

Mehr Muskelkraft, geringeres Sturzrisiko

Vitamin D – ein Alleskönner

Vitamin D bewirkt eine Fraktur- und Sturzreduktion. Potenzielle zusätzliche Wirkungen in der kardiovaskulären und onkologischen Prävention sowie auf das Immunsystem sind noch nicht erwiesen, doch erste Studien sind vielversprechend.

Glautb man den grossen Beobachtungsstudien, dann könnte eine optimierte Vitamin D Versorgung mit einem erreichten 25-Hydroxyvitamin D-Blutspiegel zwischen 75 und 110 nmol/l (30–40 ng/ml) in der erwachsenen Bevölkerung die Inzidenz aller Karzinome um 17%, die Krebsmortalität um 29%, Bluthochdruckerkrankungen um mehr als das Dreifache und das Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko um mehr als das 2-fache senken. Allerdings fehlen heute grosse klinische Interventionsstudien, die diese Wirkungen belegen.

Als bereits erwiesen gilt hingegen die Wirkung von Vitamin D auf Sturz und Knochenbruchprävention bei älteren Erwachsenen. In randomisierten und verblindeten Studien, reduzierte eine Vitamin D-Supplementation zwischen 700 und 1000 Einheiten am Tag das Sturzrisiko und Knochenbruchrisiko, inklusive Hüftbrüche, um etwa 20%. Übereinstimmend mit den nicht-skeletalen Daten zu Vitamin D, braucht eine optimale Knochenbruchprävention ebenfalls einen 25-Hydroxyvitamin D-Spiegel von mindestens 75 nmol/l. Entsprechend empfiehlt die International Osteoporosis Foundation (IOF) im Mai 2010 800 Einheiten Vitamin D am Tag bei allen Erwachsenen ab dem 60-igsten Lebensjahr und empfiehlt einen 25-Hydroxyvitamin D-Zielwert von mindestens 75 nmol/l (1).

Die U.S. Preventive Services Task Force bestätigt im Dezember 2010 Vitamin D als relevante Intervention zur Sturzprävention (2), ebenfalls erhöht das Institute of Medicine (IOM) im November 2010 die Vitamin D-Empfehlungen in den meisten Alterstufen beruhend auf dessen positiver Wirkung auf die Knochengesundheit (3). Bei Personen ab dem 70-igsten Lebensjahr empfiehlt das IOM ebenfalls 800 Einheiten Vitamin D am Tag.

Vitamin D-Versorgung in der Bevölkerung

Im März 2010 wurde Vitamin D am EU-Parlament in Brüssel thematisiert und festgehalten, dass bei 50 bis 70% der erwachsenen Bevölkerung in Europa eine Vitamin D-Unterversorgung besteht (4). Verantwortlich sind unsere Lebensumstände, die nur wenig Sonnenexposition erlauben, mangelnde Sonnenintensität in den Monaten November bis Mai um in unserer Haut ausreichend Vitamin D zu produzieren, und wenig Vitamin D-Quellen in der Ernährung. Einzig im fetten Fisch finden sich namhafte Mengen des Vitamins, allerdings müssten wir täglich zwei Portionen essen um auf eine Zielmenge von 800 Einheiten Vitamin D am Tag zu kommen.

In einer 2008 durchgeführten Schweizer Untersuchung bei älteren Patienten mit akutem Hüftbruch hatten über 50% einen schweren Vitamin D Mangel (25-Hydroxyvitamin D <30 nmol/l) und weniger als 5% erreichten einen Vitamin D Blutspiegel von 75 nmol/l



Prof. Dr. med.
Heike Bischoff-Ferrari
Zürich

(30 ng/ml), dem Zielwert für eine optimale Fraktur- und Sturzprävention (5). In der Europa-weiten SENECA Studie wiesen 36% der älteren Männer und 47% der älteren Frauen einen schweren Vitamin D Mangel (<30 nmol/l; <12 ng/ml) auf (6).

Vitamin D und Frakturprävention

Eine 2009 publizierte Meta-Analyse fasste 12 hochqualitative Doppelblindstudien mit 42 279 StudienteilnehmerInnen zusammen (7). Um die Adhärenz als wichtigen Faktor miteinzubeziehen, wurde für jede Studie die erhaltene Vitamin D Dosis errechnet (Dosis*Adhärenz). Die gepoolte Analyse über alle Studien hinweg zeigte eine 14%-ige Reduktion der nicht-vertebralen Frakturen, allerdings zeigte sich ein über die Dosierung erklärte signifikante Variation der Resultate. Die Frakturrisikoreduktion verbesserte sich konstant mit zunehmender Dosierung von Vitamin D und zunehmendem Anstieg der erreichten 25-Hydroxyvitamin D-Spiegel in den Therapiegruppen und eine Frakturrisikoreduktion fand ab einem 25-Hydroxyvitamin D-Spiegel von 75 nmol/l statt. In der separaten Analyse der drei niedrig-dosierten Studien (<400 Einheiten am Tag (8, 9) (9014 TeilnehmerInnen) zeigte sich keine Reduktion des Frakturrisikos (pooled RR = 1.02; 95% CI; 0.92-1.15). Andererseits zeigte sich in neun Studien mit einer höheren Dosis von Vitamin D (482 to 770 IU; 33 265 TeilnehmerInnen) eine 20%-ige Reduktion des Frakturrisikos für alle nicht-vertebralen Frakturen (pooled RR = 0.80; 95% CI; 0.72,0.89). An der Hüfte war der Effekt mit 18% Frakturrisikoreduktion in der höheren Dosierung ebenfalls signifikant.

