

健康新思維：維生素D是一種荷爾蒙

文 / 侯榮原 王招治

高雄市健和診所

前言

在高等動物及人類，維生素D是生活必須的，它是鈣平衡的主要調節者之一。維生素D本身並無生物作用，它必須被轉換成代謝物〔含腎臟產生的 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 〕後才有作用。

$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 已被公認為一種類固醇荷爾蒙⁽¹⁾，正如其他固醇類荷爾蒙，它是透過與接受器(receptors)交互作用而產生標的作用。

在傳統思維中，維生素D可刺激鈣、磷在腸胃道的吸收，增加骨頭礦物質含量及重塑(remodeling)。嚴重缺乏維生素D會導致佝僂症(rickets)或軟骨症(osteomalacia)，經由食物補充維生素D或曬太陽可預防及治療佝僂症及軟骨症。現時在預防保健領域，維生素D大都用在輔助的角色(協助加強鈣的吸收)。但是，在近30年醫學研究的進展，已知維生素D還有骨骼外(extra-skeletal)作用，更在慢性病的預防及治療上扮演重要角色。所以，更新有關維生素D是一種荷爾蒙的知識，可提昇我們促進健康的效能。

維生素D來源及代謝

自然存在的維生素D有 D_2 (ergocalciferol)及 D_3 (cholecalciferol)，前者存在植物中，後者存在動物性食品及皮膚經過陽光照射所製造。皮膚含有7-脫氫膽固醇(7-dehydrocholesterol)，經紫外線B照射，再轉化為維生素 D_3 ⁽¹⁾。照射陽光所製造的維生素D佔來源之80-90%，其他10-20%來自於食物。最佳食物來源包括：魚肝油、鮭魚、沙丁魚、鯛魚、雞蛋、蝦米、強化牛奶、香菇、苜蓿芽等。維生素 D_3 的作用是維生素 D_2 之3~10倍，所以要補充維生素D，以維生素 D_3 為佳。

維生素D本身並無生物作用，必須經過肝臟代謝為 $25(\text{OH})\text{D}$ 以及在腎臟經由 $25(\text{OH})\text{D} 1\alpha\text{-hydroxylase}$ 轉化為 $1\alpha\text{-}25(\text{OH})_2\text{D}$ 才有生物作用。經腎臟產生的 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ 是一種荷爾蒙，經血流分佈至各組織器官，作用在36種細胞(含骨細胞、脂肪細胞、腦細胞、乳房細胞、癌細胞、腸胃道細胞、腎臟細胞、淋巴細胞、心肌細胞、胰臟細胞、甲狀腺細胞等)⁽¹⁾。它與維生素D接受器(vitamin D receptor, VDR)結合，產生生物反應。此為內分泌(endocrine)作用。

除了腎臟以外，學者發現在十種組織細胞(大腸、軸突細胞、內皮細胞、腦、乳房、胰島細胞、副甲狀腺、胎盤絨毛膜、攝護腺、皮膚角質細胞)有 $25(\text{OH})\text{D}_3\text{-}1\alpha\text{-hydroxylase}$ ，可以把 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 轉換成 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ⁽¹⁾。但 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 只在局部作用，並不循環至其他組織，此為旁分泌(paracrine)作用。至目前為止，臨床上不能檢測維生素 D_2 或維生素 D_3 。而是檢測其代謝物 $25(\text{OH})\text{D}$ 。由於 $25(\text{OH})\text{D}$ 在血液中濃度穩定，半衰期大約2-3週，學術界及美國Institute of Medicine都認為血中 $25(\text{OH})\text{D}$ 濃度可代表維生素D缺乏與否。

Wang等⁽²⁾已發現在人體染色體有三基因座(locus)和維生素D營養狀態有關：①4p12之rs2282679，一般的基因GC，控制維生素D結合蛋白質(DBP)在肝臟之製造。②11q12之rs12785878，一般的DHCR7基因，調控7-dehydro-cholesterol變回cholesterol之步驟。③11p15之rs10741657，一般的CYP2R1基因，控制肝臟微小體反應酶，此反應酶在肝細胞內使維生素D代謝成 $25(\text{OH})\text{D}$ 。因此，基因也會影響維生素D和 $25(\text{OH})\text{D}$ 的血中濃度。

