

Vitamin D

Im Alter ist die «normale» Versorgung nicht ausreichend

Im März 2010 wurde Vitamin D am EU-Parlament in Brüssel thematisiert und festgehalten, dass bei 50 bis 70 Prozent der erwachsenen Bevölkerung in Europa eine Vitamin-D-Unterversorgung besteht (1). Verantwortlich sind unsere Lebensumstände, die nur wenig Sonnenexposition erlauben, und mangelnde Sonnenintensität in den Monaten November bis Mai, um in unserer Haut ausreichend Vitamin D zu produzieren, sowie wenig Vitamin-D-Quellen in der Ernährung. Einzig im fetten Fisch finden sich namhafte Mengen des Vitamins, allerdings müssten wir täglich 2 Portionen essen, um auf eine Zielmenge von 800 Einheiten Vitamin D am Tag zu kommen.

Merksätze

- ❖ Eine generelle Vitamin-D-Supplementierung bei älteren Personen ab 60 Jahren von mindestens 800 IE pro Tag sollte heute aufgrund der bestehenden Evidenz hinsichtlich Sturz- und Frakturprävention erwogen werden.
- ❖ Eine Vitamin-D-Prävention kann in täglicher, wöchentlicher oder monatlicher oraler Gabe erfolgen.
- ❖ Eine Vitamin-D-Supplementierung ohne Kalziumsupplementierung ist eine klinische Alternative, sofern über die Nahrung ausreichend Kalzium bezogen wird (700–1000 mg/Tag; 1 Glas Milch = 300 mg Kalzium).
- ❖ Werte von 75 bis 110 nmol/l 25-Hydroxyvitamin D sind als optimal für eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung zur Fraktur- und Sturzprävention anzusehen.
- ❖ Das zusätzliche nicht skeletale Potenzial von Vitamin D basiert derzeit noch nicht auf Evidenz, ist aber ein vielversprechender möglicher Zusatzgewinn für die allgemeine Gesundheit, auch bei jüngeren Erwachsenen.

HEIKE A. BISCHOFF-FERRARI^{1,2}
UND HANNES B. STAEHELIN³

In diesem Artikel soll beschrieben werden, welche Vorteile eine bessere Vitamin-D-Versorgung in der Bevölkerung hätte. Die International Osteoporosis Foundation (IOF) empfiehlt in den 2010 publizierten Richtlinien eine generelle Vitamin-D-Supplementierung von 800 Einheiten ab dem 60. Lebensjahr und einen Zielwert von 75 nmol/l (30 ng/ml) 25-Hydroxyvitamin D im Blut (2).

Vitamin-D-Versorgung

Aus volksgesundheitlicher Sicht imponiert einerseits die evidenzbasierte Schutzwirkung von Vitamin D gegen Frakturen (3) und Stürze (4) und andererseits die weitverbreitete, oft schwere Vitamin-D-Unterversorgung in der älteren Bevölkerungsgruppe (*Abbildung 1* und *Tabelle 1*). In einer 2008 durchgeführten Schweizer Untersuchung bei älteren Patienten mit akutem Hüftbruch hatten über 50 Prozent einen schweren Vitamin-D-Mangel, und weniger als 5 Prozent erreichten einen Vitamin-D-Blutspiegel von 75 nmol/l (30 ng/ml), den Zielwert für eine optimale Fraktur- und Sturzprävention (5) (*Abbildung 2*). In der europaweiten SENECA-Studie wiesen 36 Prozent der älteren Männer und 47 Prozent der älteren Frauen einen schweren Vitamin-D-Mangel (< 30 nmol/l; < 12 ng/ml) auf (6).