In den Subgruppenresultaten für die höhere Dosis Vitamin D zeigte sich ein Benefit bei jüngeren und älteren Senioren, bei zu Hause lebenden und institutionalisierten Senioren und mit oder ohne zusätzlicher Kalziumsupplementation (7).



Fotos: Daniel Schmid - Fotolia



Letzteres ist am ehesten durch einen Calcium-sparenden Effekt von Vitamin D erklärt (10). Das eröffnet insbesondere in der Frakturprävention älterer Personen eine gute klinische Alternative, nämlich Vitamin D-Monosupplementation plus Calciumeinnahme über natürliche Nahrungsmittelquellen, wie Milchprodukte, die neben Calcium auch Protein liefern. Da Vitamin D in einer höheren Dosierung Calcium-sparend wirkt, könnte der Zielwert für die tägliche Calciumeinnahme von 1200 mg auf etwa 700 mg Calcium am Tag reduziert werden, was über natürliche Nahrungsmittel durchaus erreicht werden kann (10, 11). Calcium ohne Vitamin D sollte anhand neuester Daten in der Frakturprävention älterer Personen nicht mehr eingesetzt werden, da die Wirkung auf nicht-vertebrale Frakturen neutral ist, und das Hüftbruchrisiko möglicherweise angehoben wird (12).

Vitamin D und Muskelkraft

Die proximale Myopathie gilt als klassisches klinisches Zeichen einer schweren Vitamin D-Unterversorgung, kann mit Watschelgang und Muskelschmerzen einhergehen, und ist unter Vitamin D Therapie innert Wochen reversibel (13). Eine direkte Wirkung von Vitamin D auf die Muskulatur wird durch die Präsenz eines hochspezifischen Vitamin D-Rezeptors in der humanen Muskulatur erklärt (14). Vitamin D scheint neben einer rezeptor-unabhängigen Begünstigung des Kalziumeinstroms in die Muskelfaser, durch eine direkte Bindung an diesen spezifischen intrazellulären Rezeptor in der Muskulatur eine Förderung der Proteinsynthese zu bewirken (14, 15). In zwei- bis zwölfmonatigen Doppelblindstudien mit Vitamin D bei älteren Personen führt Vitamin D entsprechend zu einer Verbesserung des Gleichgewichts (16) und der Muskelkraft (17, 18).

Anti-Sturz-Effekt von Vitamin D

In einer 2004 Metaanalyse (19), basierend auf fünf randomisierten Doppelblindstudien (n=1237), reduzierte Vitamin D das Sturzrisiko einer älteren Person um 22% im Vergleich zu Placebo oder Kalzium. Seither wurden zahlreiche hochqualitative Studien mit Vitamin D durchgeführt, die eine schnelle Sturzreduktion innert Monaten aufzeigen (20-22). Eine signifikante 46%-ige Sturzreduktion wurde auch in einer Langzeitstudie über drei Jahre mit 700 Einheiten Vitamin D plus 500 mg Calcium verglichen zu Placebo bei gesunden älteren Frauen im Alter von mindestens 65 Jahren gezeigt (23). Ebenso, konnte mit 800 Einheiten Vitamin D plus Kalzium verglichen zu Kalzium das Sturzrisiko in einer Deutsch-Österreichischen Studie über 20 Monate um 39% gesenkt werden (22). Zusammengefasst in einer aktuellen Metaanalyse von acht hochqualitativen Doppelblindstudien war der Effekt von Vitamin D dosis-abhängig. Eine 19% signifikante Sturzreduktion zeigte sich entsprechend nur in Studien die 700 bis 1000 Einheiten Vitamin D verabreichten (24).

Weitere Vitamin D-Wirkungen: Krebs und Herzkreislauf

Vitamin D scheint verschiedene alters-assoziierte chronische Erkrankungen wie Krebsrisiko und Herzkreislaufgesundheit positiv zu beeinflussen (25). Die Datenlage dieser Zusatzwirkungen beruht heute überwiegend auf Beobachtungsstudien, unterstützt von mechanistischen Studien und kleineren klinischen Studien (26).

