

Empfehlungen der Eidg. Ernährungskommission zur Vitamin D- Zufuhr für die Schweizer Bevölkerung¹

Version 5; 20.8.2012

Heike A. Bischoff-Ferrari, Ulrich Keller, Peter Burckhardt, Katharina Quack Lötscher, Beat Gerber, Dagmar l'Allemand, Josef Laimbacher, Marco Bachmann und René Rizzoli

Gemäss Daten zu 25-Hydroxyvitamin-D-Serumkonzentrationen (25(OH)D) in der Schweizer Bevölkerung und in angrenzenden Ländern ist davon auszugehen, dass etwa 50% der Bevölkerung eine 25(OH)D-Konzentration von weniger als 50 nmol/l und weniger als 30% eine 25(OH)D-Konzentration über 75 nmol/l aufweisen.

Die aktuelle Datenlage spricht dafür, dass ein 25(OH)D-Spiegel von mindestens 50 nmol/l nötig ist, um die Knochengesundheit bei Erwachsenen und die Muskelgesundheit älterer Personen zu unterstützen, in Übereinstimmung mit Publikationen des US Institute of Medicine (IOM; 2010(1)), der International Osteoporosis Foundation (IOF, 2010(2)) und der US Endocrine Society (2011(3)). Aufgrund von zwei klassischen Meta-Analysen(4, 5) und einer gepoolten Analyse von randomisierten Doppelblindstudien(6) empfiehlt die Expertengruppe einen Zielwert von ≥ 75 nmol/l und eine Vitamin D Einnahme von 800 IU für eine optimale Risikoreduktion von Stürzen (um etwa 20%) und Hüftfrakturen (um etwa 30%(6)) bei Menschen im Alter von 60 J. und darüber, in Übereinstimmung mit Empfehlungen der IOF(2) und der US Endocrine Society(3).

Zur Prävention eines Vitamin D Mangels werden bei minimaler Sonnenexposition folgende Zufuhrmengen empfohlen: 1. Lebensjahr (Lj) = 400 IE/Tag; 2.-59. Lj = 600 IE / Tag; 60+ Lj = 800 IE / Tag.

Epidemiologische (7) und kleine klinische (8-11) Studien lassen zudem eine günstige Wirkung von Vitamin D auf Blutdruck und auf Herzinfarktrisiko vermuten, jedoch fehlen Daten aus grossen klinischen kontrollierten Studien. Ebenso gibt es Hinweise für eine krebopräventive Wirkung, insbesondere bei Darmkrebs(12), sowie eine präventive Wirkung gegen Infektionen der oberen Atemwege (13), Tuberkulose(14), Multiple Sklerose(15), und Diabetes(16, 17). Auch hier fehlen jedoch grosse kontrollierte klinische Studien um definitive klinische Empfehlungen zu formulieren. Ein Vitamin D- Mangel (25(OH) D-Konzentrationen < 50 nmol/l) ist in mehreren epidemiologischen Studien (18-22) mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert, allerdings gibt es auch Hinweise aus zwei Beobachtungsstudien, dass die Gesamtmortalität mit sehr hohen 25(OH)D Konzentrationen (> 220 nmol/l) ansteigt (21, 23). In allen Beobachtungsstudien ist ein 25(OH)D Spiegel zwischen 60 bis 100 nmol/l mit dem niedrigsten Mortalitätsrisiko assoziiert. In einer Meta-Analyse von 9 Interventionsstudien zeigte sich unter einer Vitamin D Supplementation eine signifikante 7% Verminderung des Mortalitätsrisikos verglichen zu Placebo oder zu Calciumsupplementen (24). Der gesundheitliche Nutzen von Vitamin D-Supplementen bezüglich Endpunkten ausserhalb der Knochen- oder Muskelgesundheit kann zum heutigen Zeitpunkt nicht definitiv beurteilt werden, da

¹ Erstellt von der Expertengruppe „Vitamin D“ im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit. Eine ausführlichere Version des Berichts wurde veröffentlicht unter: http://www.bag.admin.ch/themen/ernaehrung_bewegung/05207/13246/index.html?lang=de

grossangelegte klinischen Studien fehlen. Solche sind jedoch vor kurzem initiiert worden (USA: VITAL Studie; Schweiz/Europa: DO-HEALTH Studie).

