

Redécouverte de l'importance de la vitamine D

D'après : Does vitamin D make the world go « round » ?

CL Wagner, SN Taylor, BH Hollis. *Breastfeed Med* 2008 ; 3(4) : 239-50.

La vitamine D revient sur le devant de la scène depuis quelques années. De plus en plus d'études font état de l'impact négatif d'une carence en vitamine D. Dès le 17^{ème} siècle, le rachitisme était connu comme étant un sérieux problème de santé chez les jeunes enfants. La première observation attribuant le rachitisme au manque d'exposition au soleil a été publiée en 1822. Quelques décennies plus tard, on constatait que l'huile de foie de morue guérissait le rachitisme. La vitamine D a été identifiée dans les années 1920. 50 années supplémentaires se sont écoulées avant que nous soyons capables de mesurer avec fiabilité les divers métabolites de la vitamine D.

Métabolisme de la vitamine D

L'exposition à la lumière du soleil est pour l'être humain la source majeure de vitamine D. La vitamine D3 (forme plus active que la vitamine D2) est fabriquée au niveau de notre peau sous l'action des UVB à partir de son précurseur. Elle entre ensuite dans la circulation sanguine, est hydroxylée par le foie, et repart dans la circulation, sous forme de 25(OH)D3 majoritairement liée à sa protéine de fixation. Seule la partie non liée peut traverser les membranes et donc être biologiquement active. La 25(OH)D3 est hydroxylée une seconde fois par les reins, et repart dans la circulation sous forme de 1,25(OH)D3, qui augmente l'absorption du calcium au niveau digestif, augmente sa réabsorption au niveau des reins, et favorise la minéralisation osseuse. La demi-vie normale de la 25(OH)D est d'environ 2 à 3 semaines. Si la 25(OH)D est le meilleur indicateur du statut pour la vitamine D, la 1,25(OH)D, ou calcitriol, est la forme la plus active, et peut être considérée comme la « véritable » forme de l'hormone qu'est la vitamine D.

Des études ont constaté qu'une exposition courte à la lumière du soleil (restant en deçà du coup de soleil) est l'équivalent de la prise de 10 000 à 25 000 UI de vitamine D. Mais chez les personnes à la peau sombre, la durée d'exposition nécessaire pourra être jusqu'à 10 fois plus longue. Ce point est particulièrement important lorsqu'on sait que même des personnes à la peau claire ne pourront pas synthétiser suffisamment de vitamine D au niveau de leur peau au-delà de certaines latitudes pendant les mois d'hiver. Une étude a constaté que l'occidental moyen passait 93% de son temps à l'intérieur. Le peu de temps passé à l'extérieur ne nous permet pas de synthétiser suffisamment de vitamine D. Certains ont affirmé qu'il suffisait d'exposer son visage et ses mains au soleil pendant 15 min 3 fois par semaine pour

fabriquer suffisamment de vitamine D, mais c'est trop optimiste, sauf pour les personnes qui vivent au niveau de l'équateur. La quantité de vitamine D synthétisée dépend de la surface de peau exposée, de la saison, et de la latitude.

Les vitamines D2 et D3 peuvent être apportées par l'alimentation, mais très peu d'aliments en contiennent. Elles se trouvent essentiellement dans certaines huiles de poisson, dans le jaune d'œuf, le beurre, et le foie. Notre alimentation occidentale courante apporte moins de 10% de nos besoins en vitamine D. Notre connaissance des besoins en vitamine D a varié avec le temps. Il y a 40 ans, on pensait que l'action de la vitamine D se limitait au métabolisme osseux. On recommandait un apport de 200 IU/jour pour les adultes, et 400 IU pour les femmes enceintes et allaitantes. Puis on a constaté, chez des sous-mariniens qui n'étaient pas du tout exposés au soleil, que même des doses de 600 UI/jour ne permettaient pas d'empêcher la baisse du taux de 25(OH)D. On réalise de plus en plus que nos besoins en vitamine D ont été sous-estimés. Pour quelles raisons, et pourquoi les spécialistes ont-ils hésité aussi longtemps pour les revoir à la hausse ?

