

Siste nytt om vitamin D

Norske myndigheter og Kreftforeningen har lenge hatt en restriktiv holdning til vitamin D i kosttilskudd og soling. Førstnevnte har advart mot mulig forgiftning ved høye inntak, sistnevnte mot å sole seg uten krem med faktor 15–30 og å være i sola midt på dagen. Kreftforeningen advarer mot solariebruk og har støttet 18-årsgrense for adgang til solarier, noe som ble innført 1. januar i år.¹ For lite sol fører imidlertid til dårligere helse, blant annet til mer kreft. Vitenskapskomiteen for Mattilsynet (VKM) har endelig i et høringsbrev anbefalt å øke maksimumsgrensa for vitamin D per anbefalt døgndose for voksne fra 20 til 80 µg.² William B. Grant gjennomgår forskningsfunn fra 2015–2016.³

Tekst William B. Grant

Oversatt/tilrettelagt Dag Viljen Poleszynski

Foto

*****ramme*****

Kort fortalt

- Hvert år publiseres flere tusen forskningsartikler om vitamin D, og antallet er økende.
- Vitamin D-status påvirker blant annet forløpet ved graviditet og fødsel, beinhelse, kreft, autismspektrum sykdom, overvekt, diabetes, flere autoimmunsykdommer, smerter, AD/HD og ulike betennelsesykdommer.
- Tross advarsler om ”farlig” UV-stråler viser forskning at soling gir god helse.
- Blodkonsentrasjoner opp mot 100 ng/ml (250 nmol/L) er ikke påvist å være skadelig.
- Ved mangel på sol/UV-eksponering er tilskudd av vitamin D et godt alternativ.
- Om vinteren anbefales et inntak på 25–125 µg/d.

*****ramme slutt*****

I 2015 hadde PubMed 4 356 artikler med vitamin D i tittelen eller sammendraget og i 2016 hele 4 388.⁴ Her ser vi nærmere på 18 artikler som trolig kommer til å påvirke medisinske retningslinjer og offentlige holdninger til vitamin D, i tillegg til pågående forskning. Temaene for gjennomgangen er:

- Mulige helsefordeler av UVB-eksponering som ikke er relatert til vitamin D.
- Fordeler forbundet med høyere 25-hydroksivitamin D-konsentrasjoner under graviditet og amming.
- Risikoreduksjon av kreft med vitamin D-tilskudd.
- Autistisk spekterforstyrrelser reduseres ved høyere 25(OH)D-konsentrasjon
- Beinbrudd blant spedbarn: barnemishandling eller rakitt (engelsk syke)?
- Er høye 25(OH)D-konsentrasjoner skadelig?
- Publikums forståelse av vitamin D
- Økning av 25 (OH)D-konsentrasjon i matvarer

Kort beskrivelse av artiklene

UV-eksponering

I løpet av de siste åra har det vært økt interesse for helsefordelene forbundet med regelmessig soling. UVB-stråler fra sola er den viktigste kilden til vitamin D for folk flest. Geografiske studier har vist lavere forekomst av en rekke sykdommer med høyere UVB-doser, ”inkludert anafylaktisk sjokk/matallergi, atopisk dermatitt og eksem, AD/HD, autisme, rygg smerter, kreft, tannrøte, diabetes type 1, høyt blodtrykk, inflammatorisk tarmsykdom, lupus,

mononukleose, multippel sklerose, Parkinsons, lungebetennelse, leddgikt og blodforgiftning.”⁵

Observasjonsstudier har funnet at høyere serumkonsentrasjoner av 25-OH-vitamin D (kalsidiol) er forbundet med lavere risiko for mange sykdommer. Siden randomiserte studier med vitamin D-tilskudd ikke alltid har støttet disse studiene, har en rekke forskere undersøkt om det finnes helsefordeler av soleksponeering som skyldes andre mekanismer enn vitamin D-produksjon. Fem artikler som utforsker dette spørsmålet, er inkludert i listen over de viktigste vitamin D-artiklene i 2015–2016.