Wie und wen screenen?

Für die Erfassung des Vitamin D-Status wird die Messung der 25(OH)D Konzentration im Blut empfohlen. Die Messung des 1,25-Dihydroxy- Vitamin D- Spiegels ist zur Erfassung des Vitamin D-Status ungeeignet.

Da ein Vitamin D Mangel weit verbreitet ist, wird die Blutspiegelmessung als Screeningmethode nicht generell empfohlen. Jedoch sollte bei Personen mit hohem Risiko für einen schweren Vitamin D-Mangel (< 10 nmol/l) eine 25(OH)D Messung erwogen werden (Tabelle 2), um deren Bedarf an erhöhten Dosen von Vitamin D zu erkennen und zu decken.

Tabelle 1: Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Vitamin D-Mangel verbunden sind und bei denen eine 25(OH)D Blut- Spiegelmessung indiziert ist

Personengruppe	Spezifische Bedingungen
Personen mit Knochenerkrankungen	Rachitis Osteomalazie Osteoporose Fraktur bei geringem Trauma Hyperparathyreoidismus
Ältere Erwachsene	Anamnese eines Sturzes oder einer Fraktur mit geringem Trauma
Adipöse Personen	Erwachsene mit BMI ≥ 30 kg/m ² Adipöse Kinder mit zusätzlichen Risikofaktoren / Symptomen
Schwangere und stillende Frauen mit Risikofaktoren oder mit fehlender Vitamin D-Einnahme	Dunkler Hauttyp, Frauen mit Übergewicht; Gestationsdiabetes, oder mit geringer Sonnenexposition
Kinder und Erwachsene mit einer dunklen Hautfarbe	Afrikaner, Inder, oder andere Personen mit dunkler Hautfarbe
Sportler jeden Alters	Sportarten, die in erster Linie in Gebäuden ausgeübt werden
Chronische Nierenerkrankungen	
Leberversagen	
Malabsorptions syndrome	Mukoviszidose Entzündliche Darmerkrankungen Morbus Crohn Adipositaschirurgie Strahlenenteritis
Medikamente	Antiepileptische Medikamente Glucocorticoide HIV-Medikamente Antipilzmittel Cholestyramin
Granulombildende Erkrankungen	Sarkoidose Tuberkulose Histoplasmose Coccidiomykose

Diese Empfehlungen sind überwiegend identisch mit der US Endocrine Society (2011(3)). Bei der Beurteilung von 25(OH) D- Spiegel n wurde eine Variabilität der Messwerte bis zu 30% festgestellt (25, 26) . Ein Teil der Variabilität ist durch die verschiedenen 25(OH)D- Messmethoden erklärt (Radioimmunoassay, Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie oder Tandem-Chromatographie-Massenspektroskopie (27). Daher wird heute empfohlen, Messungen in Labors durchzuführen, die internationale Vergleich-Standards anwenden (z.B. National Institute of Standards and Technology). Bezüglich Kosten beläuft sich eine 25(OH) D- Bestimmung auf etwa 50 CHF, während dem eine Supplementierung mit 800 IE Vitamin D pro Tag für 1 Jahr etwa 20 CHF kostet (siehe Tabelle 5). Daher wird auch aus finanziellen Überlegungen nur ein selektives Screenen mit Serumbestimmungen bei Personen mit einem hohen Risiko für einen schweren Vitamin D-Mangel empfohlen.