陽光中紫外線隨著緯度、季節、照射的時間，強度有所不同。在北緯35度以北地區，於11-2月；南緯35度以南地區，在5-7月期間，因臭氧層阻絕了紫外線B，雖照射陽光，人體亦無法製造維生素D⁽³⁾。在部份地區，夏天與冬天血中 $25(\text{OH})\text{D}$ 濃度，可以相差約一倍。接近中午時段紫外線B最強，照射陽光製造維生素 D_3 效果最好⁽¹⁾。一般人若暴露10%皮膚照射陽光一整天，可以製造1000單位維生素D，照射半身約5000單位，照射全身可以製造10000單位左右。但照射效果受到膚色、肥胖、年齡、飲食、衣物遮蔽、擦防晒油影響。防曬係數(SPF)15以上的防晒油會阻隔99%的紫外線B，嚴重影響維生素D的製造。研究也發現膚色較深、肥胖者、老年人、不健康飲食者(吃太多含omega-6脂肪酸，及少吃蔬菜水果者)，製造維生素D能力較差⁽³⁾。

維生素D全球普遍缺乏/不足

學界普遍認為血中 $25(\text{OH})\text{D}$ 濃度低於20 ng/mL為缺乏(deficiency)；若血中 $25(\text{OH})\text{D}$ 濃度20 ng/mL或以上，且低於30 ng/mL則為不足(insufficiency)。

維生素D缺乏或不足已成全球普遍現象。美國的調查發現所有年齡層『從小孩到老年人』普遍缺乏維生素D，尤其是非裔美國人；在18-29歲年輕人大約有36%，15-49歲非裔美國人占42%，住院病人占57%。歐洲的調查顯示，28-100%健康成人及70-100%住院成人缺乏維生素D。而世界各地25(OH)D小於30 ng/mL之比例如下：東北亞之日本、韓國高達90%以上，香港62.3%，東南亞之泰國、馬來西亞接近50%，中東之黎巴嫩、土耳其在80%左右，歐洲之西班牙、德國及英國在65%至75%之間，南非63%，墨西哥67.1%。弔詭的是陽光充足的地區也呈現維生素D缺乏現象，可能原因：怕曬黑不敢曬太陽，少戶外活動，在戶外也會擦防曬油、撐傘或穿衣物遮避陽光。

在台灣，根據全國營養調查(NAHSIT) 2006-2008年，針對2,596名19歲以上國人血液樣本分析，結果：全國人民的25(OH)D平均值為18.1 ng/mL，66.2%的民眾其25(OH)D是缺乏的(<20 ng/mL)；而25(OH)D小於33ng/mL者佔了98%。全國各地區維生素D缺乏狀況沒有顯著差異，連陽光充足的南部，維生素D也普遍缺乏。在高雄地區，健和診所於2014年5月至10月檢測了113名未服用維生素D之健康成人，有29名小於20 ng/mL，50名介於20至小於30 ng/mL，受試者維生素D不足與缺乏占總人數的70%。

維生素D的骨骼外作用

維生素D之作用非常廣泛。經過30年的研究，有些作用已經非常清楚（如防癌、治癌作用、心血管系統之作用），有些還在動物研究階段。由動物實驗顯示， $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 產生的骨骼外作用如下：抑制癌症進展，也可作用在皮膚及心血管系統，還有先天免疫力的調節及殺菌，以及自體免疫疾病預防。維生素D缺乏和以下疾病有關：心臟病、自體免疫疾病、第一型和第二型糖尿病、憂鬱症、慢性疼痛、退化性關節炎、骨質疏鬆症、佝僂症、肌肉無力、牙週病、感染症以及至少17種癌症。由觀察性研究證實，提高血中25(OH)D濃度可減少很多疾病的發生。

(1) 維生素D在免疫功能的角色及疾病預防

大部分的免疫系統細胞都有維生素D接受器，而且像巨噬細胞及樹突細胞(dendritic cells)，還含有 1α -hydroxylase，可以使25(OH)D轉化為活性的

