

Vitamin-D-Supplementierung: Eine Aktualisierung (Vitamin D Supplementation: An Update¹) von Christine Gonzalez, PharmD, CHHC²

Übersetzung und Veröffentlichung mit freundlicher Genehmigung der Firma U.S. Pharmacist
Übersetzt von Ralf-Rainer Damm, Februar 2011

Einführung

Es wird geschätzt, dass eine Milliarde Menschen weltweit, unabhängig von Rasse und Alter, an Vitamin-D-Mangel leiden [1-3]. Dies trifft am häufigsten auf Menschen zu, die aufgrund von Klima oder Lebensführung oder aus Sorge vor Hautkrebs weniger Sonnenbestrahlung bekommen. Die im Jahre 1997 definierte empfohlene Tagesdosis von über die Nahrung aufgenommenem Vitamin D [engl. *dietary reference intake, DRI*], die ursprünglich für die Vorbeugung vor Rachitis und Osteomalazie³ festgelegt wurde, wird von vielen Experten als zu niedrig betrachtet [4]. Die Referenzwerte betragen 200 Internationale Einheiten IE (engl: international units, IU) für Kinder jeden Alters und für Erwachsene bis zu 50 Jahren sowie Schwangere und Stillende, 400 IE für Erwachsene im Alter zwischen 50 und 70 und 600 IE für Personen über 70 Jahre.

Aktuelle Studien deuten darauf hin, dass wir zur Vorbeugung vor chronischen Erkrankungen möglicherweise mehr Vitamin D benötigen als gegenwärtig empfohlen. Neueste Forschung stützt die mögliche Rolle von Vitamin D als Schutz vor Krebs, Herzkrankheiten, Knochenbrüchen und Stürzen, Autoimmunerkrankungen, Grippe, Typ-2-Diabetes und Depressionen. Viele Ärzte haben ihre Empfehlung zur Vitamin-D-Supplementierung auf wenigstens 1.000 IE erhöht [5]. In der Folge sprechen viele Patienten ihre Apotheker auf Vitamin-D-Nahrungsergänzung an.

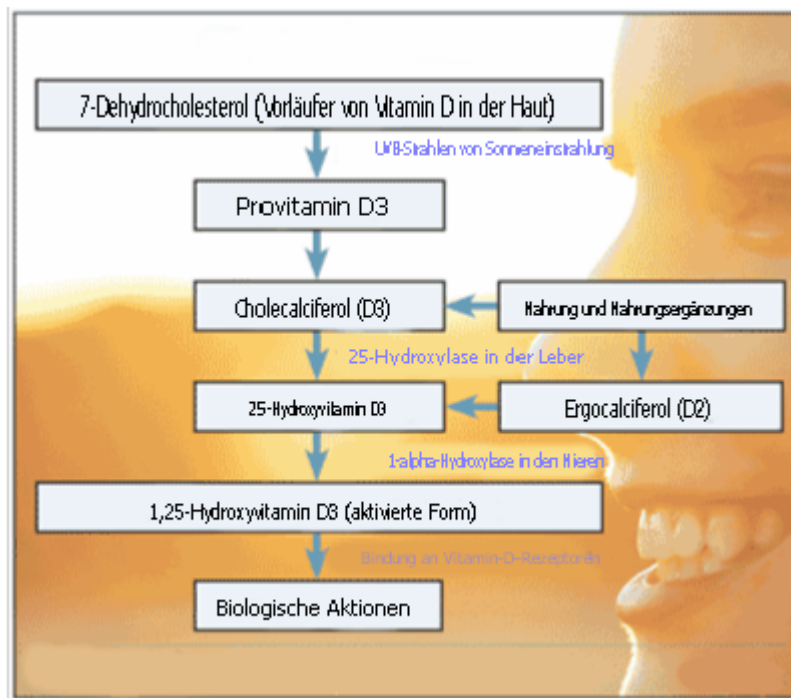


Abbildung 1 – Die Vitamin-D-Synthese. UVB: Ultraviolett B. Quelle: [32]

