



## Bedeutung von Vitamin D3 und Calcium für die menschliche Gesundheit (Stand 12/09)

Dr. med. Anna Dorothea Höck • Ärztin für Innere Medizin, Psychotherapie  
Mariawaldstr. 7, 50935 Köln, Tel (+49) (0)221 466650

### Warum ist eine Vitamin D-Zufuhr wichtig?

Vitamin D ist wichtig für:

- Stütz- und Bindegewebe, Extrazellulärsubstanz (u.a. Knochen, Gelenke, Muskeln, Zähne und Zahnhalteapparat) [6,8,29,30,58,60,91,100]
- Aufnahme im Darm und Speicherung von Calcium und Phosphat im Körper [4,9,10,12,23,26,120,122-124]
- Immunsystem (Keimabwehr, Immunregulierung, Bremsung von Auto-Immunvorgängen) [11,14-19,22,25,40,50,52,63,64,66,90,97,127]
- Herz- und Kreislauffunktionen [44,77,78,132]
- Geordnete Aktivität der Gene und Bildung von Genprodukten [14-16,71,84,101,125]
- Signalübertragung in den Zellen und Stoffwechselbeeinflussung [71,84,86,99]
- Hormonelles Gleichgewicht (arbeitet mit anderen Hormonen zusammen) [30,52,53,73,21,37,38,54,62,70,75,85,87,98,104,105,110,115,119]
- Wirkt gegen oxydativen und reduktiven Stress und erhält dadurch die nötige „Redox-Balance“ [36,57,59,61,95,126]
- Psychische Funktionen (Lebenskraft und -freude, Wachheit, Aufmerksamkeit, innere Ruhe, Stressbelastbarkeit, Schlaf) [14,39,50,51]

## Warum hat Vitamin D etwas mit der Sonne zu tun?

Unter Sonneneinstrahlung wird es gebildet in [52,96,116]:

- Phyto- und Zoo-Plankton
- Pflanzen als Ergocalciferol (Vitamin D2)
- Tieren und Menschen in den Unterhautfettzellen als Cholecalciferol (Vitamin D3)

## Wie kommt es zu einem Vitamin D-Mangel?

Durch die Bedingungen unseres westlichen Lebensstils und durch Ansiedeln von Menschen in Zonen des Erdballs, die weiter vom Äquator weg sind, kommt nicht ausreichend Sonne auf die Haut der Menschen [14,52,82,98,101,116-118].

Begünstigend für einen Vitamin D-Mangel sind insbesondere:

- Bekleidung
- Sonnenschutzgebrauch ab Faktor 8 aufwärts
- lange Arbeitszeiten in Gebäuden
- dunkle Hautfarbe
- Unfähigkeit, ohne fremde Hilfe ins Freie zu gehen
- Durch Enzyminduktion, z.B. Alkoholmissbrauch, bestimmte Medikamente (gegen Epilepsie, Depressionen, Psychosen, Transplantatabstoßung) [30,52,96]

## Ist Vitamin D in ausreichender Menge in Nahrung enthalten? [47,52,96,116,117]

Nein bei westeuropäischer Kost. Die in der Nahrung enthaltenen Mengen sind gering gegen die Menge, die durch ein einziges Sonnenbad erreicht werden kann (ca. 10.000 IE).

Vitamin D als fettlösliche Substanz ist angereichert in:

- fetten Fischen (z.B. Lachs), insbesondere wenn diese wild leben (dann können 100 Gramm bis zu 1000 IE Vitamin D3 enthalten)
- Lebertran (1 Tl ca. 500 IE Vitamin D3)
- Fischölen
- gewissen Pilzen (z.B. in 100 Gramm Shiitake, sonnengetrocknet, können ca. 1600 IE Vitamin D2 enthalten sein)

## Wie kann ein Vitamin D-Mangel festgestellt werden?

Nicht sinnvoll ist die Bestimmung des „aktivierten“ 1,25-Dihydroxyvitamin [1,25(OH)2D3], da seine Höhe nichts über den Vorrat an Vitamin D3 aussagt. Dagegen ist der 25-Hydroxyvitamin-D3-Blutspiegel [25(OH)D3] ein sehr verlässliches Maß des aktuellen Vitamin D-Status. 25(OH)D3 lässt sich leicht im Blut messen [14,15,50-52,96,116-118]. Es muss aber bedacht werden, dass ein einmalig gemessener Wert, der im erwünschten Bereich liegt, nichts über die ganzjährige Versorgung mit Vitamin D aussagt; es sei denn, es wird konsequent substituiert.

Wenn der Spiegel unter 30-40 ng/ml (80-100 nMol/L) liegt, sind für die genannten vielfältigen biologischen Funktionen keine optimalen Voraussetzungen mehr gegeben [14,15,47,50-53,92,96,106,118]. Daher kommt es zu Fehlfunktionen und schließlich zu Multi-Systemerkrankungen [89].

### Welche Vitamin D-Präparate stehen zur Verfügung?

- Ergocalciferol (Vitamin D2) (wenn der Inhalt als Calciferol deklariert ist, ist Vitamin D2 enthalten)
- Cholecalciferol (Vitamin D3)
- Von schweren Fischölen befreiter Lebertran (Nachteil: niedrige Cholecalciferol-Dosis und zusätzlich ein 10 x höherer Anteil an Vitamin A mit der Gefahr der Vitamin A-Überdosierung)

### Warum wird zunehmend die Substitution von Cholecalciferol (Vitamin D3) statt Ergocalciferol (Vitamin D2) favorisiert?