Tabelle 2: Serum 25(OH) D-Konzentrationen und deren Interpretation

Klassifikation	Serum 25(OH)D nmol/l (ng/ml)	Klinische Implikationen
Schwerer Vitamin D-Mangel	< 25 nmol/l (< 10 ng/ml)	Erhöhtes Risiko von Rachitis, Osteomalacie, sekundärem Hyperparathyreoidismus, Myopathie, Stürzen und Frakturen
Vitamin D- Insuffizienz	25 - 50 nmol/l (10 - 20 ng/ml)	Erhöhtes Risiko von Knochenverlust, von sekundärem Hyperparathyreoidismus und von Stürzen und Frakturen
Vitamin D – Mangel	< 50 nmol/l (< 20 ng/ml)	fasst schweren Mangel und Insuffizienz zusammen (siehe oben)
Zielwert für adäquaten Vitamin D Spiegel	> 50 nmol/l (20 ng/ml)	Erniedrigtes Risiko für Knochenabbau und sekundärem Hyperpara-thyreoidismus, neutrale Wirkung auf Stürze und Frakturen
Wünschenswerter Zielwert für die Sturz- und Fraktur-Risikoabnahme	> 75 nmol/l (30 ng/ml)	Optimale Suppression von Parathormon und Knochenabbau; Verminderung von Stürzen und Frakturen

Vitamin-D-Quellen

Sonnenexposition

Solare UV-Strahlung, insbesondere UVB ist die wichtigste Quelle für Vitamin D (28, 29). Allerdings ist die Sonnenstrahlung keine verlässliche Vitamin D Quelle, und es gibt damit verbundene Risiken wie Hautalterung und Krebs. Bemerkenswert ist, dass in ganz Europa in den Monaten November bis Ende März keine ausreichende UVB-Bestrahlung besteht, so dass die Haut unter Wintersonnenexposition nur sehr wenig Vitamin D produzieren kann. Somit wird die niedrigste 25(OH)D-Konzentration im März / April erreicht. Zu diesem Zeitpunkt sind die durchschnittlichen 25(OH)D Konzentrationen 20 nmol/l niedriger im Vergleich zu den Werten am Ende des Sommers. Da die Halbwertszeit von Vitamin D 3 bis 6 Wochen beträgt, nimmt die saisonale Spitze des 25(OH) D-Status bereits in den Monaten Oktober, November schnell ab. Im Alter ist zudem die Produktion von Vitamin D in der Haut vermindert (30). Ferner neigen Senioren oft dazu, direkte Sonneneinstrahlung zu vermeiden, was dazu führt, dass die ein Grossteil der älteren Bevölkerung in Zentraleuropa einen Vitamin D- Mangel hat (31).

Unabhängig vom Alter vermindert die Verwendung von Sonnenschutzmitteln und -kleidung die Produktion von Vitamin D in der Haut (32). Schließlich haben Elevationswinkel der Sonne (d.h. Breite und Tageszeit), Bewölkung, Wolkentyp, Ozon, Luftverschmutzung, Höhe und Reflexion der Strahlen eine Auswirkung auf die Produktion in der Haut (33).

Basierend auf einem mathematischen Modell kann berechnet werden, wie viel UVB-Exposition nötig ist, um 1000 IE Vitamin D zu produzieren (34-36). Bei einer Besonnung von 8% der Körperoberfläche (Gesicht und Hände) während der Mittagszeit ist die notwendige Belichtungszeit zwischen 30 und 60 Minuten im Sommer, und ca. 20 Stunden im Winter. Solarien, die UVB-Bestrahlung bieten, sind eine effektive Quelle für Vitamin D - vorausgesetzt, dass kleine und wiederholte Dosen verwendet werden, die kein Erythem produzieren. Somit ist Sonnenexposition keine zuverlässige Quelle für Vitamin D, und sie ist nicht ohne Risiken. Daher sind andere Strategien zur Deckung des Vitamin D-Bedarfs wichtig.