Basierend auf prospektiven Kohortenstudien könnte ein Anstieg der 25-Hydroxyvitamin D-Werte auf 75 nmol/l die Inzidenz

aller Karzinome um 17%, die Krebsmortalität um 29% (27), das Herzinfarktrisiko um mehr als das Zweifache (28), und das Risiko an Bluthochdruck zu erkranken bei Männern um etwa das Sechsfache und bei Frauen um etwa das Dreifache vermindern (29), zudem könnte die generelle Mortalität um das Zweifache und die Herz-Kreislauf-Mortalität um das Fünffache vermindert werden (30).

Dieser potentielle zusätzliche Nutzen von Vitamin D auf die allgemeine Gesundheit muss nun in klinischen Interventionsstudien untersucht werden.

Infekte und Immunerkrankungen

Eine weitere Rolle von Vitamin D könnte in der Prävention von Infekten und der Pathogenese von Immunerkrankungen, wie Diabetes und Multiple Sklerose, liegen (26). Dazu passt die Präsenz des Vitamin D-Rezeptors auf verschiedenen Immunzellen (T-Zellen, B-Zellen, Makrophagen) sowie epidemiologische Daten bei Kindern (31) und Erwachsenen (32) die weniger Infekte der oberen Luftwege bei Personen mit einer besseren Vitamin D-Versorgung zeigen (33). Eine kürzlich publizierte, randomisierte Doppelblindstudie bei 334 Japanischen Schulkindern zeigte eine signifikante 42%-ige Verminderung von Influenza A-Virusinfektion in den Wintermonaten unter 1200 IU Vitamin D pro Tag verglichen zu Placebo (34). Dazu war bei Kindern mit diagnostiziertem Asthma, die Anzahl der Asthma-Anfälle unter Vitamin D um 83% vermindert verglichen zu Placebo (34). Analog zeigte eine Schweizer Studie bei hochbetagten Hüftbruchpatienten die doppelblind 2000 Einheiten Vitamin D am Tag erhielten verglichen zu 800 Einheiten Vitamin D am Tag eine 90%-ige Verminderung von schweren Infekten, die in den ersten zwölf Monaten nach der Hüftfraktur zur Re-Hospitalisation führten (35).

Abschliessend belegte eine 2006 in Sience publizierte Studie die Vitamin D-Abhängigkeit der Toll-ähnlichen Rezeptoren bei der Abwehr gegen Tuberkelbakterien (36), womit die frühere Sonnen-Therapie bei Tuberkulosepatienten in Gebirgsanatorien und an der See in einem neuen Licht gesehen werden kann.

Intervalltherapie mit Vitamin D

Bezüglich einer Intervall-Therapie mit Vitamin D ist zu bemerken, dass die Halbwertszeit von Vitamin D drei bis sechs Wochen beträgt, damit ist eine tägliche, wöchentliche oder monatliche Gabe von einer äquivalenten Dosis nahezu gleichwertig im Anstieg des 25-Hydroxyvitamin D-Spiegels (800 IU täglich = 5600 IU wöchentlich = 24000 IU monatlich (37).

In wieweit eine Therapie mit Vitamin D in grösseren Intervallen zu einer Knochbruchprävention beiträgt, wird kontrovers diskutiert anhand der heutigen Datenlage. So führte eine orale Supplementation mit 100000 IU in einem viermonatlichen Intervall in einer Studie zu einer Frakturreduktion (38), während in einer kürzlich publizierten Studie 500000 IU Vitamin D, in einem zwölfmonatlichen Intervall oral gegeben, zu keiner Frakturreduktion beigetragen, sondern das Risiko für Stürze und Knochenbrüche erhöht hat (39). Warum es unter der hochdosierten Bolustherapie zu einer Zunahme des Risikos bei den Fraktur-gefährdeten älteren Studienteilnehmern kam, bleibt spekulativ. Eine Erklärung könnte eine durch die Vitamin D-Wirkung auf die Muskulatur indizierte schnelle Zunahme der Funktion gewesen sein, was möglicherweise zu einer grösseren Chance beigetragen hat unter der neu erlangten Mobilität zu stürzen (40). Alternativ könnte es unter der ho-

hen 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[41].

Hochdosierte Vitamin D-Therapie

Eine hochdosierte tägliche Vitamin D-Supplementation (2000 IU/Tag) verglichen zum Standard von 800 IU/Tag führte in einer ebenfalls kürzlich publizierten doppelblind randomisierten Studie bei 173 älteren Patienten mit akutem Hüftbruch zu einer 39%-igen Verminderung der Anzahl der Re-Hospitalisationen im ersten Jahr nach der Hüftfraktur (35). Bei den im Mittel 84-jährigen Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen war dieser Effekt vor allem erklärt durch eine signifikante 60%-ige Verminderung der Sturz-assoziierten Verletzungen, im wesentlichen Re-Frakturen, und eine 90%-ige signifikante Verminderung der schweren Infekte, die zur Re-Hospitalisation geführt hatten (35). Ein Vorteil von 2000 IU verglichen zu 800 IU Vitamin D bezüglich generellem Sturzrisiko konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden (35).