Pharmakologie

Vitamin D ist ein fettlösliches Vitamin, das als steroidales Hormon wirkt. Der Körper stellt unter dem Einfluss von UV-B-Strahlen der Sonne auf die Haut aus Cholesterin Vitamin D her (Abb. 1). Faktoren wie Hautfarbe, Alter, Menge und Zeitdauer der Sonnenbestrahlung und die geographische Lage haben einen großen Einfluss darauf, wieviel Vitamin D der Körper produziert. Vitamin D beeinflusst die Knochen, die inneren Organe

1 <http://www.uspharmacist.com/content/c/23264/>

2 Christine Gonzalez, PharmD, CHHC, Integrative Pharmacist and Health Coach Uptown Drug and Gift Shop Los Angeles, California

3 Schmerzhafte Knochenerweichung bei Erwachsenen – *Anm. d. Übers.*

ne, das Immun- und das kardiovaskuläre System, die Bauchspeicheldrüse, die Muskeln, das Gehirn und die Steuerung der Zellzyklen [6]. Seine primären Funktionen sind das Regulieren der normalen Konzentrationen von Kalzium- und Phosphor im Blut und der Erhalt der Knochengesundheit.

Zur Aktivierung durchläuft Vitamin D im Körper zwei Hydroxylierungen. Es gibt mehrere Abbauprodukte oder modifizierte Formen von Vitamin D (Tabelle 1). Calcitriol (1,25-Dihydroxyvitamin D₃), die aktive Form von Vitamin D, hat eine Halbwertszeit von etwa 15 Stunden, während Calcidiol (25-Hydroxyvitamin D₃) eine Halbwertszeit von etwa 15 Tagen aufweist. Vitamin D bindet an Rezeptoren, die über den gesamten Körper verteilt sind.

Tabelle 1 – Formen des Vitamin D

Cholecalciferol (Vitamin D₃)

In der Natur vorkommende Form von Vitamin D; wird durch Sonneneinstrahlung in der Haut gebildet; kommt in der Nahrung und den meisten Nahrungsergänzungsmitteln vor.

Calcidiol (25-Hydroxyvitamin D₃)

Prohormon, das in der Leber direkt aus Cholecalciferol gebildet wird; hat geringe biologische Aktivität, ist aber die im Blutkreislauf überwiegende Form, seine Konzentration wird bei typischen Bluttests auf Vitamin-D-Mangel bestimmt.

Calcitriol (1,25-Dihydroxyvitamin D₃)

In den Nieren und in Gewebe gebildete aktivierte Form das potenteste im Körper vorkommende steroidale Hormon.

Ergocalciferol (Vitamin D₂)

Wird labormäßig durch Bestrahlen von Pilzkulturen hergestellt, kommt im Körper natürlich nicht vor, wird in Verschreibungen von Vitamin D (Drisdol) verwendet, Verpackungsform 50.000 IE.

Quelle: [33]

Mangel, Blutkonzentration und Toxizität

Zu den Risikofaktoren für einen Vitamin-D-Mangel gehört das Leben in nördlichen Breiten (in den USA nördlich der Linie San Francisco-Philadelphia⁴), das Fehlen von direkter Sonneneinstrahlung von mindestens 15 Minuten täglich, afrikanische Herkunft, dunkle Hautfarbe, fortgeschrittenes Alter, Übergewicht oder Fettleibigkeit [5]. Rachitis und Osteomalazie sind die bekanntesten durch schweren Vitamin-D-Mangel verursachten Erkrankungen. Muskel- und Knochenschmerzen und Erkrankungen im Bereich der Zähne können ebenfalls Hinweise auf einen signifikanten Vitamin-D-Mangel sein [7]. Subtile Symptome eines leichten Mangels sind Appetitverlust, Durchfall, Schlaflosigkeit, Probleme mit dem Sehvermögen und Brennen in Mund und Kehle [7]. Standardmäßig wird der Vitamin-D-Spiegel im Serum durch das Messen der Calcidiol-Konzentration bestimmt, weil Calcidiol eine längere Halbwertszeit aufweist [8].