Perorale Vitamin D-Zufuhr

Tabelle 3: Übersicht über die empfohlene tägliche perorale Vitamin D Zufuhr bei minimaler Sonnenexposition

Personengruppe	Schweizer Allgemein-Bevölkerung	Personen mit schwerem Vitamin-D-Mangel (25(OH)D-Konzentrationen < 25 nmol/l)	Beide Gruppen
	Empfohlene tägliche Zufuhr	Empfohlene tägliche Zufuhr	Tolerierbare Höchstmengen / Tag
Kinder / Jugendliche			
0-6 Monate	400 IE (10 µg)	400 - 1000 IE (10 - 25 µg)	1000 IE (25 µg)
6-12 Monate	400 IE (10 µg)	400 - 1000 IE (10 - 25 µg)	1500 IE (37.5 µg)
1-3 Jahre	600 IE (15 µg)	600 - 1000 IE (15 - 25 µg)	2500 IE (62.5 µg)
4-8 Jahre	600 IE (15 µg)	600 - 1000 IE (15 - 25 µg)	3000 IE (75 µg)
9-18 Jahre	600 IE (15 µg)	600 - 1000 IE (15 - 25 µg)	4000 IE (100 µg)
Erwachsene			
19-59 Jahre	600 IE (15 µg)	1500 - 2000 IE (37.5 - 50 µg)	4000 IE (100 µg)
> 60 Jahre	800 IE (20 µg)	1500 - 2000 IE (37.5 - 50 µg)	4000 IE (100 µg)
Schwangere und stillende Frauen			
	600 IE (15 µg)	1500 - 2000 IE (37.5 - 50 µg)	4000 IE (100 µg)

Diese Empfehlungen sind ähnlich wie diejenigen des US Institute of Medicine (1). Ihr Ziel ist es, einen Vitamin D-Mangel in allen Altersgruppen zu korrigieren, und bei den meisten Individuen die

25(OH)D-Konzentrationen auf mindestens 50 nmol/l zu bringen- Dies in erster Linie, um die Knochengesundheit zu verbessern und bei älteren Menschen einen Beitrag zur Fraktur- und Sturzprophylaxe zu leisten.

Im Gegensatz zum IOM empfiehlt das Gremium jedoch 800 IE Vitamin D pro Tag ab 60 und nicht erst ab 70 Jahren, um Daten aus randomisierten kontrollierten Studien über die Fraktur- und Sturzprävention zu berücksichtigen (4, 5) (6). Die Empfehlungen zur Vitamin D-Zufuhr bei Kindern werden zur Zeit von einem europäischen Gremium überarbeitet.

Die Zufuhr von Vitamin D sollte bei älteren Menschen ganzjährig erfolgen, da auch im Sommer die Produktion in der Haut durch Sonnenexposition oft ungenügend ist.

Nahrungsquellen von Vitamin D

Natürliche Nahrungsquellen von Vitamin D sind begrenzt. Größere Mengen sind v.a. in fettem Fisch vorhanden (siehe Tabelle 4 (37). und <https://www.swissfir.ethz.ch>)

Tabelle 4:

Natürliche Nahrungsquellen	IE Vitamin D
Wildlachs	600 bis 1000 IE pro 100 Gramm
Zuchtlachs	100 bis 250 IE pro 100 Gramm
Sardinen in Dosen	300 bis 600 IE pro 100 Gramm
Makrele, Konserven	250 IE pro 100 Gramm
Thunfisch in Dosen	236 IE pro 100 Gramm
Lebertran	400 bis 1000 IE pro Esslöffel
Shiitake-Pilze, frisch	100 IE pro 100 Gramm
Shiitake-Pilze, getrocknet	1600 IE pro 100 Gramm
Eigelb	20 IE / Eigelb
Champignons frisch (Schweiz)	76 IE pro 100 Gramm
Butter (Schweiz)	52 IE pro 100 Gramm
Emmentaler-Käse (Schweiz)	44 IE pro 100 Gramm