Sicherheit

Eine Benefit-Risiko-Analyse, die 2010 publiziert wurde, zeigte unter Einbezug aller klinischer Interventionsdaten bei gesunden Erwachsenen kein erhöhtes Risiko bei einer Vitamin D-Dosis von täglich 10 000 IU oder einem erreichten Vitamin D-Spiegel bis 240 nmol/l (42). Ein Ganzkörper-Sonnenbad führt zu einer Vitamin D-Produktion von 10 000 bis 14 000 Einheiten.

Gleichzeitig wurde festgehalten, dass unter Evaluation des Benefits niedrigere Dosierungen ausreichen, um einen optimalen

25-Hydroxyvitamin D-Spiegel von 75 bis 110 nmol/l zu erreichen. Fünfzig Prozent aller Erwachsenen erreichen diesen Zielwert mit 800 bis 1000 Einheiten Vitamin D am Tag. Das Institute of Medicine (IOM) legte im November 2010 für alle Erwachsenen und Kinder ab neun Jahren eine sichere obere Einnahmegrenze von 4000 Einheiten Vitamin D am Tag fest (3).

Prof. Dr. med. Heike Bischoff-Ferrari, DrPH

Leiterin Zentrum Alter und Mobilität
UniversitätsSpital Zürich und StadtSpital Waid
SNF-Professorin Rheumaklinik und Institut für Physikalische Medizin
Gloriastrasse 25, 8091 Zürich
heike.bischoff@usz.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Vitamin D ist bereits bezüglich der bewiesenen Wirkung auf Fraktur- und Sturzreduktion eine wichtige volksgesundheitliche Strategie, die insbesondere bei älteren Personen ab 60 breit empfohlen werden kann.
- ◆ Potenzielle zusätzliche Wirkungen von Vitamin D auf die Herz-Kreislauf-Gesundheit, Krebsprävention und Immunsystem sind aktuell nicht bewiesen, aber vielversprechend anhand mechanistischer Studien, grosser Beobachtungsstudien und kleiner klinischer Studien.
- ◆ Konsistent über alle Wirkungen hinweg erscheint das Erreichen einer 25-Hydroxyvitamin D Serumkonzentration zwischen 75 und 110 nmol/l am vorteilhaftesten.

Literatur:

1. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al.: IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int*.
2. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, Fu R, O'Connor EA, Gold R: Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the u.s. Preventive services task force. *Ann Intern Med*; 153(12): 815-25.
3. Medicine Io: Dietary Reference Ranges for Calcium and Vitamin D. <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx> 2010.
4. EU: EU urged to help tackle vitamin D deficiency. http://www.theparliament.com/no_cache/latestnews/news-article/newsarticle/eu-urged-to-help-tackle-vitamin-d-deficiency/ 2010.
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): 207-10.
7. 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): 551-61.
8. 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.
9. 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): 400-6.
10. 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): 142-6.
11. 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.
12. 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): 1780-90.
13. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al.: Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000; 66(6): 419-24.
14. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Staehelin HB, Dick W: Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004; 19(2): 265-9.
15. Boland R: Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocrine Reviews* 1986; 7: 434-447.
16. 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): 1113-8.
17. Bischoff HA, Staehelin 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): 343-51.
18. 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.
19. 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.
20. 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): 234-9.
21. 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): 869-75.
22. 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.
23. 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): 424-30.
24. 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.
25. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC: Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2009.
26. Bouillon R, Bischoff-Ferrari H, Willett W: Vitamin D and health: perspectives from mice and man. *J Bone Miner Res* 2008; 23(7): 974-9.
27. 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): 451-9.
28. 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.
29. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al.: Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Incident Hypertension. *Hypertension* 2007; 19: 19.
30. Pilz S, Dobnig H, Nijpels G, et al.: Vitamin D and mortality in older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 18: 18.
31. Rehman PK: Sub-clinical rickets and recurrent infection. *J Trop Pediatr* 1994; 40(1): 58.
32. 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): 384-90.
33. White JH: Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity. *Infect Immun* 2008; 76(9): 3837-43.
34. 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): 1255-60.
35. 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): 813-20.
36. Liu PT, Stenger S, Li H, et al.: Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Response. *Science* 2006; 23: 23.
37. 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): 663-71.
38. 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.
39. 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): 1815-22.
40. 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): 752-8.
41. 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 D3 blunts parathyroid hormone induction of kidney 1-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys* 1995; 319(2): 535-9.
42. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC: Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int*; 21(7): 1121-32.