Der Referenzbereich für Vitamin D liegt bei 30 bis 74 ng/ml, aber dies kann von Labor zu Labor unterschiedlich sein [8]. Die meisten Fachleute sind sich darin einig, dass eine Konzentration zwischen 35 und 40 ng/ml für die Gesunderhaltung sinnvoll ist. Einige meinen, dass die optimale Konzentration zum Schutz vor Krebs und Herzkrankheiten zwischen 50 und 70 ng/ml und bis zu 100 ng/ml liegt. Nebenwirkungen oder eine Toxizität können sich einstellen, wenn die Konzentration im Blut bei 88 ng/ml oder darüber liegt [9]. Symptome können sein: Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und allgemeine Schwäche [6]. Ein Zuviel an Vitamin D kann die Kalziumkonzentration im Blut erhöhen, und eine akute Toxizität verursacht Hyperkalzämie und Hyperkalzurie [6, 9].

Krankheitsprophylaxe

Krebs

Vitamin D vermindert die Zellvermehrung und erhöht die Zelldifferenzierung, hält das Wachsen neuer Blutgefäße an und hat signifikante entzündungshemmende Effekte. Viele Studien deuten darauf hin, dass zwischen einem niedrigen Vitamin-D-Spiegel und einem erhöhten Krebsrisiko ein Zusammenhang besteht, mit der stärksten Evidenz für Kolorektalkrebs. Eine von der Creighton University durchgeführte Studie stellte fest, dass Frauen in der Postmenopause, denen 1.100 IE Vitamin D₃ (plus Kalzium) verabreicht wurde,

4 Also etwa 40° nördlicher Breite; auf europäische Verhältnisse übertragen entspricht dies etwa der Linie Barcelona-Rom (Anm. d. Übers.)

gegenüber einem Placebo in den darauffolgenden vier Jahren ein um 77 % geringeres Krebsrisiko aufwiesen [10]. In der Health Professionals Follow-up- (HPFS-) Studie war bei Personen mit hoher Vitamin-D-Konzentration das Risiko, an Darmkrebs zu erkranken, nur halb so hoch wie bei Personen mit niedrigen Konzentrationen [11].

Allerdings haben einige Studien weniger positive Ergebnisse erbracht. Die Women's Health Initiative ergab, dass Frauen, die 400 IE Vitamin D3 (plus Kalzium) einnahmen, gegenüber einem Placebo kein geringeres Brustkrebsrisiko hatten [12]. Viele Kritiker haben argumentiert, dass diese Vitamin-D-Dosis zu niedrig sei, als dass sie vor Krebs schützen könne. Eine im Jahr 2006 in Finnland an männlichen Rauchern durchgeführte Studie fand heraus, dass Raucher mit einer höheren Vitamin-D-Konzentration ein dreifach erhöhtes Risiko für Bauchspeicheldrüsenkrebs aufwiesen, wobei das Rauchen von Zigaretten keinen Störfaktor darstellte [13]. Eine im Jahr 2009 in den USA an Männern und Frauen (zumeist Nichtraucher) durchgeführte Studie bestätigte diese Ergebnisse nicht und stellte insgesamt keinen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Konzentrationen und Bauchspeicheldrüsenkrebs fest, ausgenommen bei Personen, die wenig Sonnenlicht aufnehmen [14]. Bei dieser Untergruppe waren höhere versus niedrigere Vitamin-D-Konzentrationen positiv mit Bauchspeicheldrüsenkrebs assoziiert [14]. Zur Zeit ist eine definitive Schlussfolgerung bezüglich des Zusammenhangs zwischen Vitamin-D-Konzentrationen und einem Krebsrisiko nicht möglich, aber die Ergebnisse vieler Studien sind vielversprechend.

