

Vitamin D – die weniger bekannten Wirkungen

Christine Franzini, Maria Wertli

Medizinische Poliklinik, Kantonsspital Winterthur

Quintessenz

- Der Vitamin-D-Mangel hat eine höhere Prävalenz als allgemein angenommen, wird häufig nicht erkannt und sollte bei typischer Symptomatik auch bei jungen Menschen in Betracht gezogen werden.
- Die in der Haut durch UVB-Strahlen induzierte Synthese von Vitamin D deckt den Hauptanteil unseres Bedarfs.
- Neben der Regulation der Kalziumhomöostase und des Knochenmetabolismus spielt Vitamin D eine wichtige Rolle in der neuromuskulären Funktion.
- Eine Assoziation eines Vitamin-D-Mangels mit gehäuften Auftreten verschiedener Karzinome und chronischer Krankheiten wie kardiovaskulären und Autoimmunerkrankungen wurde beobachtet.
- 25-(OH)-D₃ gilt als Screeningparameter zur Diagnosestellung eines Vitamin-D-Mangels. Kalzium, Phosphat und 1,25-(OH)₂-D₃ dagegen sind als Screeningparameter nicht geeignet.
- Die Therapie/Substitution mit Vitamin D ist vorwiegend bei rezidivierenden Stürzen effektiv, bei Beachtung einiger Ausnahmen sehr sicher und sollte grosszügig erwogen werden.


Summary

Vitamin D – the less well known effects

- *Vitamin D deficiency has a higher prevalence as generally assumed, is often not recognised and should be taken into consideration even in the younger population presenting typical symptoms.*
- *Biosynthesis in the epidermis by UVB radiation covers our main Vitamin D needs.*
- *In addition to regulation of calcium-homeostasis and bone metabolism, Vitamin D plays an important role in neuromuscular function.*
- *A correlation of Vitamin D deficiency and an increased incidence of certain carcinomas and chronic illnesses, such as autoimmune and cardiovascular diseases, has been observed.*
- *25-(OH)-D₃ is the screening parameter in diagnosing Vitamin D deficiency. Calcium, phosphate and 1,25-(OH)₂-D₃, on the other hand, are unsuitable as screening parameters.*
- *Therapy/supplementation with Vitamin D is particularly effective in people with recurrent falls, is apart from a few safe, and should be considered generously.*

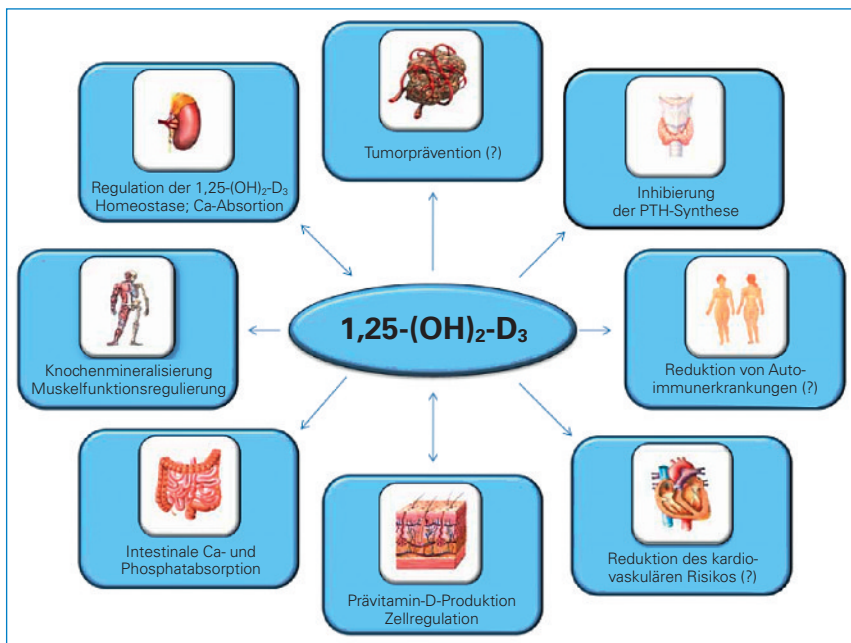
Einführung

Die Wirkung von Vitamin D auf die Kalzium- und Phosphathomöostase sowie den Knochenmetabolismus ist bestens bekannt. Seit der Entdeckung des Vitamin-D-Rezeptors (VDR), über den