Vitamin D und Frakturprävention

Eine im März 2009 publizierte Metaanalyse fasste 12 qualitativ hochstehende Doppelblindstudien mit 42 279 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern zusammen (3). Um die Adhärenz als wichtigen Faktor mit einzubeziehen, wurde für jede Studie die erhaltene Vitamin-D-Dosis errechnet (Dosisadhärenz). Die gepoolte Analyse über alle Studien hinweg zeigte eine 14-prozentige Reduktion der nicht vertebrale Frakturen, allerdings zeigte sich eine über die Dosierung erklärbare signifikante Variation der Resultate. Die Frakturreduktion verbesserte sich konstant mit zunehmender Dosierung von Vitamin D und zunehmendem Anstieg der erreichten 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel in den Therapiegruppen (*Abbildung 2*). In der separaten Analyse der 3 Studien mit

¹ Zentrum Alter und Mobilität, Universität Zürich

² Klinik für Rheumatologie und Institut für Physikalische Medizin, Universitätsspital Zürich

³ Geriatisches Universitätsspital, Basel

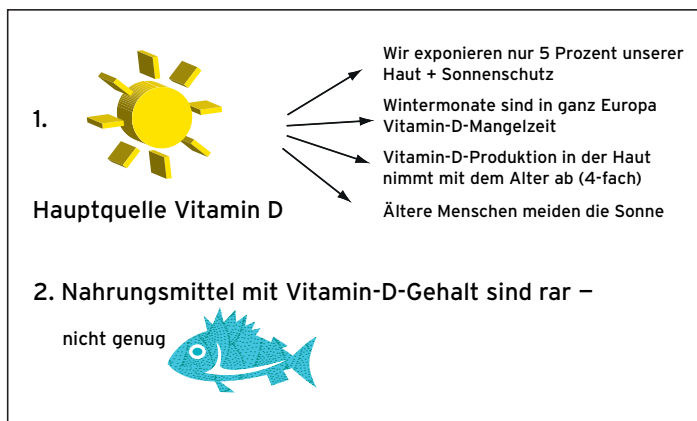


Abbildung 1: Warum haben so viele Menschen eine Vitamin-D-Unterversorgung?

einer niedrigen Dosis (<400 Einheiten am Tag (7, 8) (n = 9014) zeigte sich keine Reduktion des Frakturrisikos (gepooltes relatives Risiko [RR] = 1,02; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,92–1,15). Jedoch zeigte sich bei 9 Studien mit einer höheren Dosis von Vitamin D (482–770 IE; n = 33 265) eine 20-prozentige Reduktion des Frakturrisikos für alle nicht vertebraalen Frakturen (gepooltes RR = 0,80; 95%-KI 0,72–0,89). An der Hüfte war der Effekt mit einer 18-prozentigen Frakturrisikoreduktion in der höheren Dosierung ebenfalls signifikant.

Die Subgruppenresultate für die höhere Dosis Vitamin D sind in *Tabelle 2* aufgelistet. Vitamin D zeigte in allen Subgruppen einen protektiven Effekt in der höheren Dosierung, mit oder ohne zusätzliches Kalziumsupplement.

Letzteres ist am ehesten durch einen kalziumsparenden Effekt von Vitamin D zu erklären (9). Das eröffnet insbesondere in der Frakturprävention bei älteren Personen eine gute klinische Alternative, nämlich die Vitamin-D-Monosupplementation plus Kalziumeinnahme über natürliche Nah-

rungsmittelquellen wie Milchprodukte, die neben Kalzium auch Protein liefern. Da Vitamin D in einer höheren Dosierung kalziumsparend wirkt, könnte der Zielwert für die tägliche Kalziumeinnahme von 1200 mg auf etwa 700 mg pro Tag reduziert werden, was über natürliche Nahrungsmittel durchaus erreicht werden kann (9, 10). Kalzium ohne Vitamin D sollte anhand neuester Daten in der Frakturprävention bei älteren Personen nicht mehr eingesetzt werden, da die Wirkung auf nicht vertebraale Frakturen neutral ist und das Hüftbruchrisiko möglicherweise angehoben wird (11).

Bezüglich einer Intervalltherapie mit Vitamin D ist zu bemerken, dass die Halbwertszeit von Vitamin D 3 bis 6 Wochen beträgt. Damit ist eine tägliche, wöchentliche oder monatliche Gabe einer äquivalenten Dosis (800 IE täglich = 5600 IE wöchentlich = 24 000 IE monatlich [12]) im Anstieg des 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegels nahezu gleichwertig.