In der Schweiz sind nur wenige Lebensmittel wie Margarinen, einige Öle, Multivitaminpräparate und einzelne Milchprodukte mit meist kleinen Mengen von Vitamin D angereichert. Zudem ist Säuglingsmilch mit 40 bis 44 IE Vitamin D-Zusatz pro 100 Gramm erhältlich (Hipp, Adapta). Die Höhe der Anreicherung wird durch das Lebensmittelrecht limitiert- es sind nur 200 IE (= 5 Mikrogramm) Vitamin D pro Tagesportion eines Nahrungsmittels - maximal 300 IE pro Tag - erlaubt. Dies ist nicht ausreichend, um die tägliche Empfehlung von 800 IE Vitamin D pro Tag bei älteren Personen zu erreichen.

Intermittierende Gabe von Vitamin D- Supplementen

Eine intermittierende Gabe von Vitamin D Supplementen ist wegen der mehrwöchigen Halbwertszeit möglich. Damit kann Vitamin D statt täglich (800 – 1000 IE/Tag) auch wöchentlich (5600 - 7000 IE / Woche) oder monatlich (24'000 bis 30'000 IE / Monat) gegeben werden, mit ähnlicher Auswirkung auf den 25(OH)D-Spiegel (38). Eine Jährliche Mega-Dosis von 300'000(39) bis 500'000(40) IE Vitamin D führte in zwei grossen Studien zu keiner Risikoreduktion von Frakturen, sondern erhöhte das Risiko von Stürzen und Frakturen. Deshalb wird die intermittierende Therapie über das 4-monatliche Intervall hinaus(6, 41) nicht mehr empfohlen.

Für die intramuskuläre Anwendung ist ein weiteres Produkt registriert (300'000 IE pro ml; Vitamin D3 (Streuli)).

Supplemente mit Vitamin D, die in Apotheken erhältlich sind

Tabelle 5:

Supplemente mit Vitamin D	IE [µg] Vitamin D pro Tropfen	Kosten pro Monat bei einer Tagesdosis von 800 IE pro Tag (oder 24'000 IE pro Monat)
ViDe3 (Wild) (auf Alkoholbasis)	100 IE (2.5 µg)	2.45 CHF (Inhalt = 45'000 IE in 10 ml Flasche/ 4500 IE pro ml) (einziges Produkt, welches durch die Krankenkassen auf Rezept vergütet wird)
Vitamin D3 Streuli (auf Alkoholbasis)	100 IE (2.5 µg)	2.82 CHF (Inhalt = 40'000 IE in 10 ml Flasche/ 4000 IE pro ml)
Vitamin D3 Wild (auf Öl-Basis)	667 IE (16.7 µg)	2.70 CHF (Inhalt = 200'000 IE in 10 ml Flasche/ 20'000 IE pro ml)

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Heike Bischoff-Ferrari, DrPH
 Leiterin Zentrum Alter und Mobilität
 Universität Zürich und Stadtspital Waid
 SNF-Professorin Rheumaklinik
 UniversitätsSpital Zürich
 Gloriatstrasse 25
 8091 Zürich

Literatur:

- IOM. Dietary Reference Ranges for Calcium and Vitamin D. <http://www.iod.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D.aspx> (access Feb132012) 2010.
- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21(7):1151-4. doi: 10.1007/s00198-010-1285-3 [doi].
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin d deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30. doi: jc.2011-0385 [pii]; 10.1210/jc.2011-0385 [doi].
- 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(1):339:b3692.
- 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.

6. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Willett WC, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *New England Journal of Medicine*; July 5th 2012 2012.
7. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007;49(5):1063-9.
8. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1633-7.
9. Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998;352(9129):709-10. doi: S0140-6736(05)60827-6 [pii]; 10.1016/S0140-6736(05)60827-6 [doi].
10. Wu SH, Ho SC, Zhong L. Effects of vitamin D supplementation on blood pressure. *South Med J* 2010;103(8):729-37. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181e6d389.
11. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stöcklin E, et al. Oral supplementation with 25(OH)D3 versus vitamin D3: effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure and markers of innate immunity *Journal of Bone and Mineral Research* 2011; epub ahead of print
12. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007;32(3):210-6.
13. 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.
14. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Response. *Science* 2006;23:23.
15. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62(1):60-5.
16. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79(5):820-5.
17. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003;57(4):258-61.
18. Visser M, Deeg DJ, Puts MT, Seidell JC, Lips P. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in older persons and the risk of nursing home admission. *Am J Clin Nutr* 2006;84(3):616-22; quiz 71-2. doi: 84/3/616 [pii].
19. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168(12):1340-9.
20. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA, Jr. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin d level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. Adults. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(9):1595-603.
21. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008;168(15):1629-37.
22. Zittermann A, Schleithoff SS, Frisch S, et al. Circulating calcitriol concentrations and total mortality. *Clin Chem* 2009;55(6):1163-70.
23. Michaelsson K, Baron JA, Snellman G, et al. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2010;92(4):841-8. doi: 10.3945/ajcn.2010.29749.
24. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167(16):1730-7.
25. Lips P, Chapuy MC, Dawson-Hughes B, Pols HA, Holick MF. An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporos Int* 1999;9(5):394-7. doi: 708 [pii].
26. Sempos CT, Vesper HW, Phinney KW, Thienpont LM, Coates PM. Vitamin D status as an international issue: national surveys and the problem of standardization. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012;243:32-40. doi: 10.3109/00365513.2012.681935 [doi].
27. Holick MF. 25-OH-vitamin D assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):3128-9. doi: 90/5/3128-a [pii]; 10.1210/jc.2005-0162 [doi].
28. Holick MF. Sunlight, UV-radiation, vitamin D and skin cancer: how much sunlight do we need? *Adv Exp Med Biol* 2008;624:1-15.
29. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res* 2007;22 Suppl 2:V28-33.
30. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest* 1985;76(4):1536-8. doi: 10.1172/JCI112134 [doi].
31. 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. doi: S0140-6736(95)91266-5 [pii].
32. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64(6):1165-8.
33. Edvardsen K, Brustad M, Engelsen O, Aksnes L. The solar UV radiation level needed for cutaneous production of vitamin D3 in the face. A study conducted among subjects living at a high latitude (68 degrees N). *Photochem Photobiol Sci* 2007;6(1):57-62.
34. Diffey B. A behavioral model for estimating population exposure to solar ultraviolet radiation. *Photochem Photobiol* 2008;84(2):371-5. doi: PHP271 [pii]; 10.1111/j.1751-1097.2007.00271.x [doi].
35. Engelsen O, Kylling A. Fast simulation tool for ultraviolet radiation at the Earth's surface. . 2005;44 (4) 041012.
36. Engelsen O, Brustad M, Aksnes L. Duration of Vitamin D Synthesis in Human Skin with Relation to Latitude, Total Ozone, Altitude, Ground Cover, Aerosols and Cloud Thickness. *Photochem Photobiol* 2005;81:1287-90.
37. Lu Z, Chen TC, Zhang A, et al. An evaluation of the vitamin D3 content in fish: Is the vitamin D content adequate to satisfy the dietary requirement for vitamin D? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103(3-5):642-4. doi: S0960-0760(06)00395-5 [pii]; 10.1016/j.jsbmb.2006.12.010 [doi].
38. 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.
39. Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women--a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(12):1852-7.
40. 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* 2010;303(18):1815-22. doi: 303/18/1815 [pii]; 10.1001/jama.2010.594 [doi].
41. 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. doi: 10.1136/bmj.326.7387.469 [doi]; 326/7387/469 [pii].