Vitamin D den grössten Teil seiner biologischen Aktivität entfaltet, wissen wir, dass Vitamin D zusätzlich viele, nicht skelettbezogene Angriffspunkte und Wirkorte hat. Neben Zellen der klassischen Zielorgane wie Knochen, Nieren, Intestinaltrakt und Nebenschilddrüsen exprimieren auch die meisten anderen Gewebe einen VDR, und viele sind zusätzlich befähigt, über einen enzymatischen Prozess zirkulierendes 25-Hydroxy-Vitamin-D₃ (25-(OH)-D₃) in aktives 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D₃ (1,25-(OH)₂-D₃) zu transformieren. So spielt der Vitamin-D-Mangel eine entscheidende Rolle bei der altersbedingten Sarkopenie, bei Muskelschwäche und Gangunsicherheit. Zusätzlich besteht ein Zusammenhang zwischen einem tiefen Vitamin-D-Spiegel und einer erhöhten Inzidenz verschiedener Karzinome und chronischer Krankheiten wie kardiovaskulärer und Autoimmun-Erkrankungen [1, 2]. Auf diese bisher weniger bekannten Wirkungen wird aufgrund der zunehmenden klinischen Bedeutung im Folgenden eingegangen (Abb. 1 )

Fallbeschreibung

Die zu Hause wohnhafte 87-jährige Patientin wurde als Pflegenotfall wegen Immobilisation nach Sturz zugewiesen. Vorgängig erfolgten bereits mehrere Hospitalisationen nach Stürzen mit diversen Frakturen (Schenkelhalsfraktur rechts, Radiusfraktur links, pertrochantäre Femurfraktur links) und einer Commotio cerebri. Ausser einer proximalen Muskelschwäche mit eindrucklicher Unfähigkeit, sich aus dem Liegen aufzurichten, einer Kraftminderung der oberen Extremitäten (M4/5), der Hüftflexion (M3–4/5) und -extension (M4/5) zeigte sich ein normaler internistischer Status. Die Gehfähigkeit war bei ausgeprägter Rumpfinstabilität und eingeschränkter Stehbalance am Rollator erhalten (Tinetti-Test 15/28 Punkte). Laborchemisch bestand die Konstellation eines sekundären Hyperparathyreoidismus (erhöhtes Parathormon [348, normal 12–72 ng/ml], Hypokalzämie [Albumin korrigiert 1,8, normal 2,2–2,63 mmol/L], Hypophosphatämie [0,6, normal 0,8–1,45 mmol/L]), eine erhöhte alkalische Phosphatase (170, normal <130 U/L) und eine mittelschwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault 39 ml/min, normal >90 ml/min). Der Verdacht eines Vitamin-

**Abbildung 1**

Zusammenhang zwischen einem tiefen Vitamin-D-Spiegel und einer erhöhten Inzidenz verschiedener Karzinome und chronischer Krankheiten.

Tabelle 1. Definitionen, 25-(OH)-D₃-Spiegel und Symptome [2].

Gängige Definitionen	Spiegel in ng/ml	Spiegel in nmol/L	Symptome
Hypovitaminose	<40	<100	Erhöhung des Parathormons
Vitamin-D-Insuffizienz	<20	<50	proximale Myopathie, Muskelschmerzen und erhöhter Knochenumbau
Vitamin-D-Mangel	<10	<25	Osteomalazie

D-Mangels konnte mit einem 25-(OH)-D₃-Serumspiegel <5 ng/ml (normal 10–42 ng/ml) bestätigt werden.

Unter Substitution mit Vitamin D und Kalzium (Calcimagon®-D₃, Vi-De₃®) normalisierten sich Serumkalzium und -phosphat innerhalb weniger Tage. Das 25-(OH)-D₃ lag nach sechs Wochen im Normbereich. Die Substitution wurde mit Calcimagon®-D₃ alleine fortgesetzt. Noch heute lebt die Patientin selbständig und am Rollator mobil zu Hause. Es kam zu keinen weiteren Stürzen und zu keiner neuen Hospitalisation.