Besoins et toxicité

Dès les années 1920, on a constaté la toxicité des suppléments de vitamine D, suite à la prise régulière de centaines de milliers d'UI par de jeunes enfants. Il est clair que de telles doses ne sont pas physiologiques. Ce qui a rendu les choses plus difficiles était que la toxicité était constatée à des doses plus basses chez certains enfants. Par ailleurs, des signes de toxicité ont également été constatés chez les enfants nés de mères qui avaient pris de la vitamine D. Mais à cette époque, il n'existait pas de moyens d'évaluer le statut pour la vitamine D.

Par la suite, on a découvert que les cas de toxicité survenus avec des doses nettement plus basses étaient liés à une maladie génétique, le syndrome de Williams, qui induit souvent des anomalies du métabolisme de la vitamine D. En dehors de ces cas particuliers, les cas de toxicité rapportés chez des enfants étaient liés à la prise de doses habituellement très supérieures à 10 000 UI/jour. Quels sont alors nos besoins réels en vitamine D ? Le meilleur moyen de les évaluer repose sur le dosage de la parathormone et de la 25(OH)D. Des études récentes permettent de penser que le taux circulant de 25(OH)D doit être > 32 µg/l pour optimiser l'intégrité de notre squelette.

Prévalence de la carence en vitamine D chez les bébés et les bambins

Prevalence of vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers. CM Gordon et al. Arch Pediatr Adolesc Med 2008 ; 162(6) : 505-12.

Une résurgence du rachitisme infantile par carence en vitamine D est constatée dans un certain nombre de pays (Etats-Unis, Canada, Angleterre, Chine...). Cette carence est plus fréquente chez les enfants à peau sombre, et chez les enfants exclusivement allaités. Le but de cette étude était de rechercher la prévalence de la carence en vitamine D chez de jeunes enfants, et d'analyser l'impact de la pigmentation de la peau, de la saison, de l'exposition au soleil, de l'allaitement, et de la prise de suppléments de vitamine D.

Pour cette étude transversale, on a inclus 380 enfants en bonne santé âgés de 8 à 24 mois, vus dans une grande consultation pédiatrique de Boston pour un examen de routine entre octobre 2005 et juin 2007. Cette consultation dessert une population essentiellement d'origine africaine et latine. A l'occasion de la visite de l'enfant, des données ont été recueillies sur les divers facteurs analysés (comprenant un interrogatoire sur l'alimentation de l'enfant, et sur l'alimentation des parents), un bilan clinique a été effectué, et des échantillons de sang ont été prélevés pour dosage de la 25(OH)D, et du taux sérique de calcium, phosphates, magnésium, parathormone, et phosphatases alcalines. Les enfants ont été répartis en 3 catégories en fonction de leur taux de 25(OH)D : statut suboptimal ($\leq 30 \mu\text{g/l}$), carence en vitamine D ($\leq 20 \mu\text{g/l}$), et carence majeure ($\leq 8 \mu\text{g/l}$). Tous les enfants présentant une carence en vitamine D ont passé un examen radiologique.

40% des enfants (n = 146) avaient un statut suboptimal pour la vitamine D, 12,1% ayant une carence modérée à sévère. Le taux de carence n'était pas significativement affecté par la couleur de la peau, l'âge de l'enfant ou la saison. Le taux de 25(OH)D était inversement corrélé au taux de parathormone. A l'analyse multivariable, les facteurs corrélés au risque de carence en vitamine D étaient l'allaitement exclusif sans prise de vitamine D par le bébé, et une plus faible consommation de lait chez les bambins (les laits industriels pour nourrissons et autres laits infantiles sont enrichis en vitamine D). A l'examen radiologique, 13 enfants présentaient des signes de déminéralisation, et 3 présentaient des signes de rachitisme.

Près de la moitié des enfants par ailleurs en bonne santé présente au minimum un statut suboptimal pour la vitamine D. Certes, cette étude porte sur une population à haut risque sur le plan ethnique et socioéconomique. Mais les 3/4 des enfants avaient été exclusivement nourris au lait industriel ; seulement 5,7% des enfants avaient été allaités et n'avaient pas reçu de suppléments de vitamine D. Certaines données qui auraient pu être intéressantes n'ont pas été recueillies (habillement de l'enfant en été). Ces résultats doivent donc être interprétés avec prudence. Toutefois, ils sont en faveur d'une supplémentation en vitamine D chez tous les enfants, ainsi que d'un suivi du taux sérique de 25(OH)D chez les enfants à risque de carence en vitamine D.