Inwieweit eine Therapie mit Vitamin D in grösseren Intervallen zu einer Knochenbruchprävention beiträgt, wird anhand der heutigen Datenlage kontrovers diskutiert. So führte eine orale Supplementation mit 100 000 IE, die in einem 4-monatlichen Intervall verabreicht wurden, in einer Studie zu einer Frakturrisikoreduktion (13), während in einer kürzlich publizierten Studie 500 000 IE Vitamin D, die in einem 12-monatlichen Intervall oral verabreicht wurden, zu keiner Frakturrisikoreduktion beigetragen, sondern das Risiko für Stürze und Knochenbrüche erhöht hat (14). Warum es unter der hoch dosierten Bolustherapie zu einer Zunahme des Risikos bei den frakturgefährdeten älteren Studienteilnehmern kam, bleibt unklar. Eine Erklärung könnte eine durch die Vitamin-D-Wirkung auf die Muskulatur indizierte schnelle Zunahme der Funktion gewesen sein, was möglicherweise zu einer grösseren Gefahr beigetragen hat, unter der neu erlangten Mobilität zu stürzen (15). Alternativ könnte es unter der hohen Vitamin-D-Dosis zu einem akuten endokrinen und parakrinen Schutzmechanismus mit stimuliertem Abbau des aktiven Vitamin-D-Metaboliten gekommen sein, was zu einem gegenteiligen Effekt beigetragen haben könnte (16).

Tabelle 1:

Risikofaktoren für den weitverbreiteten Vitamin-D-Mangel

Hauteigene Vitamin-D-Produktion

Alter: Ältere Personen produzieren 4-mal weniger hauteigenes Vitamin D.

Hautpigmentierung: Höherer Melaningehalt in der Haut schützt vor der Sonne und führt zu einer verminderten hauteigenen Vitamin-D-Produktion.

Sonnenschutzcreme: Sie ist wichtig, aber ab Faktor 8 produziert die Haut weniger Vitamin D.

Keine Sonne: Winter in Europa, Institutionalisierung, Kleidung.

Vitamin D über die Ernährung

Vitamin-D-Quellen in der Ernährung sind rar:
 fetter Fisch ist die einzige signifikante Quelle
 – Wildlachs pro Portion = 400 IE
 – Zuchtlachs pro Portion = 240 IE

Malabsorption: z.B. bei Morbus Crohn, Colitis ulcerosa

Adipositas: Übergewichtige Menschen haben ein grösseres Verteilungsvolumen und daher weniger verfügbares 25-Hydroxyvitamin D.

Kein Nahrungsmittelzusatz mit Vitamin D in Zentral- und Südeuropa.

Tabelle 2:

Reduktion nicht vertebraler Frakturen mit Vitamin D

Analyse/Subgruppen Vitamin D	Frakturreduktion
Gepoolte Analyse der 3 Studien mit niedriger Vitamin-D-Dosis (340–380 IE/Tag)	+2% nicht signifikant
Gepoolte Analyse der 9 Studien mit höherer Vitamin-D-Dosis (482–770 IE/Tag)	-20% signifikant
Gepoolte Subgruppenanalyse für die höhere Vitamin-D-Dosis (482–770 IE/Tag):	
– Vitamin D ₂	-10% nicht signifikant
– Vitamin D ₃	-23% signifikant
– Alter 65 bis 74 Jahre	-33% signifikant
– Alter 75+	-17% signifikant
– Institutionalisierte Personen über 65 Jahre	-15% signifikant
– Zu Hause lebende Personen über 65 Jahre	-29% signifikant
– Vitamin D plus Kalzium	-21% signifikant
– Vitamin-D-Haupteffekt	-21% signifikant

Adaptiert von Bischoff-Ferrari et al. Prevention of non-vertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2009 Mar 23; 169(6): 551–561. Copyright © (2009), American Medical Association (3). Alle Rechte vorbehalten.

Eine hoch dosierte tägliche Vitamin-D-Supplementation (2000 IE/Tag) verglichen mit dem Standard von 800 IE/Tag, führte in einer ebenfalls kürzlich publizierten, doppelblinden randomisierten Studie bei 173 älteren Patienten mit akutem Hüftbruch zu einer 39-prozentigen Verminderung der Anzahl der Rehospitalisationen im ersten Jahr nach der Hüftfraktur (17). Bei den im Mittel 84-jährigen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern war dieser Effekt vor allem durch eine signifikante 60-prozentige Verminderung der sturzassoziierten Verletzungen, im Wesentlichen Refrakturen, und eine 90-prozentige signifikante Verminderung der schweren Infekte, die zur Rehospitalisation geführt haben, zu erklären (17). Ein Vorteil von 2000 IE verglichen mit 800 IE Vitamin D bezüglich des generellen Sturzrisikos konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden (17).