Vitamin D2 wirkt biologisch schwächer als Vitamin D3, geht aber bei der 25(OH)D3-Spiegelbestimmung in die Messung mit ein, so dass die biologische Aktivität schlechter eingeschätzt werden kann [55,116].

### Wie können optimale Vitamin D3-Spiegel [25OHD3] von 40-80 ng/ml (100-ca. 200 nMol/L) erreicht werden?

Nicht, wenn Sie die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) benannte Dosis von 500 bis 800 IE (12,5 bis 20 mcg) pro Tag einnehmen.

Diese Dosen sind für Erwachsene und selbst für Säuglinge inadäquat niedrig.

Durch neuere Studien und Beobachtungen ist herausgefunden worden, dass erst Dosen ab 2.000 IE (50 mcg) zu einem leistungsstarken Immunsystem verhelfen, das auch gefährliche Keime wie z.B. Influenzaviren abwehren kann [7,14,15,48]. Daher gilt inzwischen im englischsprachigen Raum eine Dosis von 2.000 IE (50 mcg) als die oberste unbedenkliche tägliche Dosis [52]. Es wurde darüber hinaus auch festgestellt, dass viele Menschen selbst unter dieser Dosis noch keine wünschenswerten 25(OH)D3-Spiegel über 40 ng/ml (ca. 100 nMol/L) erreichen. In diesen Fällen kann mit Hilfe der Spiegelmessungen der individuelle Bedarf ermittelt werden [50,51,117].

Praktisch bedeutet das: Die in Drogeriemärkten und Apotheken freiverkäuflichen Vitamin D-Präparate decken nicht Ihren wahren Bedarf an Vitamin D. Ihr wahrer Bedarf wird besser gedeckt mittels im Ausland freiverkäuflichen und über Versand erhältlichen höheren Dosierungen von Vitamin D-Präparaten.

Da jedoch der pharmazeutische Hersteller beim Verkauf die Grenzwerte der WHO als angeblichen Tagesbedarf zugrunde legen muss, wird die Dosis von 2.000 IE (50 mcg) in einer Tablette als 500% des Tagesbedarfs deklariert, was bedauerlicherweise medizinische Laien, sehr zu Unrecht, verwirren und irritieren kann.

Die klinische Erfahrung zeigt, dass zu therapeutischen Zwecken, wenn z.B. zur Immunstärkung verabreicht, oft tägliche Dosen von 5.000 bis 10.000 IE (125 bis 250 mcg) nötig sind, um den 25(OH)D3-Spiegel auf mindestens 40 ng/ml (100 nMol/L) zu heben [50-52,117,118].

## Warum ist eine kombinierte Einnahme von Vitamin D3 und Calcium wichtig?

Bei einem Mangel an Vitamin D kommt es unausweichlich im Laufe der Zeit auch zu einem Mangel an Calcium. Wenn der Vitamin D3-Spiegel [25(OH)D3] unter 40 ng/ml (100 nMol/L) sinkt, ist keine ausreichende Calciumaufnahme im Darm mehr gewährleistet [4,26,42,45,46,93,120]. Wenn im Körper der Vorrat an Calcium sinkt, hat das nicht nur für die Knochen schwerwiegende Konsequenzen, da sie dann entkalken [45,80], sondern biologische Strukturen, wie Proteine oder nicht knöchernes Stützgewebe entkalken ebenso [2,33,67]. Calcium dient als Puffer gegen Protonen, wirkt so der chronischen Übersäuerung entgegen. Calcium verhilft Proteinen auch zur Ausbildung ihrer Sekundärstruktur [67]. Die im Status des Vitamin D-Mangels unzureichende Calciumbindung führt zu Änderungen der Form und Funktion von Proteinen, die sich klinisch erst als Funktionsstörungen, später als nachweisbare Krankheit manifestieren und sogar zu einer Vitamin D-Resistenz führen können [2,33,44,47,50-52].

Darüber hinaus wird die Funktion von Genen und Zellen in vielfältiger Weise durch einen Mangel an Calcium in gleichem Maße verändert wie bei einem Mangel an Vitamin D [2,20,24,28,33,65,76,102,124,128,130].

Somit kann ein Mangel an Vitamin D und Calcium aus biochemischer, molekularbiologischer und klinischer Sicht nicht voneinander getrennt betrachtet werden. Als Langzeitfolge entstehen bei beiden Mängeln die gleichen klinischen Manifestationen [11,13-15,34,35,47,50,52,54,62,69,77,79,80,81,83,107,109,119,123,128,129,130].

## Wie lässt sich ein Mangel an Calcium beweisen?

Schlecht, da das Calcium im Blut mittels Herauslösen von Calcium aus dem Knochen sehr lange im Normbereich gehalten wird. Ein sicheres Zeichen eines Calcium-Mangels ist jedoch eine Erhöhung des Parathormons (Nebenschilddrüsenhormon), obwohl diese Erhöhung, bedingt durch andere Faktoren, auch ausbleiben kann [12,20,33,43,46,80,92,93,128,129].

