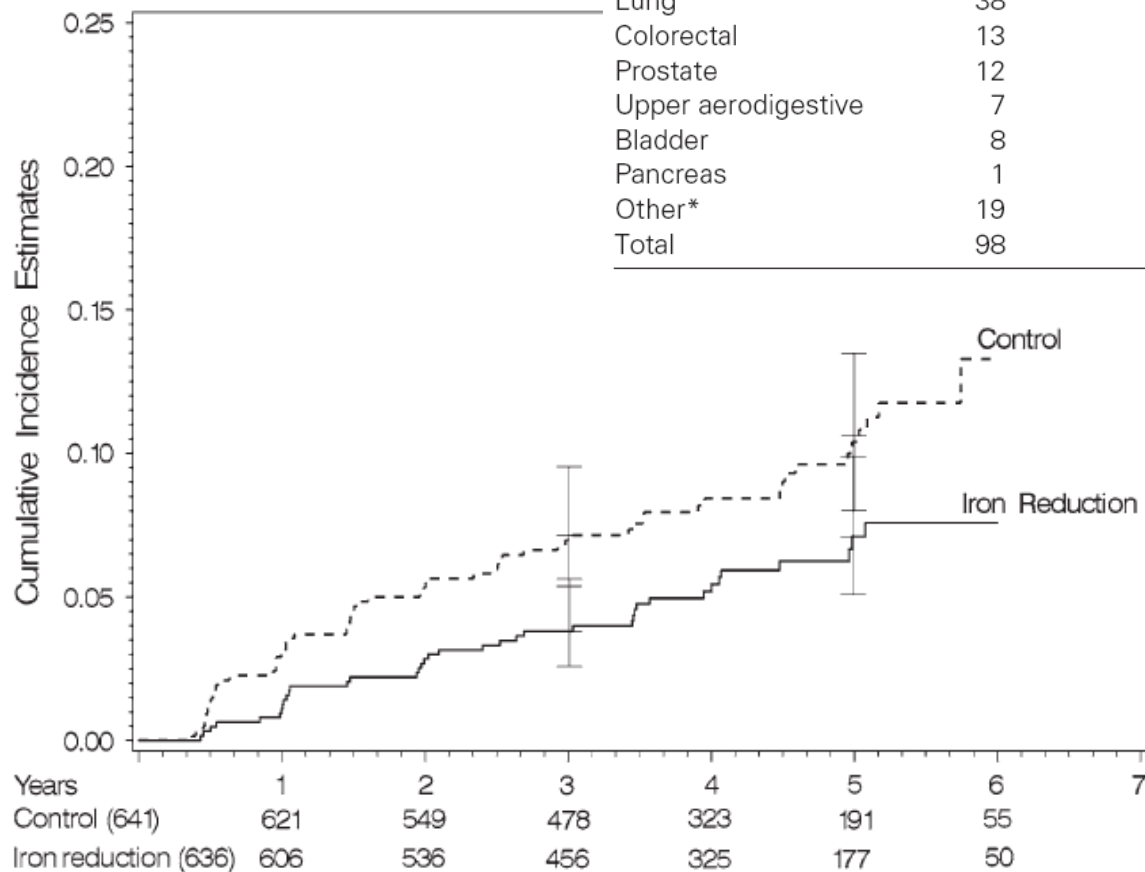
- **Eisenmangel am häufigsten in Kindheit, Schwangerschaft, menstruierende Frauen**
- **Eisenmangel bei Infekten, Tumoren...diagnostischer Marker**
- **Marker für Eisenspeicher: Ferritin (CRP als Kontrolle für Entzündungen)**
- **Löslicher Transferrinrezeptor ist ein guter Marker für Eisenmangel auch bei Entzündungen oder Malignomen**

Eisen-Überladung ist ein Thema der Prävention

- **Eisenüberladung bei Hämochromatosen (Hfe-Gen), sekundären Hämochromatosen**
- **Symptome:**
 - **Moderate Überladung:** Müdigkeit, Malaise, Libidoverlust, Arthralgien
 - **Ausprägte Überladung:** Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Hypothyreose, Hypoparathyreoidismus, Hypogonadismus, Leberzirrhose
- **Ferritinspiegel sind ein Risikomarker für Malignome, kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus => IRON HEART HYPOTHESE**
- **Diagnose: Transferrinsättigung (+CRP), Ferritin**