Vitamin D und Muskelkraft

Die proximale Myopathie gilt als klassisches klinisches Zeichen einer schweren Vitamin-D-Unterversorgung, kann mit Watschengang und Muskelschmerzen einhergehen und ist unter einer Vitamin-D-Therapie innert Wochen reversibel (18). Eine direkte Wirkung von Vitamin D auf die Muskulatur wird durch die Präsenz eines hochspezifischen Vitamin-D-Rezeptors in der humanen Muskulatur erklärt (19). Vitamin D scheint neben einer rezeptorunabhängigen Begünstigung des Kalziumeinstroms in die Muskelfaser, durch eine direkte Bindung an diesen spezifischen intrazellulären Rezeptor in der Muskulatur, eine Förderung der Proteinsynthese zu bewirken (19, 20). In 2 bis 12 Monate dauernden Doppelblindstudien mit Vitamin D bei älteren Personen führte Vitamin D entsprechend zu einer Verbesserung des Gleichgewichts (21) und der Muskelkraft (22, 23).

Antisturzeffekt von Vitamin D

In einer Metaanalyse (24), basierend auf 5 randomisierten Doppelblindstudien (n = 1237), reduzierte Vitamin D das

Sturzrisiko einer älteren Person um 22 Prozent im Vergleich zu Plazebo oder Kalzium. Seither wurden zahlreiche qualitativ hochwertige Studien mit Vitamin D durchgeführt, die eine schnelle Sturzreduktion innert Monaten aufzeigen (25–27). Eine signifikante 46-prozentige Sturzreduktion wurde auch in einer Langzeitstudie über 3 Jahre mit 700 Einheiten Vitamin D plus 500 mg Kalzium verglichen mit Plazebo bei gesunden älteren Frauen im Alter von mindestens 65 Jahren gezeigt (28). Ebenso konnte mit 800 Einheiten Vitamin D

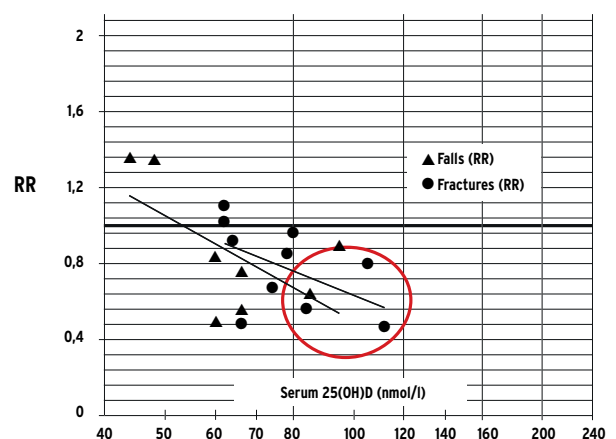


Abbildung 2: Vitamin-D-Blutwert für optimale Fraktur- und Sturzprävention

Die Grafik zeigt das relative Risiko (RR) einzelner Doppelblindstudien, die 2009 in zwei Metaanalysen zusammengefasst wurden (3, 4). Das RR der einzelnen Studien ist gegen den erreichten 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel in den Behandlungsgruppen aufgetragen. Es zeigt sich, dass ein 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel zwischen 75 und 110 nmol/l mit einer optimalen Reduktion von Stürzen (Falls) und Frakturen (Fractures) verbunden ist (Abnahme RR mit zunehmenden 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegeln).

plus Kalzium verglichen mit Kalzium allein das Sturzrisiko in einer deutsch-österreichischen Studie über 20 Monate um 39 Prozent gesenkt werden (27).

Multivalent Vitamin D

Vitamin D scheint verschiedene altersassoziierte chronische Erkrankungen, das Krebsrisiko sowie die Herz-Kreislauf-Gesundheit positiv zu beeinflussen (29). Die Datenlage dieser Zusatzwirkungen beruht heute überwiegend auf Beobachtungsstudien, unterstützt von mechanistischen Studien und kleineren klinischen Studien (30).