Herzerkrankungen

Mehrere Studien liefern Hinweise darauf, dass die herzschtützende Wirkung von Vitamin D über das Renin-Angiotensin-Hormonsystem, über Entzündungsunterdrückung oder direkt über Herzzellen und Blutgefäßwände laufen könnte. In der Framingham-Herzstudie hatten Patienten mit niedrigen (<15 ng/ml) Vitamin-D-Konzentrationen ein um 60 % höheres Risiko für Herzerkrankungen als solche mit höheren Konzentrationen [15]. Die HPFS fand heraus, dass Personen mit niedrigen Vitamin-D-Konzentrationen (<15 ng/ml) eine um das Doppelte höhere Wahrscheinlichkeit aufwiesen, einen Herzinfarkt zu erleiden, als solche mit hohen Konzentrationen (>30 ng/ml) [16]. In einer weiteren Studie, die Männer und Frauen über vier Jahre verfolgte, hatten Patienten mit niedrigen Vitamin-D-Konzentrationen (<15 ng/ml) eine dreifach höhere Wahrscheinlichkeit, dass bei ihnen Bluthochdruck festgestellt werden wurde, als solche mit hohen Konzentrationen (>30 ng/ml) [17]. Wie auch beim Thema "Krebs und Vitamin D" sind weitere Studien notwendig, um die Rolle des Vitamin D bei der Prophylaxe vor Herzerkrankungen zu bestimmen, aber die bisherige Evidenz ist positiv.

Frakturen und Stürze

Von Vitamin D weiß man, dass es dem Körper bei der Absorption von Kalzium hilft und dass es eine Rolle bei der Knochengesundheit spielt. Vitamin-D-Rezeptoren finden sich auch an den Fasern der (für schnelle Bewegungen zuständigen) weißen Skelettmuskulatur, die als erste auf einen Sturz reagieren [18]. Es wurde die Theorie aufgestellt, dass Vitamin D die Muskelkraft erhöhen und damit dazu beitragen könnte, Stürze zu vermeiden [5]. Viele Studien haben einen Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin-D-Konzentrationen und einem erhöhten Risiko älterer Personen für Frakturen und Stürzen festgestellt.

Eine zusammengefasste Analyse von zwölf Studien zur Prävention von Frakturen fand heraus, dass eine Supplementierung mit etwa 800 IE Vitamin D täglich Frakturen der Hüfte und anderer Knochen um etwa 20 % vermindert, und dass eine Supplementierung mit 400 IE keinen Nutzen aufwies [19]. Forscher am Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center⁵ zu Fragen des Alterns an der Tufts University haben sich die besten Studien zu Vitamin D gegenüber Placebo im Zusammenhang mit Stürzen angesehen. Sie kamen zu der Schlussfolgerung: "Eine Verringerung des Sturzrisikos beginnt bei 700 IE und wächst progressiv mit höheren Dosen" [18]. Insgesamt gibt es eine starke Evidenz für die Supplementierung mit Vitamin D zum Vermeiden von Frakturen und Stürzen.

Autoimmunerkrankungen und Influenza (Grippe)

Da Vitamin D beim Regulieren des Immunsystems eine Rolle spielt und eine starke entzündungshemmende Wirkung aufweist, ist die Theorie aufgestellt worden, dass ein Vitamin-D-Mangel zu Autoimmunerkrankungen wie Multipler Sklerose (MS), Typ-1-Diabetes, rheumatischer Arthritis und einer Autoimmunerkrankung der Schilddrüse beitragen könnte. Wissenschaftler haben darauf hingewiesen, dass der in den Wintermonaten auftretende Vitamin-D-Mangel ein jahreszeitlich bedingter Stimulus sein könne, der winterliche Grippewellen

5 Etwa "Jean-Mayer-Forschungszentrum für die menschliche Ernährung beim US-Ministerium für Landwirtschaft"

auslösen könnte [20]. In zahlreichen Studien wurde der Zusammenhang zwischen Vitamin D und Erkrankungen des Immunsystems untersucht.