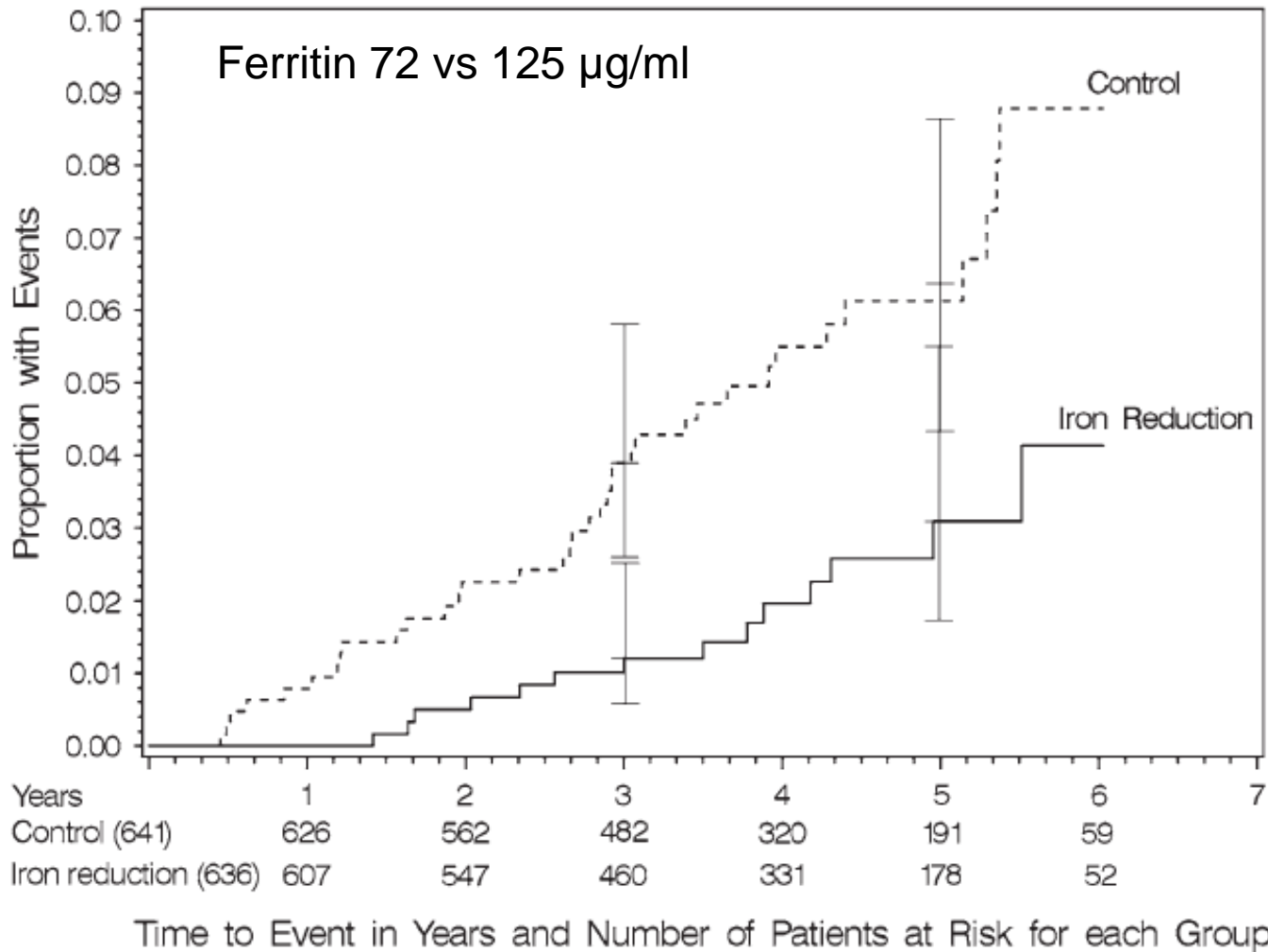
Eisen-Reduktion: Signifikante Abnahme neuer Malignomfälle nach Aderlass