## Wieviel Calcium soll eingenommen werden?

Unsere westeuropäische Kost ist arm an Calcium. Oft werden nur 300 mg elementaren Calciums pro Tag aufgenommen, obwohl der Tagesbedarf des Gesunden mit mindestens 1.000 mg angegeben wird [1,42-46,68,93,120-124]. Kinder im Wachstum, alte und kranke Menschen brauchen höhere Dosen. Die Tageshöchstdosis wird mit 2.400 mg elementarem Calcium angegeben [42-46,121,122]. Calcium ist wegen der maximal nur erreichbaren Aufnahme des Darmes von 600 mg pro Mahlzeit auf 2 bis 6-fache Einzeldosen zu verteilen [68].

## Wie lange sollte Vitamin D3 und Calcium eingenommen werden?

Angepasst an Gesundheitszustand, Klima und Lebensstil mindestens Substitution an sonnenfreien Tagen. Auf begleitende ausreichende diätetische Zufuhr von Calcium oder Substitution von Calcium sollte geachtet werden.

Für bereits chronisch Erkrankte empfiehlt sich die lebenslange Dauerbehandlung in Kombination mit Calcium. Die Dauereinnahme verhilft zu einem allgemein besseren Gesundheitszustand mit gesteigertem Wohlbefinden, fehlender Infektanfälligkeit und Ausbleiben von Erschöpfungszuständen [14,39,50-52,66,127]. Langfristiges Ziel einer solchen lebenslangen Substitution ist neben der positiven Beeinflussung des Verlaufs jeder chronischen Erkrankung insbesondere auch die Vermeidung der Altersosteoporose mit deutlicher Krümmung des Rückens und allgemeiner Muskelschwäche [8,23,26,27,29,43,44,58,80,82,100].

## **Drohen Nierensteine oder Verkalkungen unter Gabe von Vitamin D3 und Calcium? [32,92,94,106]**

Sofern die angegebenen Grenzwerte berücksichtigt werden, **NEIN**.

Im Gegenteil zeigt die klinische Erfahrung, dass Menschen, die z.B. zu Nierensteinen neigen, unter Vitamin D3-Gabe sogar weniger Steinabgang aufweisen als ohne Calcium und Phosphat. Das liegt daran, dass Vitamin D3 den biologisch sinnvollen Einbau (d.h. chemische Bindung) von Calcium und Phosphat bewirkt und andererseits Calcium die Vitamin D-Resistenz bessert bzw. verhindert. Aus Sicherheitsgründen sollte aber bei einer Neigung zu Nierensteinen nach Möglichkeit mit Calciumcitrat substituiert werden.

## **Wer hat ein erhöhtes Risiko für einen Vitamin D-Mangel? [14,15,30,46,50,52,82,91,98,116,117]**

- Menschen, die polwärts jenseits des 40., insbesondere aber jenseits des 46. Breitengrades liegen  
Neapel liegt nördlich des 40., der Comer See im Bereich des 46., München ca. auf dem 48., Berlin ca. auf dem 52. Breitengrad
- Städter generell im Bereich aller Breitengrade wegen Luftverschmutzung
- Sonnencremebenutzer (ab Lichtschutzfaktor 8 aufwärts)
- Nicht im Freien Arbeitende
- Menschen mit langen Arbeitszeiten im Innenbereich
- Alle, die sich nicht mit eigener Kraft ins Freie bewegen können
- Menschen mit dunkler Hautfarbe
- Menschen mit Altershaut und Frühgeborene wegen geringerem subkutanen Fettgewebe
- Menschen in Haft
- Menschen, die bestimmte Medikamente einnehmen (gegen Epilepsie, Depressionen, Psychosen, Transplantatabstoßung)
- Menschen, die viel Alkohol zu sich nehmen

## **Wer hat ein erhöhtes Risiko für einen Mangel an Calcium und eine dadurch entstehende Vitamin D-Resistenz? [1,23,42-47,56,58,72]**

- Menschen mit Darmerkrankungen und/oder Durchfällen
- Menschen mit Milchunverträglichkeit oder Abneigung gegen Milch und Milchprodukte
- Menschen, die viel Alkohol zu sich nehmen
- Drogenabhängige
- Hungernde und arme Menschen
- Menschen, die körperliche Extremleistungen vollbringen (Schweiß enthält viel Calcium, z.B. bei Sportlern oder Hochofenarbeitern)
- Werdende und stillende Mütter

## Welche Erkrankungen werden inzwischen mit einem chronischen Mangel an Vitamin D3 und Calcium in Zusammenhang gebracht?