De multiples rôles

Mais nous découvrons maintenant que la vitamine D est une hormone qui a de nombreux rôles. La carence en vitamine D est impliquée dans le diabète de type I et II, les pathologies cardiovasculaires, la sclérose en plaque, la polyarthrite rhumatoïde, et au moins 15 cancers différents (cancer du sein, des ovaires, de la prostate, du poumon, colo-rectal...). Si les données épidémiologiques sont difficilement discutables, les raisons de cet impact de la carence en vitamine D restent à déterminer. Des études récentes ont commencé à décrypter le rôle de la vitamine D dans le fonctionnement de notre système immunitaire, et leurs résultats ont d'importantes implications. Ces études permettent de penser qu'afin de jouer totalement son rôle hormonal, le taux de 25(OH)D devrait être maintenu entre 54 et 90 $\mu\text{g/l}$, soit nettement plus que ce qui est considéré comme adéquat pour la santé osseuse.

Des études ont constaté que la prise de suppléments de 100 UI/jour a un impact mineur sur le taux sérique de 25(OH)D. Une étude évaluant l'impact de la prise quotidienne de 4000 UI/jour pendant 5 mois a constaté que cela permettait d'obtenir un taux sérique de 40 $\mu\text{g/l}$ de 25(OH)D, un taux normal, qui n'a cependant été atteint chez la plupart des sujets qu'au bout d'environ 3 mois de supplémentation. Une autre étude a évalué la prise de suppléments de 1000, 5000 et 10 000 UI/jour de vitamine D, ce qui a permis d'obtenir en fin d'étude des taux circulants de 25(OH)D de respectivement 33,6, 64,5 et 90 $\mu\text{g/l}$, et ce sans le moindre signe biologique d'hypervitaminose.

La vitamine D dans le lait maternel

On pensait que le rachitisme avait disparu depuis plusieurs décennies. Nous découvrons que ce n'est pas le cas. La majeure partie des cas de rachitisme concernent des enfants à la peau sombre qui sont exclusivement allaités. La carence en vitamine D est un sérieux problème même chez les enfants vivant dans des régions à ensoleillement élevé, en raison d'une exposition très limitée des mères et des bébés au soleil. Un certain nombre d'études déjà anciennes ont constaté que le statut de l'enfant allaité pour la vitamine D était corrélé au taux de vitamine D dans le lait maternel, et que la prise maternelle d'au moins 2000 UI/jour de vitamine D était nécessaire pour augmenter de façon significative le taux lacté de cette vitamine ; mais les auteurs estimaient qu'on ignorait dans quelle mesure ces doses nettement plus élevées que ce qui était recommandé ne présentaient pas des dangers.

Le transfert lacté de la vitamine D semble lié à sa capacité à se lier à sa protéine de transport. Cette dernière fonctionne comme un « réservoir ». La vitamine D ne peut traverser les membranes que lorsqu'elle n'est plus liée à cette protéine. Plus le taux de vitamine D libre est élevé, mieux elle pourra traverser les membranes, et plus elle passera dans le lait. Des travaux ont constaté que tant les précurseurs de la vitamine D que ses formes hydroxylées participaient à la capacité antirachitique de la vitamine D. Sachant cela, quelle forme de vitamine D est la plus importante dans le lait humain ? Les données actuelles permettent de penser que la

25(OH)D constitue un pôle stable de l'activité antirachitique du lait maternel, en raison de sa longue demi-vie (son taux au quotidien est donc peu affecté par les variations de l'exposition au soleil et les apports alimentaires), et en raison de la limitation de son passage dans le lait suite à sa fixation sur sa protéine de transport.