Organ site	Total	Control	Iron reduction
Lung	38	23	15
Colorectal	13	9	4
Prostate	12	8	4
Upper aerodigestive	7	6	1
Bladder	8	1	7
Pancreas	1	0	1
Other*	19	13	6
Total	98	60	38



Time to Event in Years and Number of Patients at Risk for each Group

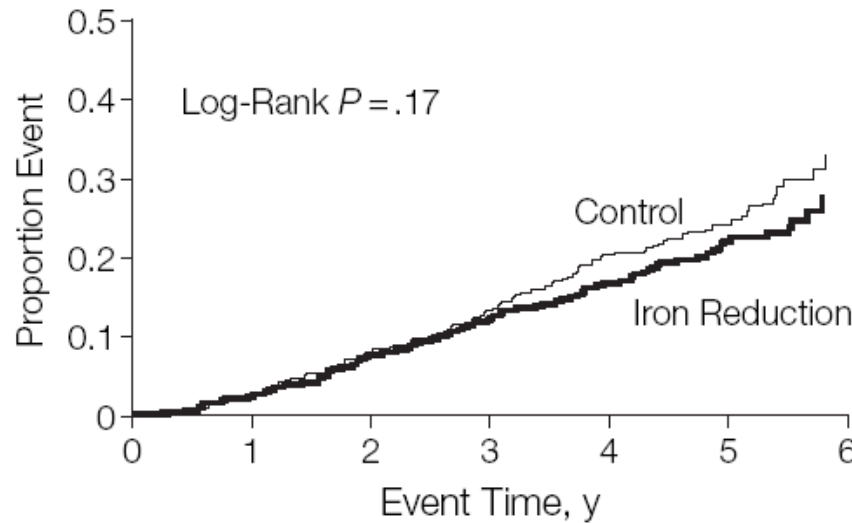
Eisen-Reduktion: Signifikante Abnahme Malignom-bedingter Mortalität nach Aderlass



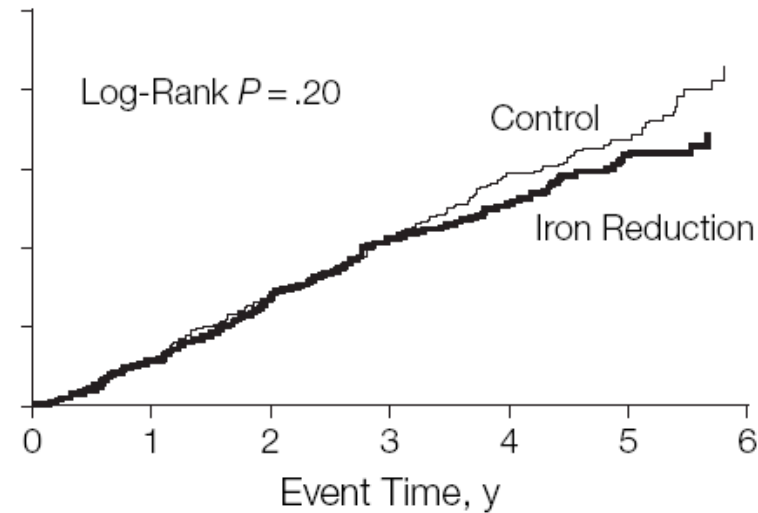
Iron Heart Hypothese: keine Reduktion kardiovaskulärer Mortalität durch Aderlass

Kollektiv von 1278 VA Männern nach kardiovaskulärem Ereignis, Ferritin ca. 122,5 ng/ml, reduziert durch Phlebotomie auf ca 79,7 ng/ml