En av artiklene er et sammendrag av foredrag på en konferanse arrangert av GrassrootsHealth i desember 2014.^{6,7} De fleste presentasjonene la vekt på studier av vitamin D fra solas UVB-eksponering og helsevirkninger, med eksempler på redusert risiko for mange typer kreft, diabetes type 1 og problemer under svangerskap og fødsel. Det ble også bemerket at kroppen foretar en rekke fysiologiske tilpasninger til soleksponeering, og disse reduserer risikoen for uønskede effekter som godartet (basalcellekreft) og ondartet føflekkreft (melanom).

En fersk litteraturgjennomgang fant at soleksponeering førte til lavere forekomst av flere typer kreft, hjerte- og karsykdom, Alzheimers/demens, nærsynthet og netthinnedegenerering (makula), diabetes og multippel sklerose (MS). ”Budskapet om å unngå sol bør endres til å godta soleksponeering uten forbrenning, men likevel nok til å oppnå serum 25(OH)-vitamin D-konsentrasjon på 30 ng/mL eller høyere i den solrike årstida og de generelle fordelene ved UV-eksponering utover de som skyldes vitamin D.”⁸ Forskerne bemerket at en del av årsaken til redusert soleksponeering siste tiår er endringer i livsstilen, der mer tid blir tilbrakt i biler og innendørs. Uregelmessig, gjentatt soleksponeering er assosiert med økt risiko for godartet hudkreft og melanom. Imidlertid er risikoen for disse kreftformene svært liten, sammenliknet med den betydelig reduserte risikoen soling gir for å utvikle kreft ellers i kroppen.

En annen oversiktsartikkel uttalte i sammendraget:⁹ ”I løpet av de siste tiåra er det oppdaget nye, hovedsakelig gunstige assosiasjoner mellom sollys og sykdom, noe som i første omgang tilskrives vitamin D. Det foreligger imidlertid holdepunkter for at produksjon av nitrogenoksid, melatonin, serotonin, endorfiner, lysnedbrytning av folsyre, immunmodulering, lystilpasning og effekten av (sol)lys på biologiske klokker også er involvert.” Artikkelen gjennomgår publisert litteratur og konkluderer at både for mye og for lite sollys kan være helseskadelig.

Det er kjent at dødeligheten er høyere om vinteren enn om sommeren. Mulige medvirkende faktorer inkluderer sesongmessige endringer i dagslyspeperioden, synlig sol eller UV-stråledoser, 25(OH)-vitamin D-konsentrasjon og temperatur. En artikkel fra 2015 fant at ”mer enn 4 000 proteinkodende mRNA i hvite blodlegemer og fettvev viste ulike sesongprofiler Med hensyn til vevsfunksjon har immunsystemet en kraftig proinflammatorisk transkripsjonsprofil [avlesning av DNA, red. anm.] under europeisk vinter, med økte nivåer av løselig IL-6 reseptor og C-reaktivt protein, biologiske risikomarkører for hjertesykdom, psykiatriske og autoimmune sykdommer, markører som er høyest om vinteren. Sykliske årlige variasjoner bør undersøkes videre som mulige bidragsyttere til ulike aspekter ved menneskets fysiologi og sykdom.”¹⁰ Det skal bli interessant å følge forskningen på temaet.

Et meget interessant eksperiment ble utført i Danmark for å bestemme hvor høy 25(OH)-vitamin D-konsentrasjon som kunne oppnås med UVB-eksponering på 80 prosent av kroppen uten at man ble solbrent.¹¹ Tjueto friske, danske soltilbedere i alderen 22–62 år med samme

lyse hudfarge deltok. Måling av 25(OH)-vitamin D-konsentrasjonen ved forsøksstart var 85 ± 21 nmol/L (34 ± 8 ng/ml). Ved slutten av ni ukers behandling var gjennomsnittskonsentrasjon hele 134 nmol/L (54 ng/ml). Verdiene økte med antall dager i sola, kroppshøyden og varierte med polymorfismer av vitamin D-reseptorgenet. Faktorer som førte til mindre økning, var alder og forskjeller i hudpigmentering. Dermed viste artikkelen at økningen av 25(OH)-vitamin D-konsentrasjon var avhengig av en rekke individuelle faktorer.

Hvordan dannes vitamin D i kroppen?