- Rheumatoide Arthritis und Morbus Bechterew [14,25,44,52,64,71,83,96]
- Morbus Crohn und Colitis ulcerosa [14,25,44,52,64,71,83,96]
- Multiple Sklerose [14,25,44,52,64,71,83,96]
- chronische Infekte (obere Luftwege, Harnwege und Unterleib) [15,52,66,97,127]
- prämenstruelles Syndrom, Eklampsie, polycystisches Ovar, Endometriose [88,111-113]
- Parodontitis, Zahnausfall, Karies [6,60]
- Rachitis, Osteoporose, Osteochondritis [10,29,52,80,91,100]
- Diabetes mellitus Typ 1 und 2 [53,73,74,103]
- Kardiovaskuläre Erkrankungen, Herzschwäche, Bluthochdruck, Übergewicht [44,69,77,79,81,107,108,130,131]
- Sklerodermie und Psoriasis [12,14,44,52,71]
- Darmkrebs und -adenome, Brustkrebs, Prostatakrebs und -hypertrophie [3,21,35,37,38,62,70,75,85,87,98,105,110,115,119]
- Fibromyalgie (Erwachsenenrachitis?) [38,50,52]
- Depressionen und chronische Schlafstörungen [39,50,52]
- chronisches Müdigkeitssyndrom [39,50,52]
- Altersschwäche [39,50]
- Epilepsie [12,14,44,52,71,83]

### Zusätzliche eigene Beobachtungen (Verdacht!):

- **restless legs?**  
Begründung: Ein Mangel an Calcium beeinflusst die Erregbarkeit der Nerven im Sinne von Übererregbarkeit.
- **multiple Chemikalienüberempfindlichkeit (MCS)?**  
Begründung: Bereits in frühen Stadien eines Vitamin D-Mangels ist eine deutliche Störung der Entgiftung zu beobachten. Allergien wurden früher (zu Recht?) mit einem Mangel an Calcium in Zusammenhang gebracht.

## Wie lässt sich anhand des Beschwerdebildes bereits ein Mangel an Vitamin D3 und Calcium vermuten?

Es gibt viele Beschwerden, die auf einen Mangel an Calcium und Vitamin D hinweisen [14,15,39,50-52,96,114,127]. Von Stadium zu Stadium gesellen sich immer mehr Beschwerden hinzu. In weit fortgeschrittenen Fällen muss mit weiteren Mängeln gerechnet werden [50,51,89]:

### **Anfangsstadium (bei Erkennen und Behandeln voll reversibel):**

- Müdigkeit und Abgeschlagenheit
- Nervosität und Konzentrationsstörungen

- Nicht erholsamer Schlaf
- Heißhunger auf Süßigkeiten
- Allgemeines Unwohlsein
- Antriebsstörungen
- Lustlosigkeit
- Freudlosigkeit

**Mittleres Stadium (in aller Regel auch noch reversibel):**

- Häufige Infekte (obere und untere Luftwege, Harnwege und Unterleib)
- Allergien, erste Unverträglichkeitsreaktionen (Pseudo-Allergien)
- Funktionelle Beschwerden im Bereich aller Organe (bei Untersuchungen Normalbefunde)
- Schmerzen im Bewegungsapparat (noch wechselnde Orte und nicht beständig)
- Deutlichere Schlafstörungen
- Trockenheit von Haut und Schleimhäuten

**Chronisch gewordenes Stadium (Linderung durch Behandlung möglich, völlige Heilung fraglich):**

- Schwere Abgeschlagenheit und Schwäche mit eindeutigen Funktionsausfällen (Beruf, Alltagstätigkeiten, soziale Kontakte)
- Schwere Unverträglichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel und Stoffe des Alltagslebens
- Veränderung der Primärpersönlichkeit
- Chronische und über den ganzen Körper verteilte Schmerzen von „neuropathischem“ Charakter
- Hinzutreten chronischer schwerer Erkrankungen wie u.a. rheumatische, autoimmune oder entzündlich degenerative Erkrankungen, Krebs
- Hinzutreten von sekundären Mangelerscheinungen durch oxydativen und reduktiven Stress