Basierend auf prospektiven Kohortenstudien könnte ein Anstieg der 25-Hydroxyvitamin-D-Werte auf 75 nmol/l die Inzidenz aller Karzinome um 17 Prozent, die Krebsmortalität um 29 Prozent (31), das Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko um mehr als das 2-Fache (32) und das Risiko, an Bluthochdruck zu erkranken, bei Männern um etwa das 6-Fache und bei Frauen um etwa das 3-Fache vermindern (33). Zudem könnte die generelle Mortalität um das 2-Fache und die Herz-Kreislauf-Mortalität um das 5-Fache vermindert werden (34). Dieser potenzielle zusätzliche Nutzen von Vitamin D auf die allgemeine Gesundheit muss nun in klinischen Interventionsstudien untersucht werden.

Eine weitere Rolle könnte Vitamin D bei der Prävention von Infekten und der Pathogenese von Immunerkrankungen, wie Diabetes und multiple Sklerose, spielen (30). Dazu passen die Präsenz des Vitamin-D-Rezeptors auf verschiedenen Immunzellen (T-Zellen, B-Zellen, Makrophagen) sowie epidemiologische Daten bei Kindern (35) und Erwachsenen (36), die weniger Infekte der oberen Luftwege bei Personen mit einer besseren Vitamin-D-Versorgung zeigen (37). Eine kürzlich publizierte, randomisierte Doppelblindstudie mit 334 japanischen Schulkindern zeigte eine signifikante 42-prozentige Verminderung von Influenza-A-Virus-Infektionen in den Wintermonaten unter 1200 IE Vitamin D pro Tag verglichen mit Placebo (38). Dazu war bei Kindern mit diagnostiziertem Asthma die Anzahl der Asthmaanfälle unter Vitamin D im Vergleich zu Placebo um 83 Prozent vermindert (38). Analog zeigte die bereits oben erwähnte Studie bei hochbetagten Hüftbruchpatienten eine 90-prozentige Verminderung von schweren Infekten, die in den ersten 12 Monaten nach der Hüftfraktur zur Rehospitalisation führten (17).

Abschliessend belegte eine 2006 in «Science» publizierte Studie die Vitamin-D-Abhängigkeit der «toll-like»-Rezeptoren bei der Abwehr gegen Tuberkelbakterien (39), womit die frühere Sonnentherapie bei Tuberkulosepatienten in Gebirgs-sanatorien und an der See in einem neuen Licht gesehen werden kann.

Sicherheit von Vitamin D

Eine kürzlich publizierte Nutzen-Risiko-Analyse zu Vitamin D belegt, dass 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel zwischen 75 und 110 nmol/l optimale Vorteile hinsichtlich Sturz- und Frakturprävention bringen ohne ein erhöhtes Risiko einer Hyperkalzämie (40). Die zurzeit definierte sichere obere Einnahmegrenze von 2000 IE wird anhand der neuen Nutzen-Risiko-Analyse als konservativ interpretiert und eine Erhöhung auf 10 000 IE pro Tag als sichere obere Einnahmegrenze festgesetzt. Eine Supplementation mit 800 IE pro Tag wird heute ab dem 60. Lebensjahr und danach lebenslang empfohlen (2).

Wann sollte der 25-Hydroxyvitamin-D-Blutwert gemessen werden?

Diesbezüglich gibt es keine klaren Richtlinien. Grundsätzlich darf angenommen werden, dass eine Vitamin-D-Unterversorgung besteht. Bei Risikogruppen ist eine Messung jedoch sinnvoll, um sicherzustellen, dass der 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel optimal korrigiert werden kann. Personen mit einem schweren Vitamin-D-Mangel (häufig bei älteren Personen mit Hüftfraktur), adipöse Menschen und Personen mit einer dunklen Hautfarbe brauchen oft mehr als 800 IE Vitamin D, um auf einen Zielwert von 75 nmol/l zu kommen. In der oben erwähnten Hüftbruchstudie erreichten nach 12 Monaten über 70 Prozent der älteren Hüftbruchpatienten unter 800 IE Vitamin D pro Tag und über 90 Prozent der Patienten unter 2000 IE Vitamin D pro Tag den Wert von 75 nmol/l (17). Wichtig ist die Adhärenz. In dieser Studie betrug die Adhärenz nach 12 Monaten über 90 Prozent.