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ⁽¹⁾，後者可以與VDR結合，引起一連串之生物反應。當巨噬細胞及單核細胞感應到病原體（如結核分枝桿菌）時，會強化VDR及CYP27B1之表現，使 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ 之作用加強，產生更強的抗菌作用⁽⁴⁾。這種抗菌作用需依賴足夠的維生素D，當維生素D不足或缺乏時會傷害到先天免疫反應，使個體易受感染，會導致全身抗菌能力下降。維生素D也可增強免疫力，減少病毒感染機會。維生素D的免疫調節功能也表現在適應性免疫力(adaptive immunity)，包括B淋巴球及T淋巴球。樹突細胞可間接增加活性的 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ ，促使產生Treg淋巴球，同時抑制T淋巴球產生IL-17。此作用顯示，25(OH)D在預防或治療自體免疫疾病（如多發性硬化症、類風濕性關節炎等）可能扮演重要角色。

(2) 維生素D在心臟及血管系統之角色

VDR已證實存在心肌細胞、心臟纖維母細胞、血管平滑肌細胞及內皮細胞⁽¹⁾。當維生素D缺乏時，會活化腎素-血管張力素-醛固酮系統(renin-angiotensin-aldosterone system)，使血壓升高，心肌肥厚⁽⁵⁾。另外，透過副甲狀腺素增加，除了造成血壓升高及心肌肥厚之外，還會引起血管發炎及內皮細胞功能受損，造成粥狀動脈硬化。動物實驗顯示維生素D缺乏可能造成內皮細胞功能異常，糖尿病病人補充維生素D可以改善內皮細胞功能。

Martins等研究血中25(OH)D濃度和心血管疾病危險因子之關係，結果：在最低25(OH)D濃度者，其高血壓、糖尿病、肥胖發生率，及血中三酸甘油酯濃度都較高。Wang等⁽⁶⁾探索血中25(OH)D濃度和心血管疾病的危險關係，血中25(OH)D濃度小於10ng/mL者，將來得到心血管疾病的機會，比血中25(OH)D濃度大於15 ng/mL者多了八成。Giovannucci等⁽⁷⁾的前瞻性研究，觀察18,255名40-75歲男性，他們在抽血時都沒有心血管疾病，追蹤十年後有454人得到非致死性心肌梗塞或致死性冠狀動脈病。把這454人和900名對照組比較，結果發現：得到心肌梗塞或死亡之風險，25(OH)D < 15 ng/mL、15-22.5 ng/mL及22.6-29.9 ng/mL者，分別是>30 ng/mL者之2.42倍、1.65倍及1.72倍。有學者依據這項研究提出推論：提高血中25(OH)D濃度至35 ng/mL，可預防30%男性心肌梗塞。

(3) 維生素D的防癌/治癌作用

表1 維生素D代謝物25(OH)D與癌症死亡率之相關

	癌症	參考文獻	不同 25(OH)D 族群之比較	RR	95% CI	P
1	乳癌	(11)	> 25 ng/mL vs. < 25 ng/mL	0.28	0.08-0.93	< 0.05
2	大腸直腸癌	(12)	> 32 ng/mL vs. < 20 ng/mL	0.52	0.29-0.94	< 0.02
		(11)	> 32 ng/mL vs. < 20 ng/mL	0.28	0.11-0.68	0.02
3	攝護腺癌		> 32 ng/mL vs. low level	0.16	0.05-0.43	< 0.001

在1980年，Garland等首先提出：美國大腸癌死亡率與紫外線照射呈現負相關，即紫外線照射少的區域，大腸癌死亡率較高⁽⁸⁾。同樣地，Schwartz等⁽⁹⁾於1990年也提出，在美國緯度愈北地區，攝護腺癌死亡率愈高。現已證實：維生素D的荷爾蒙作用對上皮細胞相關癌症有很強的抗癌作用。