Augmenter l'activité anti-rachitique du lait maternel

Dans les années 1980, on a constaté que le taux de vitamine D dans le lait humain était de 20 à 70 UI/l. On a également démontré que la prise maternelle de suppléments de vitamine D et que l'exposition aux UVB augmentait ce taux lacté. Une étude a évalué l'impact de la prise d'un supplément de 4000 UI/jour de vitamine D par des mères allaitantes, et a constaté qu'à cette dose, le taux de vitamine D dans le lait maternel ne dépassait pas 200 UI/l. La même équipe a évalué l'impact de la prise maternelle de 6400 UI/jour de vitamine D, avec pour résultat un taux lacté de 500 à 800 UI/l de vitamine D, et un taux sérique nettement plus élevé de 25(OH)D chez les bébés allaités, le tout sans aucun signe d'hypervitaminose chez la mère. Pendant cette dernière étude, l'une des mères n'a pas pu prendre son supplément de vitamine D pendant 3 jours, et cela s'est traduit par une baisse immédiate du taux sérique et lacté de vitamine D chez cette mère ; cela souligne l'importance d'une supplémentation quotidienne pour le maintien d'un taux lacté optimal de vitamine D. Nous sommes loin des 400 UI/jour de vitamine D recommandées chez la mère allaitante. Des études plus poussées sur les besoins en vitamine D des femmes allaitantes sont nécessaires.

On a comparé l'impact de la prise de suppléments de vitamine D et celui d'une exposition au soleil au maximum de son intensité pendant > 15 heures par semaine. On a constaté des variations beaucoup plus importantes du taux de 25(OH)D dans le groupe exposé au soleil en raison des variations de la surface de peau nue exposée. Par ailleurs, il existe un seuil de saturation limitant la fabrication de 25(OH)D au niveau de la peau à partir de son précurseur. Enfin, il semble que le statut pour la vitamine D soit optimal lorsque le niveau circulant de vitamine D3 et de 25(OH)D3 est équimolaire. Un autre facteur à prendre en compte est le fait qu'en raison de la carence chronique en vitamine D dont souffrent de nombreuses personnes, l'enzyme hépatique d'hydroxylation n'opère pas à sa vitesse maximale. Aucune autre hormone stéroïdienne humaine n'a un métabolisme limité de cette façon en raison du manque de substrat.

Conclusion

Nous ne sommes encore qu'au début de notre compréhension des multiples rôles de la vitamine D dans le maintien de notre santé pendant toute notre vie. La carence en vitamine D est actuellement très répandue dans la population, en raison des modifications de notre mode de vie, mais également en raison de la perception notoirement insuffisante que nous avons de son rôle physiologique, de nos besoins, et de son éventuelle toxicité. La carence en vitamine

Impact d'une supplémentation maternelle et infantile en vitamine D

Effect of combined maternal and infant vitamin D supplementation on vitamin D status of exclusively breastfed infants. Saadi HF et al. Matern Child Nutr 2009 ; 5(1) : 25-32.

La carence sévère en vitamine D chez les mères allaitantes et leurs enfants est devenue un important problème de santé publique dans les pays du Moyen Orient. Le don de vitamine D aux bébés allaités aux doses habituellement recommandées pourra ne pas être suffisant pour résoudre le problème. Les auteurs ont évalué l'impact d'une supplémentation combinée de la mère et de son enfant allaité avec de la vitamine D sur leur statut pour cette vitamine, ainsi que sur l'activité antirachitique du lait maternel.

L'étude a porté sur 90 mères, qui ont été randomisées pour recevoir soit 2000 UI/jour de vitamine D2 (G1), soit 60 000 UI/mois de vitamine D2 (G2). Tous les enfants (n = 92) ont reçu quotidiennement 400 UI de vitamine D2 pendant les 3 premiers mois de vie. Le taux sérique de 25(OH)D était positivement corrélé chez les mères et leurs enfants à l'entrée dans l'étude et au bout de 3 mois. A leur entrée dans l'étude, la plupart des enfants présentaient une carence en vitamine D : taux de 25(OH)D < 37,5 nmol/l. Ce taux augmentait significativement au bout de 3 mois de supplémentation, pour passer de $13,9 \pm 8,6$ à $49,6 \pm 18,5$ nmol/l dans le G1, et de $13,7 \pm 12,1$ à $44,6 \pm 15$ nmol/l dans le G2. L'activité antirachitique du lait maternel était indétectable au début de l'étude (< 20 UI/l), et elle était en moyenne de 50,9 IU/l au bout de 3 mois.