Vitamin D₃ (kolekalsiferol) dannes når UVB-stråler treffer 7-dehydrokolesterol i huden. Vitamin D sirkulerer deretter i blodet og blir omdannet til 25-hydroksivitamin D (25(OH)-vitamin D eller kalsidiol) i leveren ved tilsetning av én hydroksylgruppe (OH). Dette er den formen for vitamin D som sirkulerer i blodet og som vanligvis måles for å bestemme vitamin D-status. En annen OH-gruppe kan legges til av nyrene for å danne 1,25-dihydroksivitamin D [$1,25(\text{OH})_2$ -vitamin D eller kalsitriol]. Denne aktive metabolitten av vitamin D bidrar til å regulere kalsiumkonsentrasjonen i blodet. Nyrene kan også indusere produksjon av katelisin, et polypeptid [en kort aminosyrekjede, red. anm.] som motvirker infeksjoner.

Mesteparten av virkningene til vitamin D skjer ved at kalsitriol aktiverer vitamin D-reseptorer (VDR). Nesten hver eneste celle i kroppen har VDR festet til kromosomer. Når en VDR er aktivert, blir uttrykket av mange gener berørt – noen blir oppregulert, andre nedregulert. Organer som krever kalsitriol, som for eksempel de som rammes av kreft, kan også konvertere kalsidiol til kalsitriol.

25(OH)-vitamin D under graviditet og amming

Resultater fra to kontrollerte, randomiserte studier (RCT) av vitamin D-tilskudd med gravide kvinner i Sør-Karolina ble analysert på ny ved å se på 25(OH)D-konsentrasjon innen seks uker etter fødselen i stedet for hvor mye vitamin D-tilskudd de tok. Den fant at stadig færre premature barn ble født med økende konsentrasjon av 25(OH)D-konsentrasjon.¹² Fødselstidspunktet varierte fra 37 uker ved 25(OH)D-konsentrasjon på 8 ng/ml til 39 uker ved 40 ng/ml uten signifikante endringer ved konsentrasjoner over 40 ng/ml. En økning i 25(OH)D-konsentrasjonen fra 20 til 40 ng/mL reduserte risikoen for tidlig fødsel med 59 prosent. Det skal bemerkes at den opprinnelige statistiske analysen av disse datasettene utelukkende var basert på vitamin D-dosen, som ikke viste noen stor effekt.

Forskere innser nå at vitamin D-inntaket ikke er direkte knyttet til 25(OH)D-konsentrasjon. Fordi en høy 25(OH) D-konsentrasjon er forbundet med betydelig helsefordeler, bør randomiserte, kontrollerte studier med vitamin D gjennomføres og evalueres basert på forbedring i 25(OH)D-konsentrasjoner, ikke på inntatt vitamin D.¹³

En RCT med henholdsvis 110 µg/d vitamin D₃ versus 10 µg/d ble gjennomført på gravide kvinner med høy risiko for atopisk eksem i familien på tre sentre i USA. Tilskuddene startet i ukene 10–18. Hypotesen som ble testet, var at høyere dose vitamin D₃ ville redusere risikoen for å utvikle svangerskapsforgiftning (preeklampsi). Imidlertid fant forskerne ingen forskjell i preeklampsi med økende vitamin D-inntak. Risikoen var imidlertid sterkt avhengig av serum 25(OH) D-konsentrasjon og falt fra 11 prosent like under 10 ng/ml til mindre enn 2 prosent ved 70 ng/mL. Denne studien er nok et godt eksempel på hvorfor tradisjonelle RCT som bare ser på vitamin D-inntaket, ikke kan anses som pålitelige.

I en annen i en serie kontrollerte studier (RCT) med vitamin D₃ ble ammende kvinner gitt 10, 60 eller 160 µg /d. Spedbarna til mødre som fikk 10 µg per dag vitamin D₃, fikk også samme

dose. Konsentrasjonen av 25(OH)-vitamin D til spedbarn hvis mødre var gitt 10 eller 160 µg/d, var de samme. Konsentrasjonen av 25(OH)D for spedbarn hvis mødre fikk 60 µg/d, var utilstrekkelig. Det var ingen bivirkninger forbundet med å gi 160 µg/d.¹⁴

En metaanalyse av flere kontrollerte studier med vitamin D og vitamin D pluss kalsiumtilskudd hos gravide og fant at å supplere gravide kvinner med vitamin D i en enkelt eller flere doser, tilsynelatende reduserte risikoen for svangerskapsforgiftning, lav fødselsvekt og for tidlig fødsel. Imidlertid økte risikoen for prematur fødsel da vitamin D og høye doser av kalsium ble kombinert.¹⁵