Die Muskel-Knochen-Einheit («muscle bone unit»)

Der Einfluss des Vitamin-D-Mangels auf den Knochenmetabolismus mit dem Krankheitsbild der Rachitis beim Kind ist bekannt. Weniger häufig denken wir beim Erwachsenen an den dadurch entstehenden akzelerierten Knochenumbau und -verlust mit der Entwicklung einer Osteoporose oder gar Osteomalazie mit Knochenschmerzen und Pseudofrakturen. Vor dem Vollbild der Osteo-

malazie treten häufig bereits bei scheinbar «normalen» 25-(OH)-D₃-Spiegeln Muskelschmerzen, eine proximale Myopathie mit typischem Watschelgang, Schwierigkeiten, Treppen zu steigen, eine gestörte neuromuskuläre Koordination mit verlangsamter Reaktionszeit und eingeschränktem Gleichgewicht auf (Tab. 1). Bei diesen Personen kommt es vermehrt zu intrinsischen, nichtsynkopalen lokomotorischen Stürzen, vornehmlich zur Seite und damit zu einer Häufung nicht vertebrogener Frakturen (Hüft- und Rippenfrakturen).

Die involvierten Mechanismen sind weitgehend geklärt. Vitamin D hat einen direkten Einfluss auf die Skelettmuskulatur, indem es Muskelzellreifung, -funktion und -wachstum stimuliert und kontrolliert. Es beeinflusst zudem über den VDR die Verteilung des intrazellulären Kalziums sowie die Aufnahme von anorganischen Phosphaten, die für die Proteinsynthese von ATP und Kreatinphosphat unerlässlich sind [3]. Zusätzlich kommt es im Rahmen der Vitamin-D-Mangelinduzierten Hypokalzämie zu einer Erhöhung der Parathormonsekretion (PTH), die für eine Atrophie und Reduktion der Typ-IIa-Muskelfasern verantwortlich ist [2]. Diese histologisch bestätigten Befunde sind nach adäquater Substitution vollständig reversibel [4].

Die Wirksamkeit der Vitamin-D-Substitution konnte in mehreren plazebokontrollierten Studien belegt werden und gilt bezüglich Sturzreduktion mit einer «Number needed to treat» (NNT) von 15 als effektiv [5]. Die wie im oben geschilderten Fall durch Stürze entstehenden schwerwiegenden Verletzungen führen zu entsprechend hoher Morbidität, Mortalität und Kosten. Die dadurch entstehenden Gesundheitskosten wurden in Grossbritannien 1999 auf 981 Millionen Pfund geschätzt (rund 2 Mrd. Franken) [4].

Vitamin-D-Mangel als Risikofaktor für Tumore

Prospektive und retrospektive Studien zeigen eine Assoziation zwischen tiefen Vitamin-D-Spiegeln und einer deutlich erhöhten Inzidenz von Prostata-, Mamma- und kolorektalen Karzinomen [1, 2]. In einer doppelblind randomisierten Studie konnte ein Effekt einer Substitution mit Vitamin D und Kalzium auf die Gesamtinzidenz von Karzinomen gezeigt werden. Limitierend war jedoch die geringe Gesamtzahl an diagnostizierten Karzinomen [6]. Ob diese Reduktion der direkte Effekt von Vitamin D oder ein Zusammenspiel mit bisher nicht verstandenen oder erfassten Mechanismen ist, ist nicht abschliessend geklärt. In Tierversuchen und an Zelllinien konnte gezeigt werden, dass 1,25-(OH)₂-D₃ über den VDR die Zellproliferation von normalen und Tumorzellen vermindert, deren terminale Differenzierung induziert, sowie die Apoptose und

Angiogenese reguliert. Dies ist von Bedeutung, da Prostata-, Kolon-, Lungen- und Mammagewebe neben der Eigenschaft, aktives 1,25-(OH)₂-D₃ zu bilden, auch über VDR-Rezeptoren als potentiellen Angriffspunkt für eine künftige Therapie verfügen. Phase-I- bis -III-Studien mit Vitamin-D-Analoga zeigten gewisse Effekte bei verschiedenen Karzinomen. Hochdosistherapien sind bisher jedoch aufgrund der Gefahr von Hyperkalzämien nicht möglich.