維生素D透過以下作用來減少癌症的風險：①促進癌細胞凋亡；②減少癌細胞增殖及轉移潛力；③減少新生血管；④降低發炎現象。臨床上，維生素D過低已證明和大腸直腸癌、食道癌、口腔癌、胰臟癌及白血病有關。每增加10 ng/mL之25(OH)D血中濃度，可以降低17%所有癌症發生率及降低29%所有癌症死亡率。有人評估男性癌症死亡率可因每日補充1500單位之維生素D而減少29%⁽¹⁰⁾。增加血中25(OH)D濃度至40 ng/mL，可減少35%停經後婦女癌症風險。提高血中25(OH)D濃度至50 ng/mL，可減少80%乳癌發生率。

(4) 維生素D之其他作用

提高血中25(OH)D濃度至50 ng/mL，可減少50%第一型糖尿病。維生素D缺乏時肌肉會萎縮、無力，所以增加血中25(OH)D濃度至40 ng/mL，可減少50%老年人跌倒風險。維生素D攝取不足也與阿茲海默症、憂鬱症風險增加有關。也有研究指出維生素D可減少慢性疼痛，預防氣喘發作。

維生素D與死亡率

(1) 觀察性研究 (observational studies)

得到癌症（乳癌⁽¹¹⁾、大腸直腸癌^(11,12)、攝護腺癌）時血中25(OH)D濃度高者，該癌症死亡率比濃度低者，風險減少48%至84%（表1）。而這些早期的觀察，在2014年發表的綜合分析(meta-analysis)⁽¹³⁾，已得到印證。這篇綜合分析文章，共有846,412名參與

者，中間年齡63歲（59-71歲），初始血中25(OH)D濃度：中間值20.7 ng/mL，追蹤6.0年（3.0 - 9.5年）。比較25(OH)D最低的三分之一組及最高三分之一組，所有原因死亡率是1.35倍，而死於癌症者是1.14倍。另一篇文章則針對8個在歐洲及美國的前瞻性、觀察性研究做綜合分析⁽¹⁴⁾，共有26018位，50-79歲男、女性參加，平均追蹤期間4.2-15.9年。期間共有6695人死亡（2624人死於心血管疾病，2227人死於癌症）。把25(OH)D濃度分五組做比較，25(OH)D最低那組比最高那組，所有原因死亡率危險比值是1.57（95%信度區間1.36~1.81），癌症死亡率，危險比值是1.7（95%信度區間1.00-2.88），但只有在原來是罹癌者有意義。

維生素D是否真能降低死亡率？只憑觀察性研究還不夠。依照學術界的標準，需要有治療性研究（且要隨機對照之前瞻性研究才算，即randomized controlled trials, RCT）有一致結果，才能確定。

(2) 隨機對照之前瞻性研究

第一篇有關使用維生素D來預防癌症的RCT，發表在2007年⁽¹⁵⁾。比起對照組，接受維生素D₃（每日1100單位）及鈣者可減少77%的所有侵襲性癌症（包括乳癌、結腸癌、肺癌、血癌、子宮癌等），而單純補充鈣的一組亦可減少47%癌症。其中大約一半效果來自維生素D₃，一半來自鈣。由於此RCT之主要觀察結果是骨折發生率，而癌症發生率是次要觀察結果，加上沒有一組是單獨用維生素D₃，所以降低了此研究的說服力。

近年來有幾篇針對過去所發表的RCT做綜合分析，結果並不一致（表2）。Elamin等⁽¹⁶⁾綜合分析了至2010年8月發表的51篇有關維生素D對心血管疾病預後效果之RCT。維生素D劑量大部份在每天400-1000單位間，追蹤1個月至7年。結果顯示維生

表2 近年發表有關RCT之統合分析

文獻	年度	分析文獻截至	RCT 篇數	維生素D劑量	追蹤期間	死亡率相對風險		
						RR	95%CI	P 值
JCEM (16)	2011	2010年8月	51	400-1,000 IU/D (大部分)	1個月-7年	0.96	0.93-1.00	0.08
PLoS ONE (17)	2013	2013年1月	29	400-1,000 IU/D (大部分)	< 3年	1.04	0.97-1.12	0.28
			13	400-1,000 IU/D (大部分)	> 3年	0.94	0.90-0.98	0.001
BMJ (13)	2014	2013年8月	14 (D ₃)	10-6,000 IU/D	0.38-6.8年	0.89	0.80-0.99	-
			8 (D ₂)	208-4,500 IU/D	0.38-6.8年	1.04	0.97-1.11	-