Eine prospektive Studie an weißen Personen stellte fest, dass diejenigen mit den höchsten Vitamin-D-Konzentrationen ein um 62 % geringeres Risiko zum Entwickeln von MS aufwiesen als diejenigen mit den niedrigsten Konzentrationen [21]. Eine finnische Studie, in der Kinder von der Geburt an beobachtet wurden, stellte fest, dass diejenigen, die in ihrer Kindheit eine Vitamin-D-Supplementierung erhalten hatten, ein um fast 90 % niedrigeres Risiko zum Einwickeln einer Typ-1-Diabetes aufwiesen als diejenigen, die keine Supplementierung erhalten hatten [22]. In einer in Japan durchgeführte randomisierten, kontrollierten Studie wiesen Kinder, die eine tägliche Supplementierung mit 1.200 IE Vitamin D erhalten hatten, eine um 40 % niedrigere Inzidenz von Typ-A-Grippe auf, verglichen mit Kindern, die ein Placebo erhalten hatten; bei der Typ-B-Grippe gab es keinen signifikanten Unterschied [23]. Es wird mehr Studien zum Einfluss von Vitamin D auf das Immunsystem geben, denn dies ist ein hochinteressantes Gebiet, und es bleibt ungewiss, ob es dort einen Zusammenhang gibt.

Typ-2-Diabetes und Depression

Einige Studien haben gezeigt, dass Vitamin D das Risiko für Typ-2-Diabetes verringern kann, aber wenige Studien haben die Wirkung von Vitamin D auf Depressionen untersucht. Eine Studie an Patienten ohne Diabetes im Alter von 65 Jahren und darüber stellte fest, dass diejenigen, die 700 IE Vitamin D (plus Kalzium) bekommen hatten, über einen Zeitraum von drei Jahren einen geringeren Anstieg des Nüchtern-Plasmaglukose-Spiegels aufwiesen als diejenigen, die ein Placebo erhalten hatten [24]. Eine norwegische Studie an übergewichtigen Personen zeigte, dass diejenigen, die eine hohe Dosis Vitamin D (20.000 oder 40.000 IE pro Woche) erhalten hatten, auf der Skala für depressive Symptome nach einem Jahr eine signifikante Verbesserung gegenüber Personen aufwiesen, die ein Placebo erhalten hatten [25]. Diese Ergebnisse müssen reproduziert werden, um eine Korrelation zwischen Vitamin D und dem Risiko von Diabetes oder Depressionen zu bestimmen.

Dosierung

Nur wenige Nahrungsmittel sind eine gute Vitamin-D-Quelle. Dazu gehören angereicherte Milchprodukte und Frühstücks-Cerealien, fetter Fisch, Rinderleber und Eigelb. Neben einer erhöhten Aufnahme von Sonnenlicht ist der beste Weg zur vermehrten Aufnahme von Vitamin D der durch Nahrungsergänzung. Traditionell enthalten Multivitaminpräparate etwa 400 IE Vitamin D, aber viele Präparate weisen jetzt 800 bis 1.000 IE auf⁶. Es gibt eine Vielzahl unterschiedlicher Möglichkeiten für eine Vitamin-D-Supplementierung, unter anderem Kapseln, Kautabletten, Flüssigkeiten und Tropfen. Das aus Dorschleber gewonnene Lebertran ist auch eine gute Quelle, aber bei hohen Dosen besteht das Risiko einer Vitamin-A-Toxizität [26].

Tabelle 2 – Dosierung und Blutkonzentrationen

Dosierung	Zu erwartender Anstieg der Blutkonzentration
100 IE	1 ng/ml
200 IE	2 ng/ml
400 IE	4 ng/ml
800 IE	8 ng/ml
1.000 IE	10 ng/ml
2.000 IE	20 ng/ml

Quelle: [30]

Die in Nahrungsergänzungsmitteln verwendeten beiden Formen des Vitamin D sind D2 (Ergocalciferol) und D3 (Cholecalciferol). D3 ist die bevorzugte Form, da es chemisch der Vitamin-D-Form ähnlich ist, die der Körper produziert, und es ist beim Anheben des Vitamin-D-Spiegels im Blut effektiver als D2 [27]. Da Vitamin D fettlöslich ist, sollte es mit einer kleinen oder größeren Mahlzeit eingenommen werden, in der Fett enthalten ist. Allgemein können 100 IE Vitamin D täglich nach zwei bis drei Monaten die Blutkonzentration um 1 ng/ml erhöhen (Tabelle 2) [28]. Ist die gewünschte Konzentration im Blut erreicht, können die meisten Menschen sie mit 800 bis 1.000 IE täglich aufrecht erhalten [28]. Auch wenn Dosierungen bis 10.000 IE täglich keine Toxizität verursachen, wird allgemein nicht empfohlen, ohne ärztlichen Rat mehr als 2.000 IE