Autoimmunerkrankungen

In prospektiven Beobachtungsstudien (Framingham, Nurses Health Study) sowie in Fallkontrollstudien wurde bei tiefem Vitamin-D-Spiegel eine Zunahme von Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis, Lupus erythematoses oder entzündliche Darmerkrankungen festgestellt. Zudem bestand ein inverser Zusammenhang zwischen der Vitamin-D-Einnahme und dem Auftreten eines Typ-II-Diabetes durch Verminderung der Insulinproduktion sowie Zunahme der Insulinresistenz. Ebenso scheint eine Vitamin-D-Substitution während der Schwangerschaft und im Säuglingsalter die Inzidenz des Typ-I-Diabetes zu reduzieren. Pathophysiologisch konnte ein Vitamin-D-vermittelter Effekt auf die VDR-exprimierenden Monozyten, Makrophagen und aktivierte T- und B-Lymphozyten gezeigt werden. Inwieweit auch hier nichterfasste Kofaktoren einen Einfluss haben ist unklar; gesicherte klinische Daten fehlen [1, 2].

Vitamin-D-Mangel – ein kardiovaskulärer Risikofaktor?

Bei tiefem Vitamin-D-Spiegel treten vermehrt kardiovaskuläre Ereignisse auf. Die Kombination eines Vitamin-D-Spiegels unter 15 ng/ml mit einer Hypertonie verdoppelt das Risiko gar [1, 2, 7]. Die aufgrund der Hypokalzämie auftretende Herzinsuffizienz scheint nicht allein für diese erhöhte Inzidenz verantwortlich zu sein. Aktuell werden verschiedene Mechanismen wie die Suppression inflammatorischer Zytokine (TNF α , IL-6), welche die chronische, der Atherosklerose zugrunde liegende Entzündung bewirken, diskutiert. Zudem erfolgt über den VDR eine Vitamin-D-abhängige direkte Regulation der Proliferation und Differenzierung des Myokards sowie der glatten Gefässmuskulatur. Vitamin D verfügt zusätzlich über eine direkte positiv inotrope Wirkung am Herz, relaxiert die Gefässe und supprimiert im Renin-Angiotensin-System die Renin-Synthese. Ein Vitamin-D-Mangel führt so zu einer Erhöhung des arteriellen Blutdrucks, einer linksventrikulären Myokardhypertrophie und einer Hypervolämie.


Therapeutisch konnte durch Erhöhung des Vitamin-D-Spiegels durch gezielte Exposition mit UVB-Strahlen gegenüber der alleinigen UVA-Bestrahlung eine Blutdrucksenkung gezeigt werden. Ob eine perorale Substitution mit Vitamin D den Blutdruck ebenfalls senkt, kann nicht abschliessend beurteilt werden. Eine kleine doppelblinde Studie mit 600 IU und 800 mg Kalzium täglich zeigte einen Effekt, während in weiteren Studien mit geringeren Dosen kein Effekt nachgewiesen werden konnte.

Vitamin-D-Wirkung auf die Haut

Das Organ Haut hat eine einmalige Rolle in der Vitamin-D-Physiologie. In ihr wird einerseits mit Hilfe von UVB-Strahlen das Vitamin-D-Prohormon synthetisiert, welches 95% unseres Vitamin-D-Bedarfs deckt. Gleichzeitig besitzen verschiedene Zellen der Haut, darunter Keratinozyten, Makrophagen, Melanozyten und Sebozyten die Fähigkeit, aktives 1,25-(OH)₂-D₃ aus 25-(OH)-D₃ zu synthetisieren. Schliesslich ist die Haut selbst Zielorgan, indem 1,25-(OH)₂-D₃ das Wachstum und die Differenzierung von Keratinozyten, Talgdrüsen und anderen Zellen steuert. Dieser physiologische Regulationsmechanismus wird bei hyperproliferativen Erkrankungen wie der Psoriasis erfolgreich mit der Anwendung von topischem 1,25-(OH)₂-D₃ genutzt. Verschiedene Effekte in der Prävention von Nicht-Melanom-Hauttumoren werden diskutiert. Diese sind jedoch noch nicht gut verstanden, und ein nachteiliger Effekt ist nicht auszuschliessen [8].

Epidemiologie und Ursachen des Vitamin-D-Mangels

Weltweit wird geschätzt, dass etwa eine Milliarde Menschen einen Vitamin-D-Mangel aufweisen. In der Schweiz liegen Daten vor, die bei etwa 6% der Bevölkerung einen Vitamin-D-Mangel zeigen. In Wintermonaten sind sogar bis zu 15% der über 70-Jährigen und 80% der Bewohner von Langzeitinstitutionen betroffen.