## Literatur:

1. Alekel DL, Matvienko O. Influence of lifestyle choices on calcium homeostasis: smoking, alcohol, and hormone therapies. In: Calcium in Human Health. Weaver CM, Heaney RP, ed. Totowa, New Jersey, Humana Press Inc. 2006:209-225.
2. Awumey EM, Bukoski RD. Cellular functions and fluxes of calcium. In: Calcium in Human Health. Weaver CM, Heaney RP, eds. Totowa, New Jersey: Humana Press 2006; 13-37.
3. Bareis P, Bises G, Bischof MG, et al. 25-hydroxyvitamin D metabolism in human colon cancer cells during tumor progression. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;285:1012-1017.
4. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Lanspa SJ, et al. An investigation of sources of variation in calcium absorption efficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:406-411.
5. Barsoum GH, Hendrickse C, Winslet MC, et al. Reduction of mucosal crypt cell proliferation in patients with colorectal adenomatous polyps by dietary calcium supplementation. *Br J Surg* 1992;79:581-583.
6. Berdahl A, Bailleul-Forestier I, Davideau JL, et al. Dento-alveolar bone complex and vitamin D. In: Vitamin D. Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, ed. New York, Elsevier Press Inc. 2005:599-607.
7. Bischoff-Ferrari HA. Optimal serum 25-hydroxyvitamin D levels for multiple health outcomes. *Adv Exp Med Biol* 2008; 624:55-71.
8. Boland RL. Vitamin D and muscle. In: Vitamin D. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 883-897.
9. Boonen S, Lips P, Bouillon R, et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrin & Metabol* 2007; 92:1415-1423.
10. Boyan BD, Schwartz Z. Cartilage and vitamin D: Genomic and nongenomic regulation by 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> and 24,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. In: Vitamin D. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 575-597.
11. Brannon PM, Yetley EA, Bailey RL, et al. Overview of the conference "Vitamin D and Health in the 21st century: an Update". *Am J Clin Nutr* 2008; 88(2):483S-490S.
12. Bringhurst FR, Demay MB, Krane S, et al. Bone and mineral metabolism in health and disease. In: Harrison's Principles Of Internal Medicine. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL et al. eds. New York, McGraw-Hill Companies, Inc. 2005:2238-2249.
13. Bucher HC, Cook RJ, Guyatt GH, et al. Effects of dietary calcium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Med Assoc* 1996;275:1016-1022.
14. Cannell JJ, Hollis BW, Zasloff M, et al. Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(1):107-118.
15. Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern Med Rev* 2008; 13(1): 6-20.
16. Carlberg C, Dunlop TW, Frank C, et al. Molecular basis of the diversity of vitamin D target genes. In: Vitamin D. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 313-325.
17. Chang JM, Kuo MC, Kuo HAT, et al. 1- $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates inducible nitric oxide synthase messenger RNA expression and nitric oxide release in macrophage like RAW 264.7 cells. *J Lab Clin Med* 2004; 143:14-22.
18. Chatterjee M. Vitamin D and genomic stability. *Mutation Research* 2001; 475:69-88.
19. Cohen MS, Mesler DE, Snipes RG, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> activates secretion of hydrogen peroxide by human monocytes. *J Immunol* 1986; 136:1049-1053.
20. Coleman DT, Fitzpatrick LA, Bilezikian JP. Biochemical mechanisms of parathyroid hormone activation. In: The Parathyroids. Bilezikian JP, ed. New York: Raven Press 1994; 239-258.
21. Cross HS. Vitamin D and colon cancer. In: Vitamin D. Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, ed. New York, Elsevier Press Inc. 2005:1709-1725.
22. D'Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG, et al. Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Involvement of NF- $\kappa$ B downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. *J Clin Invest* 1998; 101:252-262.
23. Dawson-Hughes B. Calcium throughout the life cycle: the later years. In: Calcium in Human Health. Weaver CM, Heaney RP, ed. Totowa, New Jersey, Humana Press Inc. 2006:371-385.
24. Degasperi GR, Velho JA, Zecchin KG, et al. Role of mitochondria in the immune response to cancer: a central role for Ca<sup>2+</sup>. *J Bioenerg Biomembr* 2006;38:1-10.
25. DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D: Its role and uses in immunology. *FASEB* 2001; 15:2579-2585.



26. Devine A, Wilson SG, Dick IM, et al. Effects of vitamin D metabolites on intestinal calcium absorption and bone turnover in elderly women. *Am J Clin Nutr* 2002;75(2):283-288.
27. Disthabanchong S, Radinahamed P, Stitchantrakul W, et al. Chronic metabolic acidosis alters osteoblast differentiation from human mesenchymal stem cells. *Kidney Int* 2007;71:201-209.
28. Dolmetsch RE, Lewis RS, Goodnow CC, et al. Differential activation of transcription factors induced by Ca<sup>2+</sup>-response amplitudes and duration. *Nature* 1997;386:855-858.
29. Eastell R, Riggs BL. Vitamin D and osteoporosis. In: *Vitamin D*. Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, ed. New York, Elsevier Press Inc. 2005:1101-1120.
30. Epstein S, Schneider AE. Drug and hormone effects on vitamin D metabolism. In: *Vitamin D*. Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, ed. New York, Elsevier Press Inc. 2005:1253-1291.
31. Farach-Carson MC, Bergh JJ. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on voltage-sensitive calcium channels in the vitamin D endocrine System. In: *Vitamin D*. Feldman D, eds. Amsterdam, Elsevier Academic Press 2005; 751-60.
32. Favus MJ, Coe FL. Idiopathic hypercalciuria and nephrolithiasis. In: *Vitamin D*. Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, ed. New York, Elsevier Press Inc. 2005:1339-1354.
33. Fleet JC. Molecular regulation of calcium metabolism. In: *Calcium in Human Health*. Weaver CM, Heaney RP, ed. Totowa, New Jersey, Humana Press Inc. 2006:163-189.
34. Foss YJ. Vitamin D deficiency is the cause of common obesity. *Med Hypotheses* 2009; 72:314-321.
35. Gallus S, Bravi F, Talamini R et al. Milk, dairy products and cancer risk (Italy). *Cancer Causes Contr* 2006;17:429-437.
36. Garcion E, Sindji L, Leblondel G, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates the synthesis of gamma-glutamyl transpeptidase and glutathione levels in rat primary astrocytes. *J Neurochem* 1999; 73:859-866.
37. Garland F, Garland C, Gorham E, et al. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med* 1990;19:614-622.
38. Giovannucci E, Platz E. Epidemiology of cancer risk. Vitamin D and calcium. In: *Vitamin D*. Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, ed. New York, Elsevier Press Inc. 2005:1617-1634.
39. Glerup H, Eriksen EF. Muscles and falls. In: *Vitamin D*. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 1805-1820.
40. Griffin MD, Lutz W, Phan VA, et al. Dendritic cell modulation by 1 $\alpha$ ,25- dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its analogs: A vitamin D receptor-dependent pathway that promotes a persistent state of immaturity in vitro and in vivo. *Proc Natl Sci U S A* 2001; 98(12):6800-6805.
41. Hatchcock JN, Shao A, Vieth R, et al. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(1):6-18.
42. Heaney RP, Weaver CM. Requirements for what endpoint? In: *Calcium in Human Health*. Weaver CM, Heaney RP, ed. Totowa, New Jersey, Humana Press Inc. 2006:97-104.
43. Heaney RP. Bone as the calcium nutrient reserve. In: *Calcium in Human Health*. Weaver CM, Heaney RP, ed. Totowa, New Jersey, Humana Press Inc. 2006:7-12.
44. Heaney RP. Calcium in systemic human health. In: *Calcium in Human Health*. Weaver CM, Heaney RP, eds. Totowa, New Jersey: Humana Press 2006; 313-317.
45. Heaney RP. Normalizing calcium intake: projected population effects for body weight. *J Nutr* 2003;133:268S-270S.
46. Heaney RP. The calcium economy. In: *Calcium in Human Health*. Weaver CM, Heaney RP, ed. Totowa, New Jersey, Humana Press Inc. 2006:145-162.
47. Heaney RP. Vitamin D and calcium interactions: functional outcomes. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(2):541S-544S.
48. Heaney RP. Vitamin D: criteria for safety and efficacy. *Nutr Rev* 2008; 66(10):S178-S181.
49. Hewison M, Adams JS. Extra-renal 1-alpha- hydroxylase activity and human disease. In: *Vitamin D*. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 1379-1400.
50. Höck AD. Divalent cations, hormones, psyche and soma: Four case reports. *J Chronic Fatigue Syndr* 2000; 6(3/4):117-131
51. Höck AD. Fatigue and 25-hydroxyvitamin D levels. *J Chronic Fatigue Syndr* 1997; 3:117-127.
52. Holick FM. Vitamin D. *N Engl J Med* 2007; 357:266-281.
53. Holick MF. Diabetes and the vitamin D connection. *Curr Diab Rep* 2008; 8(5):393-398.
54. Holt PR. Calcium, Vitamin D, and cancer. In: *Calcium in Human Health*. Weaver CM, Heaney RP, ed. Totowa, New Jersey, Humana Press Inc. 2006:387-400.

55. Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D<sub>2</sub>) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(4):694-697.
56. Kalkwarf HJ. Calcium in pregnancy and lactation. In: *Calcium in Human Health*. Weaver CM, Heaney RP, ed. Totowa, New Jersey, Humana Press Inc. 2006:297-309.
57. Karasawa M, Hosoi J, Hashiba H, et al. Regulation of metallothionein gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in cultured cells and in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:8810-8813.
58. Klesges RC, Ward KD, Shelton ML, et al. Changes in bone mineral content in male athletes. *JAMA* 1996;276:226-230.
59. Koren R, Ravid A. Vitamin D and the cellular response to oxidative stress. In: *Vitamin D*. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press, Inc. 2005; 761-770.
60. Krall EA. Calcium and oral health. In: *Calcium in Human Health*. Weaver CM, Heaney RP, ed. Totowa, New Jersey, Humana Press Inc. 2006:319-325.
61. Kröncke KD, Klotz LO, Suschek CV, et al. Comparing nitrosative versus oxidative stress toward zinc finger-dependent transcription. Unique role for NO. *J Biol Chem* 2002; 277:13294-13301.
62. Lamprecht SA, Lipkin M. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: Molecular mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2003;3:601-614.
63. Lefebvre d'Hellencourt C, Montero-Menei CN, Bernard R, et al. Vitamin D inhibits proinflammatory cytokines and nitric oxide production in the EOC13 microglial cell line. *J Neurosci Res* 2003; 71:575-582.
64. Lemire J. Vitamin D<sub>3</sub>: Autoimmunity and immunosuppression. In: *Vitamin D*. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 1753-1756.
65. Lewis RS. Calcium oscillations in T-cells: mechanisms and consequences for gene expression. *Biochem Soc Trans* 2003; 31:925-929.
66. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311:1770-1773.
67. Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC, eds. *Biochemie und Pathobiochemie*. Heidelberg: Springer Verlag 2007.
68. Looker AC. Dietary Calcium: Recommendations and intakes around the world. In: *Calcium in Human Health*. Weaver CM, Heaney RP, ed. Totowa, New Jersey, Humana Press Inc. 2006:105-127.
69. Loos RJ, Rankinen T, Leon AS, et al. Calcium intake is associated with adiposity in black and white men and white women of the HERITAGE family study. *J Nutr* 2004;134(7):1772-1778.
70. Lou YR, Qiao S, Talonpoika R, et al. The role of vitamin D<sub>3</sub> metabolism in prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;92:317-325.
71. Lou YR, Tuohimaa P. Is Calcidiol an active hormone? In: *New Topics in Vitamin D Research*. Stolzt VD, ed. New York: Nova Science Publishers 2006: 1-28.
72. Lovell G. Vitamin D status of females in an elite gymnastic program. *Clin J Sport Med* 2008;18(2):159-161.
73. Maestro B, Campion J, Davila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J* 2000;47:383-391.
74. Maestro B, Davila N, Carranza MC, et al. Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;84:223-230.
75. Mathiasen IS, Lademann U, Jäättelä M. Apoptosis induced by vitamin D compounds in breast cancer cells is inhibited by Bcl-2 but does not involve known caspases or p53. *Cancer Res* 1999; 59:4848-4856.
76. Mattson MP. Free radicals, calcium, and the synaptic plasticity-cell death continuum; emerging roles of the transcription factor NF-κB. *Int Rev Neurobiol* 1998; 42:103-168.
77. McCarron DA. Dietary calcium and lower blood pressure: we can all benefit. *JAMA* 1996;275:1128-1129.
78. McCarron DA. Hypertension and cardiovascular disease. In: *Calcium in Human Health*. Weaver CM, Heaney RP, ed. Totowa, New Jersey, Humana Press Inc. 2006:421-429.
79. McCarty MF, Thomas CA. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Med Hypotheses* 2003;61:535-542.
80. McKane WR, Khosla S, Egan KS, et al. Role of calcium intake in modulating age-related increases in parathyroid function and bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1699-1703.
81. Melanson EL, Sharp TA, Schneider J, et al. Relation between calcium intake and fat oxydation in adult humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:196-203.
82. Meunier PJ, Chapuy MC. Vitamin D insufficiency in adults and the elderly. In: *Vitamin D*. Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, ed. New York, Elsevier Press Inc. 2005:1085-1100.