6 Anmerkung des Übersetzers: Alle diese Angaben beziehen sich auf US-amerikanische Verhältnisse.

täglich als Nahrungsergänzung einzunehmen [29]. Personen mit einem hohen Mangelrisiko sollten erst den Vitamin-D-Spiegel in ihrem Blut bestimmen lassen; eine Dosis von bis zu 3.000 oder 4.000 IE kann erforderlich sein, um die Blutkonzentration wiederherzustellen [29].

Wechselwirkungen

Vitamin-D-Ergänzungsmittel können mit verschiedenen Medikationen Wechselwirkungen eingehen. Corticosteroide können die Absorption von Kalzium vermindern, was zu einer Beeinträchtigung des Vitamin-D-Metabolismus führt [6]. Da Vitamin D fettlöslich ist, können Orlistat⁷ und Colestyramin⁸ seine Absorption reduzieren und sollten mit einem zeitlichen Unterschied von einigen Stunden von diesem eingenommen werden [6]. Phenobarbital⁹ und Phenytoin¹⁰ erhöhen die Umwandlung von Vitamin D zu inaktiven Verbindungen in der Leber und verringern die Absorption von Kalzium, was den Vitamin-D-Metabolismus ebenfalls beeinträchtigt [6].

Künftige Forschung

Während eine beträchtliche Forschung die Bedeutung von Vitamin D über die Knochengesundheit hinaus unterstützt, sind weitere Studien notwendig, bevor sich zur Vorbeugung vor chronischen Erkrankungen durch Vitamin D umfassende Behauptungen aufstellen lassen. Das Institute of Medicine (IOM) sichtet die Forschung zu Vitamin D und beabsichtigt, gegen Ende des Jahres 2010 darüber zu berichten und dabei etwaige Aktualisierungen der empfohlenen Tagesdosis von Vitamin D (und Kalzium) zu berücksichtigen [30]. Insbesondere wird das IOM die Beziehung von Vitamin D zu Krebs, Knochengesundheit und anderen chronischen Erkrankungen betrachten [30]. Anfang des Jahres 2010 wurde eine bedeutsame Studie, der "Vitamin D and Omega-3 Trial", aufgelegt, in der untersucht werden soll, ob die tägliche Aufnahme von 2.000 IE Vitamin D₃ und 1.000 mg Eicosapentaensäure¹¹ (EPA) plus Docosahexaensäure¹² (DHA) das Risiko für Krebs, Herzkrankungen, Schlaganfälle und andere Krankheiten verringern kann [31]. Diese randomisierte Studie, in die etwa 20.000 gesunde Männer und Frauen aufgenommen werden sollen, sollte einen besseren Einblick in die Rolle von Vitamin D liefern.

Schlussfolgerungen

Da die Zahl von Menschen mit einem Vitamin-D-Mangel weiter wächst, steht die Bedeutung dieses Hormons für die Gesundheit insgesamt und für die Vorbeugung vor chronischen Erkrankungen in vorderster Linie der Forschung. Die beste Evidenz für die mögliche Rolle von Vitamin D bei der Prophylaxe vor chronischen Erkrankungen stammt aus Studien zu Kolorektalkarzinomen. Es gibt auch starke Hinweise auf die potenzielle Rolle von Vitamin D bei der Vorbeugung vor Knochenbrüchen und Stürzen. Derzeit sind weitere Studien zum Beurteilen der Rolle von Vitamin D gegen Herzerkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Grippe, Diabetes und Depressionen nötig.

Schrifttum

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266–281.
2. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:531–537.
3. Lips P, Hosking D, Lippuner K, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med.* 2006;260:245–254.
4. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Chapter 7. Vitamin D. www.nal.usda.gov/fnic/DRI//DRI_Calcium/250–287.pdf. Accessed August 2, 2010.
5. Harvard School of Public Health Nutrition Source. Vitamin D and health.