Um den Erfolg einer begonnenen Therapie zu beurteilen, müsste der 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel nach 6 bis 12 Wochen kontrolliert werden. Als Faustregel gilt, dass 400 IE Vitamin D pro Tag den Vitamin-D-Spiegel um etwa 10 nmol/l erhöhen. ❖

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Dr. med. Heike A. Bischoff-Ferrari, DrPH
Leiterin, Zentrum Alter und Mobilität,
Universität Zürich
SNF-Professorin Rheumaklinik
und Institut für Physikalische Medizin
UniversitätsSpital Zürich
Gloriastrasse 25
8091 Zürich

Interessenkonflikte: keine

Das Literaturverzeichnis ist in der Onlinefassung einsehbar: www.arsmedici.ch

Literatur:

1. EU urged to help tackle vitamin D deficiency. www.theparliament.com/news/cache/latestnews/news-article/newsarticle/eu-urged-to-help-tackle-vitamin-d-deficiency/ 2010.
2. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al.: IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporosis Int.* 2010; doi:10.1007/s00198-010-1285-3.
3. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, 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): 551–561.
4. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al.: Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3692.
5. Bischoff-Ferrari HA, Can U, Staehelin HB, et al.: Severe vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients. *Bone* 2008; 42(3): 597–602.
6. van der Wielen RP, Lowik MR, van den Berg H, et al.: Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346(8969): 207–210.
7. 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): 709–715.
8. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM: Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996; 124(4): 400–406.
9. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A: Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003; 22(2): 142–146.
10. Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, et al.: Dietary Calcium and Serum 25-hydroxyvitamin D Status in Relation to Bone Mineral Density Among U.S. Adults. *J Bone Miner Res* 2008; 29: 29.

11. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, et al.: Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(6): 1780–1790.
12. Chel V, Wijnhoven HA, 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): 663–671.
13. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT: Effect of four monthly oral vitamin D₃ (cholecalciferol) supplementations on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326(7387): 469.
14. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al.: Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*; 303(18): 1815–1822.
15. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al.: Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or = 60 y. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(3): 752–758.
16. Beckman MJ, Johnson JA, Goff JP, Reinhardt TA, Beitz DC, Horst RL: The role of dietary calcium in the physiology of vitamin D toxicity: excess dietary vitamin D blunts parathyroid hormone induction of kidney 1-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys* 1995; 319(2): 535–539.
17. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Platz A, et al.: Effect of high-dosage cholecalciferol and extended physiotherapy on complications after hip fracture: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*; 170(9): 813–820.
18. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al.: Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000; 66(6): 419–424.
19. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Stahelin HB, Dick W: Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004; 19(2): 265–269.
20. Boland R: Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocrine Reviews* 1986; 7: 434–447.
21. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C: Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000; 15(6): 1113–1118.
22. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, et al.: Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18(2): 343–351.
23. 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* 2008; 16: 16.
24. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett CW, et al.: Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291(16): 1999–2006.
25. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP: A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55(2): 234–239.
26. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM: Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med* 2006; 166(8): 869–875.
27. 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): 315–322.
28. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B: Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2006; 166(4): 424–430.
29. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC: Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2009.
30. Bouillon R, Bischoff-Ferrari H, Willett W: Vitamin D and health: perspectives from mice and man. *J Bone Miner Res* 2008; 23(7): 974–979.
31. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, et al.: Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(7): 451–459.
32. 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): 1174–1180.
33. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al.: Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Incident Hypertension. *Hypertension* 2007; 19: 19.
34. Pilz S, Dobnig H, Nijpels G, et al.: Vitamin D and mortality in older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 18: 18.
35. Rehman PK: Sub-clinical rickets and recurrent infection. *J Trop Pediatr* 1994; 40(1): 58.
36. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA, Jr.: 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): 384–390.
37. White JH: Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity. *Infect Immun* 2008; 76(9): 3837–3843.
38. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H: Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*; 91(5): 1255–1260.
39. Liu PT, Stenger S, Li H, et al.: Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Response. *Science* 2006; 23: 23.
40. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC: Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporosis Int*. 2009; 3: 3.