Der Hauptanteil des Vitamin-D-Bedarfs wird durch ein Pro-Hormon gedeckt, das mit Hilfe von UVB-Strahlen in der Haut aus Cholesterin synthetisiert wird (Abb. 2 ). Dieses Pro-Hormon wird in der Leber durch verschiedene Cytochrom-P-450-Enzyme, hauptsächlich der Vitamin-D-25-Hydroxylase (unter anderem das CYP27A1 oder CYP3A4) zum inaktiven 25-(OH)-D₃ hydroxyliert. Eine zweite Hydroxylierung zum aktiven 1,25-(OH)₂-D₃ erfolgt unter engen Feedbackkontrollen durch die 25-(OH)-D₃-1-Hydroxylase (CYP27B1) in der Niere oder in verschiedenen Endorganen durch die 1,25(OH)₂-D₃-24-Hydroxylase (CYP24). In der Zeit von Frühling bis Herbst reicht eine 15-minütige ungeschützte

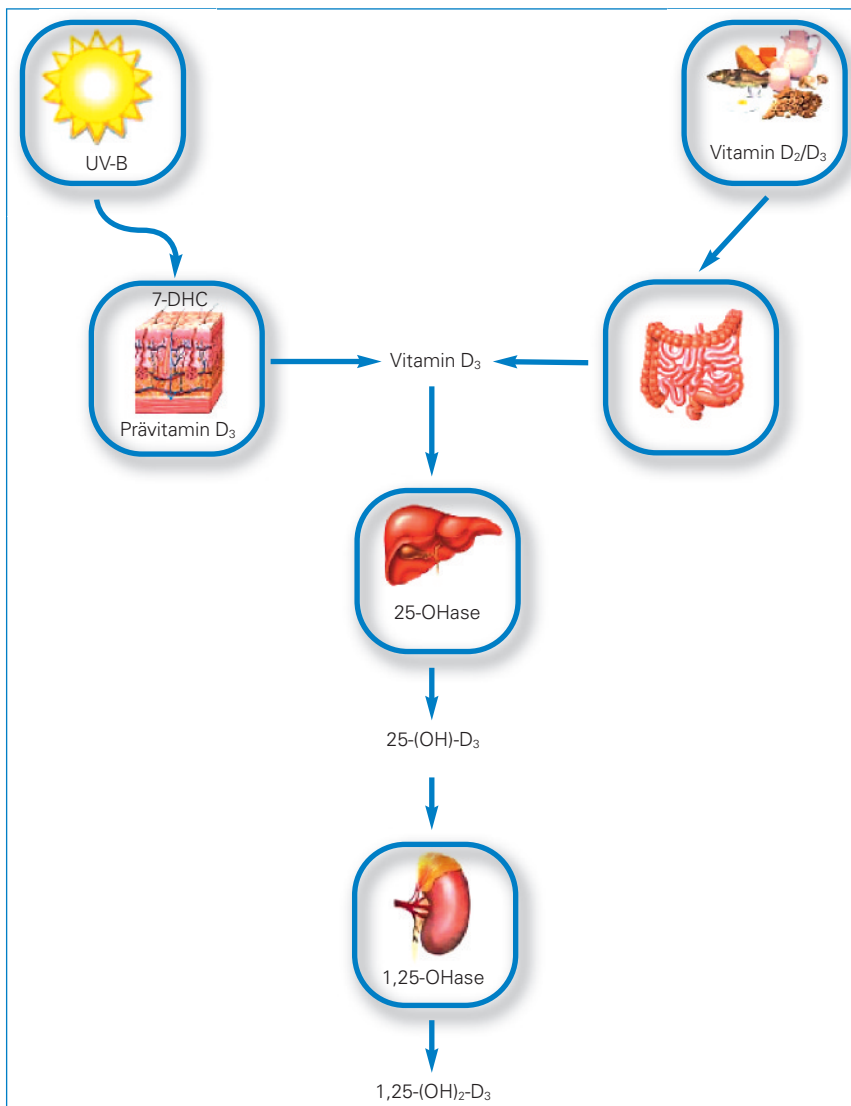


Abbildung 2
Vitamin-D-Synthese.