Kreft

To av de beste artiklene diskuterte kreftforekomst relatert til 25(OH)D eller vitamin D₃-tilskudd. Den første var en samleanalyse fra to studier, den ene av vitamin D-tilskudd blant postmenopausale ikke-latinske hvite kvinner i Nebraska, den andre fra den frivillige kohorten ikke-latinske hvite kvinner fra en kohort fra GrassrootsHealth. Den fant at forekomsten ble redusert fra 2 prosent/år ved 18 ng/ml til 0,4 prosent/år med 63 ng/ml.¹⁶

Den andre var en konferanserapport om resultatene av en fireårig studie (RCT) hvor postmenopausale kvinner enten fikk 50 µg/d vitamin D₃ pluss 1500 mg/d kalsium eller vitamin D og kalsiumplacebo. Behandlinga reduserte kreftforekomsten med en tredel.¹⁷ Basert på tidligere arbeid av samme gruppe, samt funn fra andre studier, kan kalsiumtilskudd ha bidratt med om lag en tredel av nedgangen. Ikke desto mindre støtter denne studien litteraturen som viser at vitamin D reduserer risikoen for kreft, noe som er vist i mange geografiske studier i enkeltland og observasjonsstudier. Høyere doser vitamin D₃ ville ha redusert risikoen ytterligere, basert på funn fra observasjonsstudier.

Autismespektersykdom

Rollen til vitamin D for å redusere risikoen og/eller symptomer på autismespektersykdom har vært studert siden John Cannell i 2008 foreslo en slik forbindelse. To nyere artikler fra Egypt fant gunstige effekter på autismesyntomer av vitamin D-tilskudd.

Den første studien ble utført på 122 barn i alderen 3–9 år med autismespekterlidelse og fant at autismeskåren var omvendt korrelert med konsentrasjonene av 25(OH)D: Skalaen som ble brukt for å rangere barneautisme (CARS), forbedret seg fra 41 på omkring 8 ng/ml til 30 for dem med 25(OH) D-konsentrasjon på 25 ng/mL.¹⁸ 106 av barna deltok i en åpen studie hvor de ble gitt 7,5 µg/d vitamin D₃/kg/d, men ikke over 125 µg/dag i en periode på tre måneder. Etter vitamin D-terapi ble det funnet betydelige forbedringer i de fleste av CARS-skårene.

I en kontrollert studie (RCT) fikk autistiske barn i alderen 3–10 år 7,5 µg/d vitamin D₃/kg/d, men ikke over 124 µg/d i en firemånedersperiode. 25(OH)D-konsentrasjoner økte fra en middelvei på 26 ng/ml til 46 ng/ml. Skåren for avvikende atferd ble cirka 50 prosent lavere, fra null for kommunikasjon til 50 prosent for atferd, mens skåren for sosial respons ble fra null til 10 prosent bedre.¹⁹

Beinbrudd blant barn: mishandling eller rakitt?

John Cannell og Michael Holick publisert en artikkel hvor de påpekte at røntgen av beinbrudd hos spedbarn ikke bør brukes som bevis på overgrep mot barn. I stedet bør benbiopsi benyttes. Røntgenstråler bommer på rakitt 80 prosent av tida.²⁰ Artikkelen bør bidra til å redusere praksisen med å ta barn med brukket bein fra foreldre som er mistenkt for å misbruke dem når de heller trenger behandling for rakitt.

Er høy 25(OH)D-konsentrasjon skadelig?