素D對重要心血管疾病預後，沒有具有意義的影響。Zheng 等⁽¹⁷⁾針對過去追蹤小於3年之29篇RCT，及追蹤大於3年之13篇RCT做綜合分析，大部分補充維生素D劑量皆每日400-1000單位。結果顯示，所有原因死亡率在追蹤大於3年有意義降低。而追蹤小於3年者則沒差別。

最近發表在英國醫學期刊(BMJ)⁽¹³⁾，共22篇RCT（分析至2013年8月），發現如果把補充維生素D₃和維生素D₂之RCT分別分析，則補充維生素D₃之RCT，其治療組之死亡率有意義降低，而補充維生素D₂之RCT，其死亡率並沒有降低。

至目前為止，所有針對補充維生素D可否有效降低死亡率，或心血管疾病發生率，仍未有說服力之結論。其可能原因：①早期之RCT大部分是針對骨折或骨質疏鬆症預防做研究，而死亡率或心血管疾病發生率不是主要觀察結果；②使用劑量都明顯偏低，而且大部分未報告在服用維生素D時的25(OH)D濃度；③觀察時間不夠長（大部份小於3年）；④補充維生素D之劑型（維生素D₃或D₂）不一致；⑤補充維生素D方式不一致，大部分每日補充，但也有一週給1次，或3-4個月或一年給一次。

現有兩大RCT正在進行：①ViDA (Vitamin D Assessment)；②VITAL (Vitamin D and Omega-3 Trial)⁽¹⁸⁾。前者在紐西蘭，後者在美國進行，都是針對50歲以上的男女性，進行補充較大劑量維生素D（ViDA平均一天約3000單位，VITAL一天2000單位）的效果研究。ViDA的主要觀察結果是心血管疾病、感染、骨折；而VITAL的主要觀察結果是癌症、心血管疾病。

二項研究預期在2017年會有結果出來。相信ViDA及VITAL將在這個重要且有爭論的議題上提供重要訊息。

維生素D的建議攝取量

依據衛福部「國人膳食營養素參考攝取量」第六版(2003)，成人維生素D的建議攝取量如下：19-50歲，每日200單位，51歲以上，每日400單位。而美國Institute of Medicine (IOM) 已於2011年發佈對維生素D的最新建議⁽¹⁹⁾；他們接受了維生素D對骨質的益處（因為維生素D的骨骼外作用仍有爭議，未被列入考量），所以建議25(OH)D濃度要20 ng/mL以上。因此，修正每日維生素D的建議量為：70歲以下者，每日600單位，70歲以上者，每日800單位。而每日最高補充量為4000單位。

為了預防癌症、心血管疾病、糖尿病等慢性病，提升免疫力等，必須把25(OH)D的血中濃度提升至30 ng/mL以上。依據文獻資料及個人經驗，若血中25(OH)D <20 ng/mL (缺乏者)，每日補充4000-5000單位大部份可達到目標；若血中25(OH)D <30 ng/mL，而大於20ng/mL (不足者)，每日補充1000-2000單位即可。由於25(OH)D之半衰期為2-3週，因此，補充10-15週（約五個半衰期）後再檢測血液中25(OH)D濃度，觀察是否達到目標值。

至於服用大量維生素D₃會不會中毒？根據研究，在10-17歲學生，每週服用維生素D₃ 1400單位，25(OH)D₃濃度從15 ng/mL升高至19 ng/mL，若每週服用維生素D₃ 14,000單位，25(OH)D₃濃度從15 ng/

mL升高至36 ng/mL，沒有任何人中毒。另一個研究，在12名多發性硬化症病人所做，維生素D₃劑量從每週28,000單位，逐漸增加至每週280,000單位，同樣地，沒有任何人發生中毒現象（中毒者會有血鈣或尿鈣太高）。多篇有關維生素D研究的結論是：在每日30,000單位（血中濃度200 ng/mL）以下，未發生任何中毒現象。超過每日40,000單位，則有可能會有血鈣太高現象。