Sonnenexposition, um den Vitamin-D-Bedarf durch Eigenproduktion zu 95% zu decken. Zu beachten ist, dass Sonnencreme bereits ab Schutzfaktor 8 diese Produktion um 95% reduziert und dunkel pigmentierte Haut für den gleichen Effekt deutlich länger der Sonne ausgesetzt werden muss. Im Winter erliegt die dermale Eigenproduktion aufgrund der veränderten Wellenlänge des Sonnenlichts in unseren Breitengraden fast vollständig [9]. Neben der Eigenproduktion ist eine intestinale Aufnahme von Vitamin D möglich (Vitamin-Präparate, fettige Fische wie Lachs, Makrele, Hering und sonnengetrocknete Pilze). Die tägliche Vitamin-D-Aufnahme ist bei durchschnittlicher Schweizer Ernährung mit 100 IU theoretisch fast vernachlässigbar. Bei Malabsorption treten jedoch gehäuft Vitamin-D-Mangelzustände auf, sodass ihre Bedeutung nicht unterschätzt werden sollte.

Aus der Physiologie können, zusätzlich zu den bekanntlich gefährdeten Personen in Langzeitinstitutionen, weitere Risikopersonen abgeleitet werden.

Neben Patienten mit einer Niereninsuffizienz oder Erkrankungen, welche mit einer Malabsorption einhergehen (nach Magenbypass, Sprue, entzündliche Darmerkrankungen), sind vor allem ältere Menschen durch verschiedene Faktoren besonders gefährdet. Es besteht oft eine einseitige Ernährung, die intestinale Vitamin-D-Absorption ist eingeschränkt, und die Fähigkeit der Haut, Cholecalciferol zu bilden, ist vermindert. Eine konkomittierende Nieren- oder Leberinsuffizienz führt zusätzlich zu einer eingeschränkten Hydroxylierung zum aktiven 1,25-(OH)₂-D₃ [10]. Weniger bekannt ist, dass Adipöse aufgrund einer verminderten Bioverfügbarkeit bei vermehrter Speicherung des Vitamin D im Fettgewebe, und Personen mit dunkler Hautfarbe oder Ganzkörperbedeckung ein deutlich erhöhtes Risiko für einen Vitamin-D-Mangel aufweisen. Aufgrund der Immigration von Menschen dunkler Hautfarbe sowie Frauen muslimischen Glaubens, aber auch dem rigorosen Sonnenschutz wird in Europa zunehmend auch bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen ein klinisch relevanter Vitamin-D-Mangel beobachtet [11].

Diagnostik

Die Diagnose eines Vitamin-D-Mangels wird mit der Bestimmung des 25-(OH)-D₃, der Vitamin-D-Speicherform, gestellt. Ungeeignet als Screeningparameter sind aktives 1,25-(OH)₂-D₃, Kalzium, Phosphat und alkalische Phosphatase, da sie trotz schweren Mangels lange im Normbereich bleiben können. Zur Bestimmung des 25-(OH)-D₃ werden bis anhin verschiedene Testmethoden verwendet, und ein international vergleichbarer einheitlicher Standard fehlt. Eine routinemässige Suche nach einem Vitamin-D-Mangel ist, trotz hoher Prävalenz, gemäss Expertenmeinung weiterhin nicht indiziert. Bei Erwachsenen mit ungenügender Sonnenexposition oder einer vermuteten Malabsorption ist eine Kontrolle jedoch indiziert. Besteht eine Klinik mit proximaler Muskelschwäche, diffusen Muskelschmerzen oder Gangunsicherheit und allenfalls Stürzen, sollte auch bei jüngeren Menschen, vor allem wenn zusätzlich oben erwähnte Risikofaktoren bestehen, an einen Vitamin-D-Mangel gedacht werden.