La prise d'un supplément de vitamine D2 par la mère allaitante et par son bébé multipliait par 3 le taux sérique infantile de 25(OH)D, et abaissait de 64% la prévalence des carences en vitamine D, et ce sans aucun signe d'hypervitaminose.

D chez la mère et la carence en vitamine D qu'elle induit chez son bébé allaité sont des problèmes qui peuvent être prévenus et facilement traités.

Nous savons maintenant que le problème n'est pas lié au fait que le lait maternel est carencé en vitamine D. Nous savons également que donner des suppléments de vitamine D aux bébés ne résout qu'une partie du problème. Le résoudre vraiment nécessite de faire en sorte que la mère ait un statut optimal pour la vitamine D, ce qui permettra à son enfant d'avoir également un statut optimal pour cette vitamine. Les recommandations actuelles concernant les besoins en vitamine D des mères et des enfants sont totalement inadéquates au vu des études récentes démontrant l'impact négatif important sur la santé de la carence en vitamine D, dont la prévalence est actuellement importante.

Il est nécessaire de poursuivre les études sur cette vitamine, et d'édicter des recommandations tenant compte des connaissances que nous avons acquises et continuons d'acquérir sur ses multiples rôles biologiques.

Références

- Armas L et al. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 5387-5391.
- Bandeira F et al. Vitamin D deficiency : A global perspective. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006 ; 50 : 640-646.
- Chiu K et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004 ; 79 : 820-825.
- Dawodu A et al. Hypovitaminosis D and vitamin D deficiency in exclusively breastfeeding infants and their mothers in summer : A justification for vitamin D supplementation of breast-feeding infants. *J Pediatr* 2003 ; 142 : 169-173.
- Egan KM et al. Vitamin D insufficiency among African-Americans in the southeastern United States : Implications for cancer disparities (United States). *Cancer Causes Control* 2008 ; 19 : 527-535.
- Ford ES C, et al. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 1228-1230.
- Freedman DM et al. Serum levels of vitamin D metabolites and breast cancer risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008 ; 17 : 889-894.
- Friedman WF, Mills LF. The relationship between vitamin D and the craniofacial and dental anomalies of the supravalvular aortic stenosis syndrome. *Pediatrics* 1969 ; 43 : 12-18.
- Garland C et al. Serum 25(OH)D and colon cancer : Eight-year prospective study. *Lancet* 1989 ; 2 : 1176-1178.
- Garland F 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.
- Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the US due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 2002 ; 94 : 1867-1875.
- Greer FR et al. Effects of maternal ultraviolet B irradiation on vitamin D content of human milk. *J Pediatr* 1984 ; 105 : 431-433.
- Greer FR, Marshall S. Bone mineral content, serum vitamin D metabolite concentrations and ultraviolet B light exposure in infants fed human milk with and without vitamin D2 supplements. *J Pediatr* 1989 ; 114 : 204-212.
- Hayes CE. Vitamin D : A natural inhibitor of multiple sclerosis. *Proc Nutr Soc* 2000 ; 59 : 531-535.
- Hess AF. The history of rickets. In : *Rickets Including Osteomalacia and Tetany*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1929, pp. 22-37.
- Holick MF. Vitamin D : Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004 ; 79 : 362-371.
- Hollis BW, Horst RL. The assessment of circulating 25(OH)D and 1,25(OH)2D : Where we are and where we are going. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007 ; 103 : 473-476.
- Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2004 ; 79 : 717-726.
- Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation : High-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D in both mother and nursing infant. *Am J Clin Nutr* 2004 ; 80(Suppl) : 1752S-1758S.
- Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin sufficiency : Implications for establishing a new effective DRI for vitamin D. *J Nutr* 2005 ; 135 : 317-322.
- Hyponen E et al. Infant vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood : Northern Finland birth cohort 1966. *Ann N Y Acad Sci* 2004 ; 1037 : 84-95.