All-Cause Mortality



Death, Nonfatal Myocardial Infarction, or Stroke

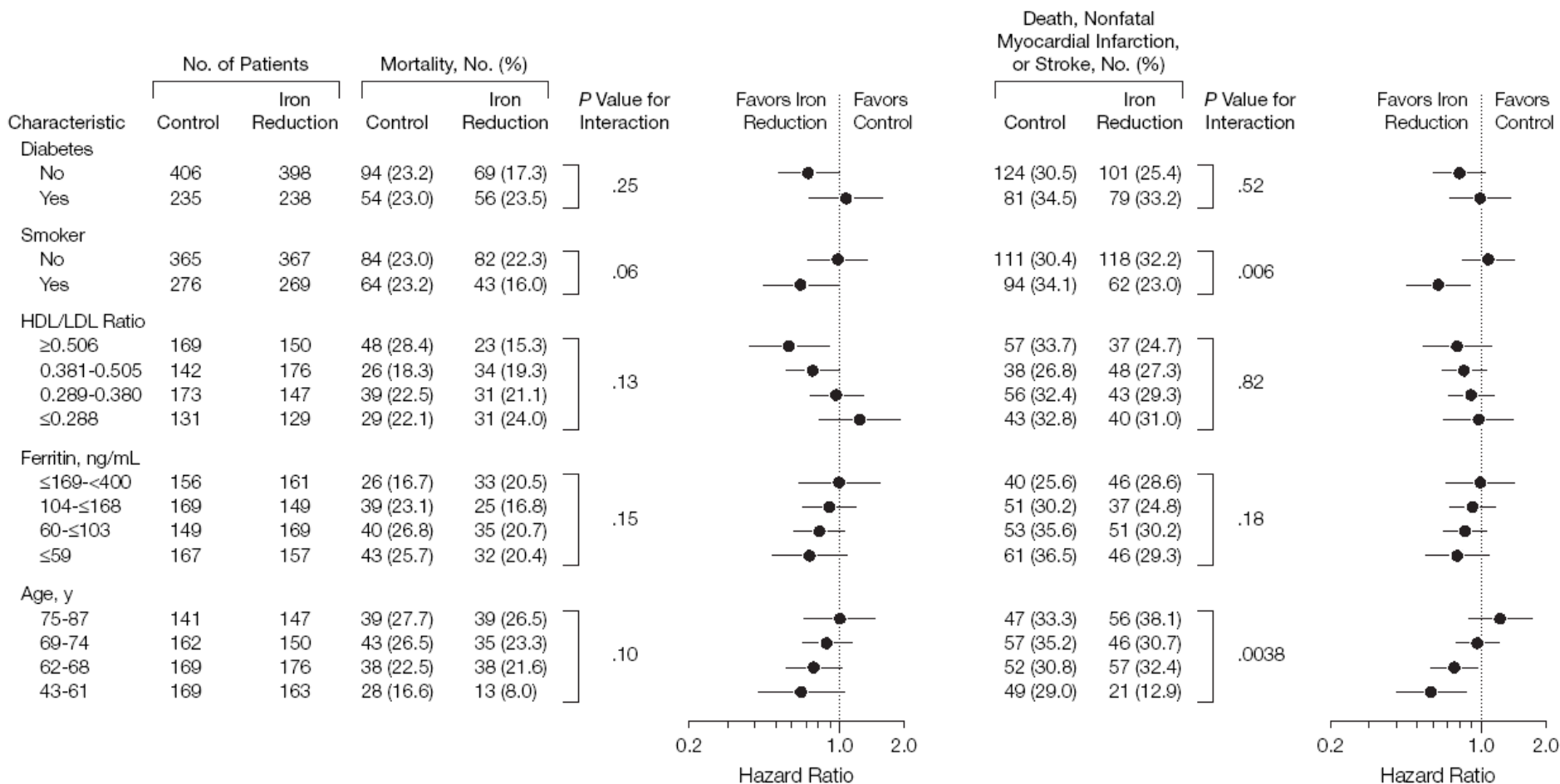


No. at Risk

Control	641	622	586	502	343	193	641	600	549	451	297	163
Iron Reduction	636	617	585	506	347	179	636	597	546	452	311	152

Iron Heart Hypothese: keine Reduktion kardiovaskulärer Mortalität durch Aderlass

Figure 3. Association Between 5 Prespecified Randomization Variables at Study Entry and the Primary (All-Cause Mortality) and Secondary (Death plus Nonfatal Myocardial Infarction or Stroke) Study End Points



Eisen-Überladung ist ein Thema der Prävention

Gehen

Sie

Blut spenden !?