Therapie

Plazebokontrollierte Studien belegen den Effekt einer Vitamin-D-Therapie in Kombination mit Kalzium vor allem durch signifikante Verbesserung der neuromuskulären Funktion. Die Daten bezüglich des Ziel-Serumspiegels sind kontrovers. Die besten klinischen Ergebnisse zeigen sich bei einem Spiegel zwischen 36 und 40 ng/ml (90–100 nmol/L), wobei Personen mit rezidivierenden Stürzen am meisten profitieren. Experten

empfehlen deswegen heute bei hohem Sturz- und Frakturrisiko einen minimalen Zielwert von 30 ng/ml (75 nmol/L). Dieser wird in 50% der Bevölkerung mit einer dreimonatigen Supplementation von täglich 700–1000 IU Vitamin D₃ erreicht [10]. Diese Dosis ist deutlich höher als die bisher von der Gesellschaft für Ernährung (D.A.CH.) propagierte Dosis von täglich 200–400 IU. Nicht zu vergessen ist, dass auch eine vernünftige Sonnenexposition von 15–20 Minuten täglich zu einem signifikanten Anstieg der Vitamin-D-Spiegel führt und eine gute und kosteneffektive Intervention ist [12].

Bei bereits manifester proximaler Muskelschwäche oder einem 25-OH-D₃-Spiegel von unter 20 ng/ml (50 nmol/L) sind während den ersten sechs bis acht Wochen höhere Dosen von täglich 5000–10 000 IU Vitamin D und 1000–1200 mg Kalzium notwendig. Die Sicherheit der Applikation dieser Ladedosis ist bei Schwangeren bisher nicht untersucht. Es empfiehlt sich daher weiterhin, schwangere Frauen langsamer und mit der obengenannten Dosis von täglich 800–1000 IU Vitamin D zu substituieren. Die Verabreichung des aktiven Calcitriols kann bei starken Beschwerden (z.B. Knochenschmerzen) für sechs bis zwölf Wochen erwogen werden. Bei Malabsorption erfolgt die Gabe intramuskulär mit 150 000 IU Vitamin D sechsmontlich. Der Therapieerfolg stellt sich meist schnell ein, und die proximale Muskelschwäche ist nach wenigen Wochen bis Monaten reversibel. Eine Kontrolle

von Kalzium und Phosphat ist nach vier bis sechs Wochen sinnvoll. Bei der Gabe von Calcitriol oder beim Vorliegen einer Niereninsuffizienz sollte öfters kontrolliert werden. Eine Bestimmung des 25-(OH)-D₃ empfiehlt sich frühestens nach drei Monaten.

Sicherheit der Substitution

Hyperkalzämien wurden ab einem 25-(OH)-D₃-Serumspiegel von >88 ng/ml (>220 nmol/L) und Einnahmen von 4000–10 000 IU Vitamin D täglich beschrieben. Dosen im Bereich der physiologischen Eigensynthese von bis zu 10 000 IU täglich gelten bei normaler Nierenfunktion aufgrund der physiologischen Autoregulation des 25-(OH)-D₃-Spiegels als sicher. Die Einnahme von höheren Dosen führt zu einem exponentiellen Anstieg der Serumkonzentration [13]. Bei Personen mit Hyperkalzämierisiko (Hyperparathyreoidismus, Lymphom, Sarkoidose, Tuberkulose) oder chronischer Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten. In diesen Fällen sollte die Substitution unter regelmässigen Kalzium- und Phosphatkontrollen erfolgen. Zusätzlich ist eine Anamnese bezüglich selbstgekaufter Nahrungsergänzungsmittel zu empfehlen. Bei Beachtung dieser Ausnahmen erscheint eine Substitution mit 800–1000 IU täglich als unbedenklich und sollte bei Personen mit verminderter Sonnexposition grosszügig erwogen werden.

Literatur

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357(3):266–81.
- Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62(3):265–81.
- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl): 1689S–96S.
- Campbell PM, Allain TJ. Muscle strength and vitamin D in older people. *Gerontology.* 2006;52(6):335–8.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA.* 2004;291(16):1999–2006.
- Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(6):1586–91.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008;117(4):503–11.
- Reichrath J. Vitamin D and the skin: an ancient friend, revisited. *Exp Dermatol.* 2007;16(7):618–25.
- Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr.* 2005;135(11):2739S–48S.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(1):18–28.
- de Torrenté de la Jara G, Pécoud A, Favrat B. Musculoskeletal pain in female asylum seekers and hypovitaminosis D3. *BMJ.* 2004;329(7458):156–7.
- Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis D by sunlight exposure in hospitalized, elderly women with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2005;20(8): 1327–33.
- Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(5): 842–56.

Korrespondenz:
Dr. Maria Wertli
Medizinische Poliklinik
Kantonsspital Winterthur
CH-8401 Winterthur
maria.wertli@ksw.ch