En av grunnene til at Institutt for medisin (IM) anbefalte at 25(OH)D-konsentrasjon ved god helse bare skulle være 20 ng/ml, og at man ikke skulle ta mer enn 100 µg/d vitamin D, var bekymring for negative effekter rapportert med høyere 25(OH)D-konsentrasjoner. Dette ble ofte vist i form av U- eller J-formede kurver, dvs. at risikoen for bivirkninger var høyere ved både lave og høye konsentrasjoner. Som reaksjon på dette har undertegnede og andre vitamin D-forskere gjennomgått mange av studiene som rapporterer om sammenheng mellom J- eller U-formet 25(OH)D-konsentrasjon og helse. Vi fant at mange av studiene ikke var i samsvar med andre studier med samme endepunkter, for eksempel for alle dødsårsaker.²¹ Det fantes få holdbare bevis for at en 25(OH)D-konsentrasjon opp mot 100 ng/ml (250 nmol/L) var skadelig. En foreslått forklaring på funnene var at deltakerne i studiene med høye 25(OH)D-konsentrasjoner nylig kan ha begynt å supplere med vitamin D. Dette skyldtes kanskje at de ble informert av legen om at de hadde en vitamin D-mangelsykdom, og at udiagnostisert vitamin D-mangelsykdom ble påvist først seinere i studien.

Offentlig forståelse av vitamin D

En fransk artikkel fant at allmennheten ikke forstår vitamin D særlig godt. ”Deltakerne siterte ikke alltid nøyaktig vitamin D-kilder (for eksempel nevnte bare 72 % soling og feit fisk 61 %) eller kjente helseeffekter (for eksempel beinhelse: 62–78%). I motsetning til dette nevnte de uriktige kilder og helsevirkninger der det ennå ikke foreligger enighet (for eksempel hudkreft).”²²

Hvordan øke 25(OH)D-konsentrasjon via kostholdet

En artikkel av Cashman og medarbeidere argumenterer for å øke 25(OH)D-konsentrasjon i befolkninga ved å øke vitamin D i maten, enten ved å tilsette vitamin D til mat eller ved å gi vitamin D-beriket fôr til husdyr for å øke konsentrasjonen av 25(OH)D i produkter som kjøtt, melk og egg.²³ De påpeker at den generelle befolkninga ikke tar vitamin D-tilskudd, og at med godt utformede programmer kunne folk få 10–20 µg/d vitamin D fra maten de spiser.

Konklusjon og anbefalinger

Det er et økende enighet om at optimal 25(OH)D-konsentrasjon er på mer enn 40 ng/ml (100 nmol/L). Fornuftig UVB-eksponering fra sol synes å være den beste måten for å øke den når mulig. Et inntak på 25–125 µg/d vitamin D₃ når dette ikke er mulig, for eksempel om vinteren, er et godt alternativ. Det er også nyttig å få målt 25(OH)D-konsentrasjonen, siden det finnes store variasjoner på grunn av fysiologiske og genetiske faktorer. Både GrassrootsHealth og Vitamin D Council tilbyr blodprøver med små dråper per post til en rimelig pris. Disse testene er nå like nøyaktige som blodprøvene hos legen.

I de neste åra vil resultatene fra en rekke store, kontrollerte vitamin D₃-studier bli publisert. Selv om de fleste av de randomiserte kontrollerte studier ikke har inkludert 25(OH)D-konsentrasjon i forsøksoppsettet, kan vi likevel håpe at disse studiene gir ekstra støtte for rollen vitamin D har for best mulig helse.

ramme*****

Om forfatteren

William B. Grant (f. 1942) fra Fresno, California, har en PhD i fysikk fra Universitetet i California, Berkeley. Han var seniorforsker ved NASA Langley forskningscenter og startet for 16 år siden studier av UV-stråling og helse.

Grant leder Sunlight, Nutrition, and Health Research Center (SUNARC) i San Francisco, California (www.sunarc.org/wbgbackground.htm) og samarbeider med stiftelsene UV Foundation (www.uvfoundation.org/), Sunlight Research Forum (sunlightresearchforum.eu/), Vitamin D Council (vitamindcouncil.org/), Vitamin D Society of Canada (vitaminsociety.org/about.php) og Bio-Tech-Pharmaceutical (biotechpharmaceutical.com/). Han har skrevet/er medforfatter i over 230 vitenskapelige artikler om vitamin D, jf. www.sunarc.org/about.htm. Han har tidligere bidratt med to artikler i Helsemagasinet, hhv. i nr. 8/2011 og nr. 3/2015. E-post: wgrant@infionline.net.

Kilder:

¹ <https://kreftforeningen.no/forebygging/sol-solarium-og-kreft/>.