- Kimball SM et al. Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2007 ; 86 : 645-651.
- Lakdawala DR, Widdowson EM. Vitamin D in human milk. *Lancet* 1977 ; 1 : 167-168.
- Lefkowitz E, Garland C. Sunlight, vitamin D, and ovarian cancer mortality rates in US women. *Int J Epidemiol* 1994 ; 23 : 1133-1136.
- Martineau AR et al. A single dose of vitamin D enhances immunity to mycobacteria. *Am Rev Respir Crit Care Med* 2007 ; 176 : 208-213.
- Matsuoka LY et al. Chronic sunscreen use decreases circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D : A preliminary study. *Arch Dermatol* 1988 ; 124 : 1802-1804.
- Matsuoka LY et al. Racial pigmentation and the cutaneous synthesis of vitamin D. *Arch Dermatol* 1991 ; 127 : 536-538.
- Matsuoka LY et al. Clothing prevents ultraviolet-B-radiation-dependent photosynthesis of vitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 ; 75 : 1099-1103.
- McCollum EV et al. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin, which promotes calcium deposition. *J Biol Chem* 1922 ; 53 : 219-312.
- Merlino LA et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis : Results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 72-77.
- Misra M et al. Vitamin D deficiency in children and its management : Review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008 ; 122 : 398-417.
- Nesby-O'Dell S et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age : Third National Health and Nutrition Examination Survey : 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2002 ; 76 : 187-192.
- Olmez D et al. The frequency of vitamin D insufficiency in healthy female adolescents. *Acta Paediatr* 2006 ; 95 : 1266-1269.
- Otani T et al. Plasma vitamin D and risk of colorectal cancer : The Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Br J Cancer* 2007 ; 97 : 446-451.
- Pettifor J. Rickets and vitamin D deficiency in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005 ; 34 : 537-553.
- Pittas AG et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 650-656.
- Reeve LE et al. Vitamin D of human milk : Identification of biologically active forms. *Am J Clin Nutr* 1982 ; 26 : 122-126.
- Robien K et al. Vitamin D intake and breast cancer risk in postmenopausal women : the Iowa Women's Health Study. *Cancer Causes Control* 2007 ; 18 : 775-782.
- Smith JE, Goodman DS. The turnover and transport of vitamin D and of a polar metabolite with the properties of 25(OH)D in human plasma. *J Clin Invest* 1971 ; 50 : 2159-2167.
- Specker BL et al. Effect of race and diet on human milk vitamin D and 25(OH)D. *Am J Dis Child* 1985 ; 139 : 1134-1137.
- Taha SA et al. 25(OH)D and total calcium : Extraordinarily low plasma concentrations in Saudi mothers and their neonates. *Pediatr Res* 1984 ; 18 : 739-741.
- Takeuchi A et al. Effects of ergocalciferol supplementation on the concentration of vitamin D and its metabolites in human milk. *J Nutr* 1989 ; 119 : 1639-1646.
- Taussig HB. Possible injury to the cardiovascular system from vitamin D. *Ann Intern Med* 1966 ; 65 : 1195-1200.
- Tseng M et al. Dairy, calcium, and vitamin D intakes and prostate cancer risk in the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study cohort. *Am J Clin Nutr* 2005 ; 81 : 1147-1154.
- Vieth R et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Amer J Clin Nutr* 2007 ; 85 : 649-650.
- Wagner C et al. High-dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants : A six-month follow-up pilot study. *Breastfeeding Med* 2006 ; 1 : 59-70.
- Wagner CL, Greer F ; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding ; et al. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008 ; 122 : 1142-1152.
- Ward L. Vitamin D deficiency in the 21st century : A persistent problem among Canadian infants and mothers. *CMAJ* 2005 ; 172 : 769-770.
- Webb AR et al. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988 ; 67 : 373-378.
- Wu K et al. A nested case control study of plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007 ; 99 : 1120-1129.
- Ziegler EE et al. Vitamin D deficiency in breastfed infants in Iowa. *Pediatrics* 2006 ; 118 : 603-610.
- Zittermann A et al. Vitamin D insufficiency in congestive heart failure : Why and what to do about it? *Heart Fail Rev* 2006 ; 11 : 25-33.