維生素D與腎結石

維生素D是否會增加腎結石的機會？有腎結石病史者能不能使用？這兩個問題是醫師跟病人常有的疑問。根據文獻資料⁽²⁰⁾，腎結石者常會有腸子內鈣吸收加強、尿中鈣排泄增加及骨頭過度流失鈣的現象。雖然活性維生素D常被認為在這些有關鈣的吸收、排泄及流失有相當作用，但是至目前為止，有結石者補充維生素D對鈣平衡的影響仍不清楚。大部份觀察性研究都未支持補充高濃度維生素D會增加腎結石的風險。在已有腎結石且維生素D缺乏者，短期補充維生素D不會增加尿液鈣排泄。尚未有前瞻性研究針對此二問題提出答案，有待將來的前瞻性研究來確定補充維生素D會不會增加腎結石之風險，以及已有腎結石者補充維生素D之安全性及效益。

結語

維生素D已經被證實為不只是“維生素”而已，透過其代謝物1 α -25(OH)₂D的廣泛分佈及作用，它更是一種荷爾蒙。維生素D的重要來源，80-90%由陽光照射皮膚合成維生素D的前驅物質；另外10-20%從食物獲得，動物性食品含有維生素D₃，植物性食品含有維生素D₂。維生素D₃較能有效提高血液中25(OH)維生素D。維生素D缺乏已是全球性現象，尤其在高緯度地區及冬天。基因、膚色、使用防曬油、肥胖、老年人及不健康飲食，都會影響到維生素D的製造及血中25(OH)D濃度。

由動物實驗及人體研究得知，維生素D的骨質外作用包括：增強或調節免疫力、有益自體免疫疾病治療、分泌胰島素、減少胰島素阻抗、降低血壓、改善內皮細胞功能、預防粥狀動脈硬化、預防及治療癌症、降低死亡率。臨床上維生素D之骨質外作用，大部份

來自於觀察性研究結果的支持，RCT的結果則不一致，期待有更大型隨機的、有對照組之前瞻性研究來證實。ViDA及VITAL為正在進行之兩大此類研究，將於2017年有結果。

因為目前維生素D便宜，而且可能有效，幾乎沒有毒性或副作用，建議把血中濃度提高到30 ng/mL以上，甚至更高，相信效益仍遠高於風險。

參考文獻

1. Norman AW: From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008;88(suppl):491S-499S.
2. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, et al.: Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet* 2010;376:180-188.
3. Wacker M, Holick MF: Sunlight and vitamin D: A global perspective for health. *Dermato-Endocrinology* 2013;5:51-108.
4. 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.
5. Li YC, Kong J, Wei M, et al.: 1,25-dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229-238.
6. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al.: Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-511.
7. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, et al.: 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008;168:1174-1180.
8. Garland CF, Garland FC: Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol* 1980; 9:227-231.
9. Schwartz GG, Hulka BS: Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? *Anticancer Res* 1990;10:1307-1311.
10. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, et al.: Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:451-459.
11. Freedman DM, Looker AC, Chang SC, et al.: Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1594-1602.
12. Ng K, Meyerhardt JA, Wu K, et al.: Circulating

- 25-hydroxyvitamin D levels and survival in patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2984-2991.
13. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, et al.: Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014;348:g1903.
 14. Schöttker B, Jorde R, Peasey A, et al.: Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ* 2014;348:g3656.
 15. 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.
 16. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin, KB, et al.: Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrin Metab* 2011;96:1931-1942.
 17. Zheng Y, Zhu J, Zhou M, et al. : Meta-analysis of long-term vitamin D supplementation on overall mortality. *PLoS ONE* 2013;8: e82109.doi:10.1371/journal.pone.0082109.
 18. Camargo CA: Vitamin D and cardiovascular disease. Time for large randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1442-1444.
 19. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al.: The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-58.
 20. Tang J, Chonchol MB: Vitamin D and kidney stone disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:383-389.