83. Missiaen L, Robberecht W, Van Den Bosch L, et al. Abnormal Ca<sup>2+</sup> homeostasis and disease. *Cell Calcium* 2000;28:1-21.
84. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26:662-687.
85. Newmark H. Vitamin D adequacy: a possible relationship to breast cancer. In *Diet and Breast Cancer*. Plenum, New York: 1994:109-114.
86. Norman AW. 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> mediated rapid and genomic responses are dependent upon critical structure-function relationships for both the ligand and the receptor(s). In: *Vitamin D*. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 381-407.
87. O'Kelly J, Morosetti R, Koeffler HP. Vitamin D and hematological malignancy. In: *Vitamin D*. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 1727-1740.
88. Ozono K, Nakajima S, Michigami T. Vitamin D and reproductive organs. In: *Vitamin D*. Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, ed. New York, Elsevier Press Inc. 2005:851-861.
89. Pall ML: Common etiology of posttraumatic stress disorder, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple chemical sensitivity via elevated nitric oxide/peroxynitrite. *Med Hypotheses* 2001; 57:139-145.
90. Penna G, Amuchastegui S, Giarratana N, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol* 2007; 178:145-153.
91. Pettifor JM. Vitamin D deficiency and nutritional rickets in children. In: *Vitamin D*. Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, ed. New York, Elsevier Press Inc. 2005:1065-1083.
92. Potts JT. Diseases of the parathyroid gland and other hyper- and hypocalcemic disorders. In: *Harrison's Principles Of Internal Medicine*. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL et al. eds. New York, McGraw-Hill Companies, Inc. 2005:2245-2268.
93. Roughead Z K. Influence of total diet on calcium homeostasis. In: *Calcium in Human Health*. Weaver CM, Heaney RP, ed. Totowa, New Jersey, Humana Press Inc. 2006:191-207.
94. Rubin MR, Thys-Jacobs S, Chan FKW, et al. Hypercalcemia due to vitamin D toxicity. In: *Vitamin D*. Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, ed. New York, Elsevier Press Inc. 2005:1355-1377.
95. Sardar S, Chakrabarty A, Chatterjee M. Comparative effectiveness of vitamin D<sub>3</sub> and vitamin E on peroxidation of lipids and enzymes of the hepatic antioxidant system in Sprague-Dawley rats. *Int J Vit Nutr Res* 1996; 66:39-45.
96. Saul AW. Vitamin D: deficiency, diversity and dosage (*J Orthomolec Med* 2003;18(3,4):194-204.
97. Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB, et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2007; 117:803-811.
98. Schwartz GG, Hanchette CL. UV, latitude, and spatial trends in prostate cancer mortality: All sunlight is not the same (United States). *Cancer Causes Contr* 2006;17:1091-1101.
99. Sitrin MD, Bissonnette M, Bolt MJ, et al. Rapid effects of 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> on signal transduction systems in colonic cells. *Steroids* 1999;64(1-2):137-142.
100. Stern PH. Bone. In: *Vitamin D*. Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, ed. New York, Elsevier Press Inc. 2005:565-573.
101. Stumpf WE, Privette TH. Light, vitamin D and psychiatry. Role of 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (solatriol) in etiology and therapy of seasonal affective disorder and other mental processes. *Psychopharmacology* 1989; 97:285-294.
102. Sun X, Zemel MB. Dietary calcium regulates ROS production in aP2-agouti transgenic mice on high-fat/high-sucrose diets. *Int J Obes* 2006;30:1341-1346.
103. Suzuki A, Kotake M, Ono Y, et al. Hypovitaminosis D in type 2 diabetes mellitus: association with microvascular complications and type of treatment. *Endocrine J* 2006;53:503-510.
104. Tangpricha V, Flanagan JN, Whitlatch LW, et al. 25-hydroxy-vitamin D-1alpha-hydroxylase in normal and malignant colon tissue. *Lancet* 2001;357:1673-1674.
105. Tangrea J, Helzlsouer K, Pietinen P, et al. Serum levels of vitamin D metabolites and the subsequent risk of colon and rectal cancer in Finnish men. *Cancer Causes Control* 1997;8:615-625.
106. Tebben P, Kumar R. Vitamin D and kidney. In: *Vitamin D*. Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, ed. New York, Elsevier Press Inc. 2005:515-536.
107. Teegarden D. Dietary calcium and obesity. In: *Calcium in Human Health*. Weaver CM, Heaney RP, ed. Totowa, New Jersey, Humana Press Inc. 2006:327-339.
108. Teegarden D. Dietary calcium and the metabolic syndrome. In: *Calcium in Human Health*. Weaver CM, Heaney RP, ed. Totowa, New Jersey, Humana Press Inc. 2006:401-409.

109. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, et al. A comparison of calcium, vitamin D, or both for nutritional rickets in Nigerian children. *N Engl J Med* 1999; 341(8):563-604.
110. Thomas MG, Tebbutt S, Williamson RC. Vitamin D and its metabolites inhibit cell proliferation in human rectal mucosa and a colon cancer cell line. *Gut* 1992;33:1660-1663.
111. Thys-Jacobs S, Donovan D, Papadopoulos A, Sarrel P, Bilezikian JP. Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome. *Steroids* 1999;64:430-435.
112. Thys-Jacobs S. Polycystic ovary syndrome and reproduction. In: *Calcium in Human Health*. Weaver CM, Heaney RP, ed. Totowa, New Jersey, Humana Press Inc. 2006:341-355.
113. Thys-Jacobs S. Premenstrual syndrome. In: *Calcium in Human Health*. Weaver CM, Heaney RP, ed. Totowa, New Jersey, Humana Press Inc. 2006:357-369.
114. Turner MK, Hooten WM, Schmidt JE, et al. Prevalence and clinical correlates of vitamin D inadequacy among patients with chronic pain. *Pain Med* 2008; 9(8):979-984.
115. Van Leeuwen JPTM, Pols HAP. Vitamin D: Cancer and differentiation. In: *Vitamin D*. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 1571-1597.
116. Vieth R. The pharmacology of vitamin D, including fortification strategies. In: *Vitamin D*. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 995-1015.
117. Vieth R. Vitamin D toxicity, policy, and science. *J Bone Miner Res* 2007; 22(2):V64-V68
118. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92(1):26-32.
119. Wargovich MJ, Isbell G, Shabot M, et al. Calcium supplementation decreases rectal epithelial cell proliferation in subjects with sporadic adenoma. *Gastroenterology* 1992;103:92-97.
120. Wasserman RH. Vitamin D and the intestinal absorption of calcium: A View and Overview. In: *Vitamin D*. Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, ed. New York, Elsevier Press Inc. 2005:411-428.
121. Wastney ME, Zhao Y, Weaver CM. Calcium consumption, requirements, and bioavailability. In: *Calcium in Human Health*. Weaver CM, Heaney RP, ed. Totowa, New Jersey, Humana Press Inc. 2006: 83-93.
122. Weaver CM, Heaney RP. Food sources, supplements, and bioavailability. In: *Calcium in Human Health*. Weaver CM, Heaney RP, ed. Totowa, New Jersey, Humana Press Inc. 2006:129-142.
123. Weaver CM, Heaney RP. Introduction. In: *Calcium in Human Health*. Weaver CM, Heaney RP, ed. Totowa, New Jersey, Humana Press Inc. 2006:1-3.
124. Weaver CM. Clinical approaches for studying calcium metabolism and its relationship to disease. In: *Calcium in Human Health*. Weaver CM, Heaney RP, ed. Totowa, New Jersey, Humana Press Inc. 2006:65-81.
125. Whitfield GK, Jurutka PW, Haussler CA. Nuclear vitamin D receptor: structure-function, molecular control of gene transcription, and novel bioactions. In: *Vitamin D*. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 219-261.
126. Wiseman H. Vitamin D is a membrane antioxidant. Ability to inhibit iron-dependent lipid peroxydation in liposomes compared to cholesterol, ergosterol and tamoxifen and relevance to anticancer action. *FEBS Lett* 1993; 326:285-288.
127. Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, et al. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract* 2009; 15(5):438-449.
128. Yokoyama K, Kagami S, Ohkido I. et al. The negative Ca(2+) balance is involved in the stimulation of PTH secretion. *Nephron* 2002;92:86-90.
129. Yokoyama K, Yoshida H, Kato J, et al. The low-calcium concentration of dialysate induced markedly an increase of serum parathyroid hormone in a continuous ambulatory peritoneal dialysis patient. *Kidn Int* 2007;71:594.
130. Zemel MB, Shi H, Greer B, et al. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J* 2000;14:1132-1138.
131. Zemel MB. Role of calcium and dairy products in energy partitioning and weight management. *Am J Clin Nutr* 2004;79(5):907S-912S.
132. Zittermann A, Schulze Schleithoff S, Tenderich G, et al. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:105-12.

Dr. med. Anna Dorothea Höck

**Interessenkonflikte: Keine**

Köln, 28.12.2009