7 Ein Arzneistoff zur Behandlung von Übergewicht – *Anm. d. Übers.*

8 Ein Resorptionshemmer für Cholesterin – *Anm. d. Übers.*

9 Ein in der Epilepsiebehandlung sowie zur Narkosevorbereitung eingesetzter Arzneistoff – *Anm. d. Übers.*

10 Ein zur Dauerbehandlung der Epilepsie eingesetzter Arzneistoff – *Anm. d. Übers.*

11 Eine mehrfach ungesättigte Fettsäure aus der Klasse der Omega-3-Fettsäuren – *Anm. d. Übers.*

12 Ebenfalls eine mehrfach ungesättigte Fettsäure aus der Klasse der Omega-3-Fettsäuren – *Anm. d. Übers.*

- www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/what-should-you-eat/vitamin-d/index.html. Accessed August 30, 2010.
6. NIH Office of Dietary Supplements. Dietary supplement fact sheet: vitamin D. <http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitaminD.asp>. Accessed August 4, 2010.
 7. Nair S. Symptoms of low vitamin D levels. www.buzzle.com/articles/symptoms-of-low-vitamin-d-levels.html. Accessed September 2, 2010.
 8. MedlinePlus. 25-hydroxy vitamin D test. www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003569.htm. Accessed August 4, 2010.
 9. Moyad MA. Vitamin D: a rapid review: side effects and toxicity. www.medscape.com/viewarticle/589256_10. Accessed September 2, 2010.
 10. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1586–1591.
 11. Ahn J, Peters U, Albanes D, et al. Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:796–804.
 12. Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1581–1591.
 13. Stolzenberg-Solomon RZ, Vieth R, Azad A, et al. A prospective nested case-control study of vitamin D status and pancreatic cancer risk in male smokers. *Cancer Res*. 2006;66:10213–10219.
 14. Stolzenberg-Solomon RZ, Hayes RB, Horst RL, et al. Serum vitamin D and risk of pancreatic cancer in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Screening Trial. *Cancer Res*. 2009;69:1439–1447.
 15. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117:503–511.
 16. 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;168:1174–1180.
 17. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*. 2007;49:1063–1069.
 18. Liebman B. From sun & sea: new study puts vitamin D & omega-3s to the test. *Nutrition Action Healthletter*. November 2009:3–7.
 19. 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;169:551–561.
 20. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect*. 2006;134:1129–1140.
 21. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006;296:2832–2838.
 22. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358:1500–1503.
 23. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:1255–1260.
 24. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care*. 2007;30:980–986.
 25. Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, et al. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *J Intern Med*. 2008;264:599–609.
 26. Cannell JJ, Vieth R, Willett W, et al. Cod liver oil, vitamin A toxicity, frequent respiratory infections, and the vitamin D deficiency epidemic. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008;117:864–870.
 27. HealthTree.com. Vitamin D and calcium supplements. www.healthtree.com/articles/vitamin-d/source/supplement. Accessed September 2, 2010.
 28. Moyad MA. Vitamin D: a rapid review: dosage of vitamin D needed to achieve 35 to 40 ng/ml (90–100 nmol/L). www.medscape.com. Accessed August 4, 2010.
 29. The Nutrition Source. Ask the expert: vitamin D and chronic disease. www.hsph.harvard.edu/nutritionsource. Accessed August 4, 2010.
 30. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for vitamin D and calcium. www.iom.edu/Activities/Nutrition/DRIVitDCalcium.aspx. Accessed August 2, 2010.
 31. The Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL). www.vitalstudy.org. Accessed August 2, 2010.
 32. Lau AH, How PP. The role of the pharmacist in the identification and management of secondary hyperparathyroidism. *US Pharm*. 2007;32(7):62–72.
 33. Cannell JJ. Vitamin D pharmacology. www.vitaminDcouncil.org/vitaminDPharmacology.shtml. Accessed August 30, 2010.