² Fjetland O. Høring – forslag til endringer i kosttilskuddforskriften – separate maksimumsgrenser for småbarn, barn, unge og voksne over 18 år, maksimumsgrenser for folsyre, magnesium, vitamin C, kalsium og vitamin D, spesifikke merkekrav og midlertidig oppheving av ikke reviderte maksimumsgrenser. Mattilsynet, 9.11.2016.

<http://www.mattilsynet.no/sok/?search=VKM+2016+vitamin+D>

³ Grant WB. The top 18 vitamin D papers in 2015-2016. OMNS 13.2.2017.

<http://orthomolecular.org/resources/omns/v13n08.shtml>.

⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.

⁵ Grant WB. The role of geographical ecological studies in identifying diseases linked to UVB exposure and/or vitamin D. *Dermato-Endocrinology* 2016; 8: e1137400.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4862381/>

⁶ Baggerly CA, Cuomo RE, French CB mfl. Sunlight and vitamin D: Necessary for public health. *Journal of the American College of Nutrition* 2015; 34: 359–65.

<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07315724.2015.1039866>.

⁷ <http://ucsd.tv/vitamin-d-public-health/>.

⁸ Hoel DG, Berwick M, de Gruijl FR mfl. The risks and benefits of sun exposure 2016. *Dermato-Endocrinology* 2016; 19: e1248325. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5129901/>

⁹ van der Rhee HJ, de Vries E, Coebergh JW. Regular sun exposure benefits health. *Medical Hypotheses* 2016; 97:34–37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27876126>.

¹⁰ Dopico XC, Evangelou M, Ferreira RC mfl. Widespread seasonal gene expression reveals annual differences in human immunity and physiology. *Nature Communications* 2015; 6: 7000.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25965853>

¹¹ Datta P, Philipsen PA, Olsen P mfl. Major inter-personal variation in the increase and maximal level of 25-hydroxy vitamin D induced by UVB. *Photochemical & Photobiological Sciences* 2016; 15: 536–45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27001558>

¹² Wagner CL, Baggerly C, McDonnell S mfl. Post-hoc analysis of vitamin D status and reduced risk of preterm birth in two vitamin D pregnancy cohorts compared with South Carolina March of Dimes 2009–2011 rates. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2016; 155 (Pt B): 245–51.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26554936>

¹³ Mirzakhani H, Litonjua AA, McElrath TF mfl. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *Journal of Clinical Investigation* 2016; 126: 4702–15.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27841759>

¹⁴ Hollis BW, Wagner CL, Howard CR mfl. Maternal versus infant vitamin D supplementation during lactation: A randomized controlled trial. *Pediatrics* 2015; 136: 625–34.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26416936>.

¹⁵ De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK mfl. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 1: CD008873.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27355803>.

¹⁶ McDonnell SL, Baggerly C, French CB mfl. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations ≥ 40 ng/ml are associated with $>65\%$ lower cancer risk: Pooled analysis of randomized trial and prospective cohort study. *PLoS One* 2016; 11(4): e0152441. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27049526>

-
- ¹⁷ Lappe J, Travers-Gustafson D, Garland C mfl. Vitamin D and calcium supplementation significantly decreases cancer riskLresults of a randomized trial. *American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 85: 1586–91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17556697>
- ¹⁸ Saad K, Abdel-Rahman AA, Elserogy YM mfl. Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children. *Nutritional Neuroscience* 2016; 19: 346–51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25876214>
- ¹⁹ Saad K, Abdel-Rahman AA, Elserogy YM mfl. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation in children with autism spectrum disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and allied disciplines* 2016; Nov 21.doi: 10.1111/jcpp.12652. [Epub ahead of print]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27868194>.
- ²⁰ Cannell JJ, Holick MF. Multiple unexplained fractures in infants and child physical abuse. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27641737>
- ²¹ Grant WB, Karras SN, Bischoff-Ferrari HA mfl. Do studies reporting 'U'-shaped serum 25-hydroxyvitamin D-health outcome relationships reflect adverse effects? *Dermato-Endocrinology* 2016 May 16;8: e1187349. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27489574>
- ²² Deschasaux M, Souberbielle JC, Partula V mfl. What do people know and believe about vitamin D? *Nutrients* 2016; 8: pii: E718. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27845705>
- ²³ Cashman KD, Dowling KG, Škrábsková Z mfl. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *American Journal of Clinical Nutrition* 2016; 103: 1033–44. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26864360>